



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 3/08 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 413/14 (2019.02); C07D 401/12 (2019.02); C07D 401/14 (2019.02); A61K 31/4725 (2019.02); A61K 31/5377 (2019.02); A61K 31/506 (2019.02); A61P 29/00 (2019.02); A61P 3/08 (2019.02); A61P 11/06 (2019.02); A61P 31/16 (2019.02); A61P 37/08 (2019.02); A61P 37/06 (2019.02); A61P 9/10 (2019.02); A61P 19/02 (2019.02); A61P 25/28 (2019.02); A61P 1/04 (2019.02)

(21)(22) Заявка: 2016115082, 17.09.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
17.09.2014

Дата регистрации:
02.04.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
22.09.2013 US 61/880,974;
23.04.2014 US 61/983,444

(43) Дата публикации заявки: 25.10.2017 Бюл. № 30

(45) Опубликовано: 02.04.2019 Бюл. № 10

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 22.04.2016

(86) Заявка РСТ:
US 2014/055967 (17.09.2014)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/042078 (26.03.2015)

Адрес для переписки:
125009, Москва, Романов пер., 2, стр. 1, Сквайр Паттон Боггз Москва ЛЛС, Безруковой О.М.

(72) Автор(ы):

СИ Нин (US),
ВАН Лян (CN),
ВАН Тинцзинь (CN)

(73) Патентообладатель(и):

КАЛИТОР САЙЕНСЕЗ, ЛЛС (US),
САНШАЙН ЛЕЙК ФАРМА КО., ЛТД.
(CN)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 2013032591 A1, 07.03.2013 & RU 2014111823 A, 10.10. 2015. US 20120245169 A1, 27.09.2012 & RU 2582676 C2, 27.04.2016. Berndt A, et al., The p110δ structure: mechanisms for selectivity and potency of new PI(3)K inhibitors. Nature Chemical Biolgy, 2010, Feb; 6(2):117-24. WO 2010129816 A2, 11.11.2010.

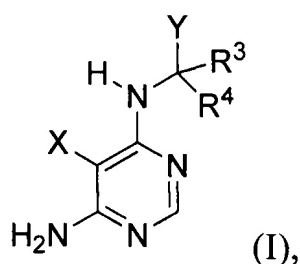
(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ АМИНОПИРИМИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к новому соединению формулы (I) или его стереоизомеру, или фармацевтически приемлемой соли. Соединения обладают свойствами ингибитора PI3-киназы, в частности PI3-киназы, представляющей собой

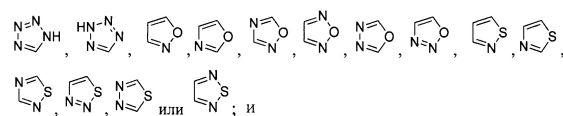
PI3Kδ. Соединения могут быть использованы для лечения заболеваний, выбранных из группы астма, хроническая обструктивная болезнь легких (COPD, ХОБЛ), вирусные респираторные инфекции, вирусные обострения респираторных

заболеваний, аспергиллез, лейшманиоз, аллергические риниты, atopические дерматиты, ревматоидные артриты, рассеянный склероз, воспалительная болезнь кишечника, тромбоз, атеросклероз, гемобластозы, панкреатит, нефропатия, карцинома, отторжение трансплантата, отторжение ткани, поражение легких, боль, вызываемая ревматоидным артритом или остеоартритом, боль в пояснице, боль, вызываемая общим воспалительным процессом, постгепатитная невралгия, диабетическая нейропатия, воспалительная нейропатическая боль (травма), тригеминальная невралгия или центральная боль, связанных с необходимостью регулирования активности PI3-киназы, в частности PI3Kδ. В формуле (I)

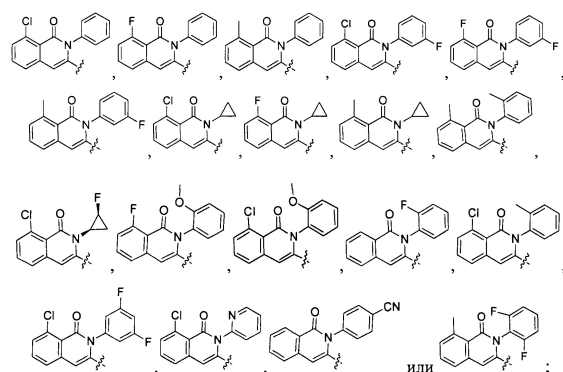


X представляет собой моновалентный

гетероцикл или гетероарильную группу, выбранную из одной из следующих структур



где X может замещаться 1 или 2 R¹ группами; Y представляет собой



каждый R¹ представляет собой H или (C₁-C₆)алкил; каждый из R³ и R⁴ представляет собой H или (C₁-C₆)алкил. 2 н. и 12 з.п. ф-лы, 4 табл., 24 пр.

RU 2 6 8 3 7 9 3 C 2

RU 2 6 8 3 7 9 3 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 3/08 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07D 413/14 (2019.02); *C07D 401/12* (2019.02); *C07D 401/14* (2019.02); *A61K 31/4725* (2019.02); *A61K 31/5377* (2019.02); *A61K 31/506* (2019.02); *A61P 29/00* (2019.02); *A61P 3/08* (2019.02); *A61P 11/06* (2019.02); *A61P 31/16* (2019.02); *A61P 37/08* (2019.02); *A61P 37/06* (2019.02); *A61P 9/10* (2019.02); *A61P 19/02* (2019.02); *A61P 25/28* (2019.02); *A61P 1/04* (2019.02)

(21)(22) Application: 2016115082, 17.09.2014

(24) Effective date for property rights:
17.09.2014

Registration date:
02.04.2019

Priority:

(30) Convention priority:
22.09.2013 US 61/880,974;
23.04.2014 US 61/983,444

(43) Application published: 25.10.2017 Bull. № 30

(45) Date of publication: 02.04.2019 Bull. № 10

(85) Commencement of national phase: 22.04.2016

(86) PCT application:
US 2014/055967 (17.09.2014)

(87) PCT publication:
WO 2015/042078 (26.03.2015)

Mail address:
125009, Moskva, Romanov per., 2, str. 1, Skvayr
Patton Boggz Moskva LLS, Bezrukovo O.M.

(72) Inventor(s):

XI Ning (US),
WANG Liang (CN),
WANG Tingjin (CN)

(73) Proprietor(s):

CALITOR SCIENCES, LLC (US),
SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD. (CN)

(54) **SUBSTITUTED AMINOPYRIMIDINE COMPOUNDS AND METHODS OF USE**

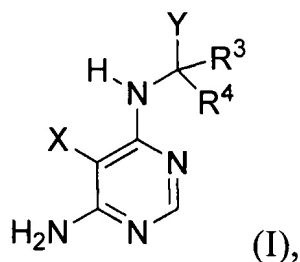
(57) Abstract:

FIELD: chemical-pharmaceutical industry.

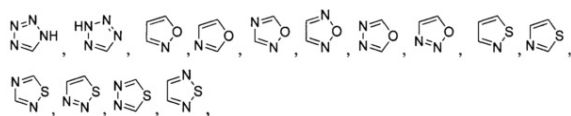
SUBSTANCE: invention relates to a novel compound of formula (I) or a stereoisomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Compounds have the properties of a PI3-kinase inhibitor, particularly PI3-kinase, which is PI3Kδ. Compounds can be used for treating diseases selected from the group of asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), viral

respiratory infections, viral exacerbations of respiratory diseases, aspergillosis, leishmaniasis, allergic rhinitis, atopic dermatitis, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, inflammatory bowel disease, thrombosis, atherosclerosis, hemoblastoses, pancreatitis, nephropathy, carcinoma, transplant rejection, tissue rejection, pulmonary involvement, pain caused by rheumatoid arthritis or osteoarthritis, back pain, pain

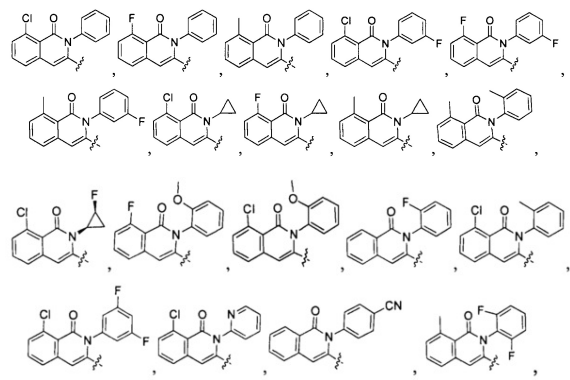
caused by a common inflammatory process, post-hepatitis neuralgia, diabetic neuropathy, inflammatory neuropathic pain (trauma), trigeminal neuralgia or central pain associated with the need to control the activity of PI3-kinase, particularly PI3K δ . In formula (I)



X is a monovalent heterocyclyl or a heteroaryl group selected from one of the following structures



where X can be substituted with 1 or 2 R¹ groups;
Y is



each R¹ is H or (C₁-C₆) alkyl; each of R³ and R⁴ is H or (C₁-C₆) alkyl.

EFFECT: compounds can be used for treating diseases selected from a large group.

14 cl, 24 ex, 4 tbl

R U 2 6 8 3 7 9 3 C 2

R U 2 6 8 3 7 9 3 C 2

ССЫЛКА НА АНАЛОГИ

[001] Прототипами настоящей заявки являются предварительная заявка 61/880,974, поданная 22 сентября 2013 и предварительная заявка США №61/983,444, поданная 23 апреля 2014, обе упомянутые предварительные заявки полностью включены в

5 настоящую заявку для справки.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[002] Заявляются конкретные новые соединения, являющиеся ингибиторами киназы, также заявляются способы их изготовления, лекарственные препараты - содержащие заявляемые соединения, и способы использования соединений или лекарственных

10 препаратов для лечения различных расстройств. Более конкретно, заявляемые соединения являются ингибиторами активности или функциональности семейства фосфатидилинозитов 3-киназы (далее PI3-киназы, PI3K δ), например, PI3K δ , PI3K α , PI3K β и/или PI3K γ .

[003] Поэтому заявляемые соединения потенциально эффективны для лечения

15 широкого ряда нарушений, в частности, нарушений, включающих в себя, но не ограничивающихся перечисленным далее, аутоиммунные нарушения, воспалительные заболевания, аллергические заболевания, заболевание или иммунопатологию инфекционного происхождения, заболевания дыхательных путей, такие, как астма и COPD, (ХОБЛ), отторжение трансплантата, карциномы, например, гематопоэтического

20 происхождения или солидные опухоли.

[004] Заявляемые соединения являются ингибиторами активности или функциональности PI3-киназ и могут использоваться в лечении общих воспалительных заболеваний, артрита, ревматизмов, остеоартрита, воспалительных болезней кишечника, воспалительных заболеваний глаз, воспалительных или лабильных заболеваний

25 мочевого пузыря, псориаза, кожных заболеваний с воспалительными компонентами, хронических воспалительных состояний, включая, но не ограничиваясь аутоиммунными нарушениями, такими, как системная красная волчанка (SLE), myasthenia gravis (миастения), ревматоидный артрит, острый диссеминированный энцефаломиелит, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП, болезнь Верльгофа), рассеянный

30 склероз, синдром Шегрена и аутоиммунная гемолитическая анемия, аллергические состояния, включая все формы гиперчувствительности; заболевания дыхательных путей, такие, как астма, хроническая обструктивная болезнь легких (COPD, ХОБЛ) и идиопатический легочный фиброз (IPF); вирусных инфекций, включая вирусные инфекций дыхательных путей и вирусные обострения заболеваний дыхательных путей, такие, как

35 астма и COPD; инфекции дыхательных путей невирусного происхождения, включая аспергиллез и лейшманиоз, сердечно-сосудистые заболевания, включая тромбоз и атеросклероз; нейродегенеративные заболевания; панкреатит; синдром полиорганной недостаточности (СПОН, ПОН); нефропатия; седиментация тромбоцитов; подвижность сперматозоидов; отторжение трансплантата, отторжение ткани, поражение легких, и

40 боль, вызываемые ревматоидным артритом остеоартритом, боль в пояснице, боль, вызываемая общим воспалительным процессом, постгепатитная невралгия, диабетическая нейропатия, воспалительная невропатическая боль (травма), тригеминальная невралгия и центральная боль; гемобластозы, такие, как острый миелоидный лейкоз (Амл; ОМЛ), миело-дисплазированный синдром (MDS),

45 миелопролиферативные заболевания (MPD), хронический миелоидный лейкоз (Смл; ХМЛ), Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (Т-ALL), В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (В-ALL), Неходжкинские лимфомы (NHL, НХЛ), В-клеточная лимфома и солидные опухоли, такие, как рак молочной железы.

ПРОТОТИПЫ

[005] Фосфоинозитиды 3-киназы (PI3-киназы или PI3Ks) являются семейством липидных киназ, которые, как обнаружилось, обладают главными регулирующими свойствами во многих процессах клеточного уровня, включая живучесть клетки, разрастание и дифференцировку. В качестве основных эффекторов, расположенных следом за клеточными рецепторами тирозинкиназ (RTK) и рецепторами, сопряженными с G-белком (GPCR), PI3K преобразуют сигналы от различных факторов роста и цитокинов во внутриклеточные сокращения посредством выработки фосфолипидов, которые активируют серин-треонин протеиновую киназу АКТ (известную также как протеиновая киназа В (РКВ) и другие пути эффекторов, расположенных далее. Опухолевый супрессор или PTEN (гомолог фосфатазы и тензина) является наиболее важным отрицательным регулятором сигнального пути PI3K («Маломолекулярные ингибиторы цепи сигнальной сети PI3K». *Future Med Chem.*, 2011, 3, 5, 549-565).

[006] К настоящему времени установлено восемь PI3K млекопитающих, распределенных по трем основным классам (I, II и III), исходя из генной последовательности, структуры, молекул-адаптеров, проявления, режима активирования и предпочтительного субстрата. Из них класс I PI3K дополнительно подразделяется на класс IA и класс IB, исходя из сигнальных каналов и регуляторных белков. PI3K класса IA содержат три близкородственные киназы, PI3K α , PI3K β и PI3K δ , существующие как гетеродимеры, состоящие из каталитической подгруппы (p110 α , p110 β и p110 δ соответственно) и p85 регулирующих адаптерных подгрупп (например, p85 α , p85 β , p55 δ , p55 α и p50 α). Каталитическая подгруппа p110 использует АТФ для фосфорилирования фосфатидилинозитола (PI, PtdIns), PI4P и PI (4,5) P2. Эти ответы на сигналы обычно происходят посредством рецепторных тирозиновых киназ (RTK). Сигналы класса IB PI3K γ проходят через рецепторы, сопряженные с G-белком (GPCR) и содержат каталитический домен p110 γ , способный соединяться с регулируемыми подгруппами, отличающимися от изоформ класса IA.

[007] В зависимости от функции и регулирования ферментов эффектора в фосфолипидных сигнальных путях, PI3-киназы класса I (например, PI3K δ , PI3K δ) создают вторичных посредников из мембранных фосфолипидных пулов. PI3K-киназы класса I преобразуют мембранный фосфолипид PI(4,5)P2 в PI(3,4,5)P3, который действует как вторичный посредник. PI и PI(4)P являются также субстратами PI3K и могут быть фосфорилированы и преобразованы в PI3P и PI(3,4)P2, соответственно. Кроме того, эти фосфоинозитиды могут быть преобразованы в другие фосфоинозитиды с помощью 5'-специфичных и 3'-специфичных фосфатаз. Таким образом, ферментная активность PI3K прямо или косвенно сказывается на формировании двух 3'-фосфоинозитидных субтипов, действующих как вторичные посредники в каналах внутриклеточной передачи сигналов (*Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2010, 11, 329).

[008] Формула изоформ PI3K α и PI3K β широко распространена, тогда как модель формулы PI3K δ и PI3K γ кажется более ограниченной, причем обе изоформы первично обнаруживаются в лейкоцитах. Относительно ограниченная модель формулы PI3K δ и PI3K γ , в дополнение к данным, полученным из исследований на мышах, позволяет предположить, что эти две изоформы играют главную роль в адаптивных и врожденных иммунных системах (*J. Med. Chem.*, 2012, 55, 20, 8559-8581).

[009] В В-клетках и Т-клетках PI3K-киназы играют важную роль за счет активации Тес-семейства протеинтирозинкиназ, в число которых входит тирозинкиназа Брутона (ВТК) в В-клетках и интерлейкин-2-индуцируемой Т-клеточной киназы (ИТК) в Т-клетках. Когда PI3K активируется, ВТК или ИТК перемещаются на плазматическую мембрану, где

они затем фосфорилируются SR^C киназами. Одной из главных целей активированной ИТК является фосфолипаза С-гамма ($PLC\gamma$), которая гидролизует $PI(4,5)P_2$ в $PI(3,4,5)P_3$ и побуждает внутриклеточное увеличение в кальциевых уровнях и диаглицерол (DAG), который может активировать протеинкиназы С в активированных Т-клетках.

[010] $PI3K\delta$ киназы мертвой мыши жизнеспособны, их фенотип ограничен нарушениями иммунной сигнализации (Okkenhaug и соавторы, Science, 2002, 297, p. 1031-4). Такие трансгенные мыши позволяют ознакомиться с функцией сигнализации $PI3K\delta$ в В-клетке и Т-клетке. В частности, $PI3K\delta$ требуется для формирования $PI(3,4,5)P_3$ следом за сигнализацией CD_{28} и/или рецептора Т-клетки (TCR). Главный эффект сигнализации $PI3K$ следом за TCR заключается в активации Akt, который фосфорилирует анти-апоптотические факторы, а также различные транскрипционные факторы для формирования цитокинов. Как следствие, Т-клетки с неактивной $PI3K\delta$ имеют нарушения в пролиферации и секреции ТМ и TN_2 цитокинов. Активирование Т-клеток посредством CD_{28} снижает порог активации TCR за счет антигена и увеличивает величину и продолжительность пролиферативного ответа. Эти эффекты опосредуются $PBK\delta$ -обусловленным увеличением в транскрибировании некоторого количества генов, включая IL2, важного фактора роста Т-клетки.

[011] Поэтому ожидается, что $PI3K$ ингибиторы обеспечат терапевтическое преимущество за счет их роли в опосредовании воспалительных реакций, опосредуемых Т-клетками, связанных с заболеваниями дыхательных путей, такими как астма, COPD и кистозный фиброз. Кроме того, имеется свидетельство, что направленная терапия Т-клетки может обеспечить экономию кортистероидов (Lancet, 1992, 339, p. 324-8), в предположении, что она может обеспечить практическое лечение автономно или в сочетании с ингаляцией или оральным приемом глюкокортикоидов при заболеваниях дыхательных путей. Ингибитор $PI3K$ может также использоваться наряду с общепринятыми методами лечения, например, бета-антагонисты длительного действия (LABA) при астме.

[012] В системе кровообращения $PI3K\delta$ проявляется посредством эндотелиальных клеток и участвует в нейтрофильной направленной миграции опосредованном проадгезивного состояния этих клеток в ответ на $TNF\alpha$ (Blood, 2004, 103, 9, с. 3448). Роль $PI3K\delta$ в $TNF\alpha$ -индуцированной сигнализации эндотелиальных клеток демонстрируется фармакологическим подавлением фосфорилирования Akt и активности PDK1. Кроме того, $PI3K\delta$ непосредственно связана с васкулярной проницаемостью и отеком тканей дыхательных путей через сигнальный путь VEGF (Allergy Clin. Immunol, 2006, 118, 2, с. 403). Эти наблюдения предполагают дополнительные преимущества $PI3K\delta$ ингибирования в астме за счет комбинированного снижения диapedеза и васкулярной проницаемости, связанных с астмой. В дополнение к этому, активность $PI3K\delta$ требуется для функционирования мастоцитов как *in vitro*, так *in vivo* (Nature, 2004, 431, p. 1007; J. Immunol, 2008, 180, 4, с. 2538), с дополнительным предположением, что $PI3K$ ингибирование должно обладать терапевтическим преимуществом для аллергических проявлений, таких, как астма, аллергические риниты и атопические дерматиты.

[013] Роль $PI3K\delta$ в пролиферации В-клеток, секреции антител; антигена В-клетки и сигнализации IL-4 рецептора, функции представления антигена В-клетки также хорошо установлена (J. Immunol, 2007, 178, 4, p. 2328-35; Blood, 2006, 107, 2, с. 642-50) и обозначает роль в аутоиммунных заболеваниях, таких, как ревматоидные артриты или системная красная волчанка. Поэтому $PI3K$ ингибиторы могут также обладать преимуществами

для этих показаний.

[014] Фармакологическое ингибирование PI3K δ подавляет fMLP-зависимый нейтрофильный хемотаксис на покрытой ICAM агарозной матричной интегрин-зависимой смещенной системе (J. Immunol, 2003, 170, 5, с. 2647-54). Ингибирование PI3K δ регулирует нейтрофильную активацию, адгезию и миграцию, на влияя на нейтрофильно опосредованный фагоцитоз и бактерицидную активность золотистого стафилококка (Biochem. Biophys. Res. Commun, 2003, 308, 4, с. 764-9). В целом, данные позволяют предположить, что ингибирование PI3K δ не должно полностью подавлять нейтрофильные функции, необходимые для защиты врожденного иммунитета. Роль PI3K δ в нейтрофилах предоставляет дополнительную область для лечения воспалительных заболеваний, включая ремоделирование ткани, такое, как COPD или ревматоидные артриты.

[015] Установлено что PI3K γ представляет собой регулятор G бета-гамма-зависимого регулирования активности JNK, и G бета-гамма являются подгруппами гетеротриметрических G протеинов (J. Biol. Future Med Chem., 1998, 273, 5, 2505-8). Ранее упоминалось, что PI3K γ передает воспалительные сигналы через различные G(i)-связанные рецепторы и является центральной по отношению к функционированию мастоцитов, возбудителем в контексте лейкоцитов, а также иммунологии, включая цитокины, хемокины, аденозины, антитела, интегрины, факторы седиментации, факторы роста, вирусы или гормоны, например, (Immunity, 2002, 16, 3, p. 441-51; J. Cell Set, 2001, 114 (Pt 16), с. 2903-10 и Curr. Opinion Cell Biol, 2002, 14, 2, p. 203-13).

[016] В настоящее время хорошо известно, что дерегуляция онкогенов и опухолевых супрессорных генов способствует развитию злокачественных опухолей, например, за счет усиленного роста клеток и пролиферации или возросшего выживания клеток.

Известно также, что сигнальные пути, опосредуемые семейством PI3K, играют основную роль в клеточных процессах, включая пролиферацию и выживание, и дерегуляция этих путей является этиологическим фактором широкого спектра злокачественных опухолей человека и других заболеваний (Annual Rev. Cell Dev. Biol, 2001, 17, с. 615-675 и J. Cell Science, 2003, 116, 15, с. 3037-3040).

[017] Имеется благоприятное проявление того, что ферменты PI3K I класса способствуют онкогенезу широкого спектра злокачественных опухолей человека, как прямо, так и косвенно (Nature Reviews Cancer, 2002, 2, 7, с. 489-501). Например, ингибирование PI3K δ может играть терапевтическую роль в лечении of гемобластоз, таких, как острый миелоидный лейкоз (Oncogene, 2006, 25, 50, с. 6648-59). Более того, активирование внутренних мутаций p110 α (ген PIK3CA) связывается с другими опухолями различной локализации, например, в прямой кишке, грудной полости и легких (Science, 2004, 304, 5670, с. 554; Nature Reviews Cancer, 2009, 9, 551).

[018] Продемонстрировано также, что PI3K участвует в создании центральной сенсibilизации в болезненном воспалительном состоянии (J. of Neuroscience, 2008, 28, 16, с. 4261-4270).

[019] Широкий спектр ретровирусов и вирусов на основе DNA активируют путь PI3K как путь предотвращения гибели клетки организма-носителя в процессе вирусной инфекции и полного использования механизма синтеза клетки организма-носителя для своей репликации (Virology, 2006, 344, 1, с. 131-8 и Nat. Rev. Microbiol, 2008, 6, 4, с. 265-75). Поэтому ингибиторы PI3K могут обладать антивирусными свойствами в добавление к более обоснованным онколитическим и противовоспалительным показаниям. Такие антивирусные эффекты увеличивают интересные перспективы в воспалительных обострениях, вызванных вирусами. Например, более чем 50% инфекционных

респираторных заболеваний вызывается простудным риновирусом человека (HRV), однако осложнения этих инфекционных заболеваний могут быть значительными в определенных группах населения. Особенно это касается респираторных заболеваний, таких, как астма или хроническая обструктивная болезнь легких (COPD, ХОБЛ).

5 Риновирусное инфицирование эпителиальных клеток приводит к PI3K-зависимой секреции цитокинов или хемокинов (J. Biol. Chem., 2005, 280, 44, с. 36952). Эта воспалительная реакция коррелирует с ухудшением респираторных симптомов в ходе инфекционного заболевания. Поэтому ингибиторы PI3K способны ослабить преувеличенную иммунную реакцию на другой безвредный вирус. Большинство
10 штаммов HRV инфицируют клетки бронхиального эпителия путем изначальной привязки к ICAM-1 рецептору. Затем связка HRV-ICAM-1 дополнительно интерибризируется посредством эндоцитоза, и, как уже показано, это явление требует активности PI3K (J. Immunol, 2008, 180, 2, с. 870-880). Поэтому ингибиторы PI3K в состоянии также блокировать вирусные инфекции путем ингибирования проникновения вируса в клетки
15 организма-носителя.

[020] Ингибиторы PI3K могут оказаться полезными в сокращении респираторных инфекций других типов, включая грибковый инекционный аспергиллез (Mucosal Immunol., 2010, 3, 2, с. 193-205). Кроме того, мыши с недостатком PI3Kδ более устойчивы к инфекциям, переносимым простейшим паразитом *Leishmania major* J. Immunol, 2009,
20 183, 3, с. 1921-1933). С учетом воздействия на вирусные инфекции, эти свидетельства позволяют предположить, что ингибиторы PI3K могут быть полезными для лечения разнообразных вирусных инфекционных заболеваний.

[021] Ингибирование PI3K также продемонстрировано для стимулирования дифференцировки регуляторной Т-клетки (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2008, 105, 22, с.
25 7797-7802) в предположении, что ингибиторы PI3K могут служить лечебным целям при аутоиммунных или аллергических показаниях посредством индуцирования иммунологической толерантности к собственному антигену или аллергену. В последнее время изоформу PI3Kδ также связывают с глюкокортикоидной невосприимчивостью, вызываемой табачным дымом (Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2009, 179, 7, с. 542-548).
30 Это наблюдение позволяет предположить, что пациенты COPD, которые в противном случае слабо реагируют на кортикостероиды, смогут воспользоваться преимуществом от сочетания ингибитора PI3K с кортикостероидом.

[022] PI3K также участвует в других респираторных состояниях, таких, как идиопатический легочный фиброз (IPF). IPF является фиброзным заболеванием с
35 прогрессивным угасанием функции легких и повышенной смертностью вследствие дыхательной недостаточности. При IPF циркулирующие фиброциты направляются в легкие через хемокиновый рецептор CXCR4. PI3K требуется как для сигнализации, так и для проявления CXCR4 (Int. J. Biochem. and Cell Biol, 2009, 41, с. 1708-1718). Поэтому, за счет снижения проявления CXCR4 и блокирования функции его эффектора, ингибитор
40 PI3K должен подавлять восстанавливающее поступление фиброцитов в легкие и, как следствие, замедлять фибротический процесс лежащий в основе IPF, заболевания с высокой неудовлетворенной потребностью.

[023] PI3Kα и PI3Kβ играют важнейшую роль в поддержании гомеостаза и фармакологическом ингибировании этих молекулярных мишеней, связанных с лечением
45 злокачественных опухолей (MaiR^a и соавторы, Expert Opin. Ther. Targets, 2008, 12, 223).

[024] PI3Kα участвует в инсулиновой сигнализации и путях клеточного роста (Nature, 2006, 441, 366). Ожидается, что изоформ-селективное ингибирование PI3Kδ позволит избежать возможных побочных эффектов, таких, как гипергликемия, и дисрегуляция

метаболизма или роста.

[025] Селективные соединения для опосредования PI3K γ вырабатываются несколькими группами как иммуносупрессоры аутоиммунных заболеваний (Nature Reviews, 2006, 5, 903-918). Известный AS 605240, селективный ингибитор PI3K γ , показал себя действенным на мышинной модели ревматоидного артрита (Nature Medicine, 2005, 11, 936-943) и как задержка начала заболевания на модели системной красной волчанки (Nature Medicine, 2005, 11, 933-935).

[026] Недавно появилось также описание селективных ингибиторов PI3K δ . Самые селективные соединения включают в себя хинозолинон пуриновые ингибиторы (PIK39 и IC87114). IC87114 ингибирует PI3K δ в верхнем наномолярном диапазоне (третий порядок) и более чем 100-кратно селективен против PI3K δ , в 52 раза более селективен PI3K β , но не обладает селективностью пробив PI3K γ (примерно 8-кратная селективность). Продемонстрирована активность против любой испытанной протеинкиназы (Cell, 2006, 125, 733-747). С помощью дельта-селективных соединений или генетически опосредуемых мышей (PI3K δ D^{910A}), было показано, что в дополнение к ключевой роли в активации В- и Т-клеток PI3K δ также частично участвует в нейтрофильной миграции и готовит нейтрофильный респираторный всплеск, а также ведет к частичной блокаде антиген-IgE, управляемой дегрануляцией мастоцитов (Blood, 2005, 106, 1432-1440; Nature, 2002, 431, 1007-1011). Поскольку PI3K δ проявляется как важный регулятор многих ключевых воспалительных реакций, известных участием в ложных воспалительных состояниях, включая, но не ограничиваясь аутоиммунными заболеваниями и аллергией. В поддержку этой идеи приводится увеличивающийся объем данных подтверждения наличия цели PI3K δ , полученных в результате исследований с использованием как генетических инструментов, так и фармакологических агентов. Таким образом, используя дельта-селективное соединение IC87114 и мышь PI3K δ D^{910A}, заявитель Ali и его соавторы (Nature, 2002, 431, 1007-1011) продемонстрировал, что PI3K δ играет критическую роль в мышинной модели аллергического заболевания. В отсутствие функциональной дельта, пассивная кожная анафилаксия (PCA) существенно уменьшается и может быть связана с уменьшением в аллерген-IgE индуцированной активации и дегрануляции мастоцитов. Кроме того, ингибирование дельта с помощью IC 87114 показало значительное улучшение воспаления и заболевания на мышинной модели астмы при помощи овальбумин-индуцированного воздушного раздражения (FASEB, 2006, 20: 455-465). Эти данные с использованием соединения были подтверждены на мутантной мыши PI3K δ D^{910A}. А с применением той же модели аллергического воздушного раздражения другой группой (Eur. J. Immunol, 2007, 37, 416-424).

[027] Существует необходимость в новых ингибиторах PI3K, являющихся хорошим пропрепаратами. В частности, заявляемые соединения могут потенциально связываться с PI3K, выказывая невысокую аффинность к другим рецепторам и демонстрируя функциональную активность как ингибиторы. Они должны хорошо абсорбироваться из желудочно-кишечного тракта, быть метаболически стабильными и обладать благоприятными фармакокинетическими свойствами. При таргетировании против рецепторов в центральной нервной системе они должны свободно преодолевать гематоэнцефалический барьер, а при таргетировании селективно против рецепторов в периферийной нервной системе они не должны преодолевать гематоэнцефалический барьер. Они не должны быть токсичными и должны проявлять минимальные побочные эффекты. В дополнение к этому, идеальный пропрепарат будет существовать в

стабильной, негигроскопичной и легко составленной физической форме. Заявляемые соединения демонстрируют определенный уровень селективности против различных паралогов PI3K α , β , γ и δ . В частности, демонстрируется определенный уровень селективности против изоформы PI3K δ .

5 [028] Поэтому заявляемые соединения потенциально эффективны для лечения широкого ряда нарушений, в частности, нарушений, включающих в себя, но не ограничивающихся перечисленным далее, аутоиммунные нарушения, воспалительные заболевания, аллергические заболевания, заболевание или иммунопатологию инфекционного происхождения, заболевания дыхательных путей, такие, как астма и
10 COPD, (ХОБЛ), отторжение трансплантата, карциномы, например, гематопозитического происхождения или солидные опухоли.

[029] Заявляемое изобретение также связано с лечением, как автономным, так и в сочетании с одним или более фармакологически активным соединением, включает в себя способы лечения состояний, заболеваний или нарушений дыхательных путей,
15 включая астму, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD, ХОБЛ) и идиопатический легочный фиброз (IPF); вирусные инфекции, включая вирусные инфекции дыхательных путей и вирусные обострения заболеваний дыхательных путей, такие, как астма и COPD; инфекции дыхательных путей невирусного происхождения, включая аспергиллез и лейшманиоз, аллергические риниты и атопические дерматиты,
20 аутоиммунные заболевания, включая ревматоидные артриты и рассеянный склероз, воспалительные нарушения, включая воспалительную болезнь кишечника, сердечно-сосудистые заболевания, включая тромбоз и атеросклероз (Future Med. Chem., 2013, 5, 4, 479-492; Biochemical Society Transactions, 2004, 32, 378); гемобластозы; нейродегенеративные заболевания; панкреатит; синдром полиорганной недостаточности
25 (СПОН, ПОН); нефропатия; седиментация тромбоцитов; подвижность сперматозоидов; отторжение трансплантата, отторжение ткани, поражение легких, и боль, вызываемые ревматоидным артритом, остеоартритом, боль в пояснице, боль, вызываемая общим воспалительным процессом, постгепатитная невралгия, диабетическая нейропатия, воспалительная невропатическая боль (травма), тригеминальная невралгия и
30 центральная боль; гемобластозы, такие, как острый миелоидный лейкоз (АМЛ; ОМЛ), миело-дисплазированный синдром (MDS), миелопролиферативные заболевания (MPD), хронический миелоидный лейкоз (СМЛ; ХМЛ), Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (Т-ALL), В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (В-ALL), Неходжкинские лимфомы (NHL, НХЛ), В-клеточная лимфома и солидные опухоли, такие, как рак
35 молочной железы.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[030] Авторами настоящей заявки открыты новые соединения, являющиеся ингибиторами активности киназы, в частности, активности PI3-киназы. Соединения, являющиеся ингибиторами PI3-киназы, могут быть полезными в лечении нарушений,
40 связанных с неадекватной активностью киназы, в частности, с неадекватной активностью PI3-киназы, например, в лечении и профилактике нарушений, опосредуемых механизмами PI3-киназы. К таким нарушениям относятся заболевания дыхательных путей, такие, как астма, хроническая, обструктивная болезнь легких (COPD, ХОБЛ) и идиопатический легочный фиброз (IPF); вирусные инфекции, включая вирусные инфекции
45 дыхательных путей и вирусные обострения заболеваний дыхательных путей, такие, как астма и COPD; инфекции дыхательных путей невирусного происхождения, включая аспергиллез и лейшманиоз, аллергические риниты и атопические дерматиты, аутоиммунные заболевания, включая ревматоидные артриты и рассеянный склероз,

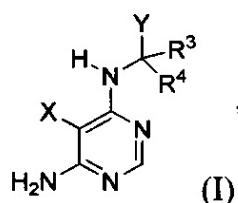
воспалительные нарушения, включая воспалительную болезнь кишечника, сердечно-сосудистые заболевания, включая тромбоз и атеросклероз; гемобластозы; нейродегенеративные заболевания; панкреатит; синдром полиорганной недостаточности (СПОН, ПОН); нефропатия; седиментация тромбоцитов; карцинома; подвижность сперматозоидов; отторжение трансплантата, отторжение ткани, поражение легких, и боль, вызываемые ревматоидным артритом, остеоартритом, боль в пояснице, боль, вызываемая общим воспалительным процессом, постгепатитная невралгия, диабетическая нейропатия, воспалительная невропатическая боль (травма), тригеминальная невралгия и центральная боль.

[031] В одной реализации заявляемые соединения могут вызывать селективность против PI3-киназ относительно других киназ.

[032] В другой реализации заявляемые соединения могут быть потенциальными ингибиторами PI3Kδ.

[033] В одной реализации заявляемые соединения могут вызывать селективность против PI3-киназ относительно других киназ.

[034] Заявляется соединение со скелетной формулой (I):

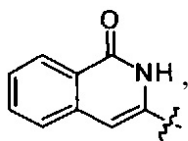


или его стереоизомер, геометрический изомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват, метаболит, фармацевтически приемлемая соль или их пропрепарат, где каждый из X, Y, R³ и R⁴ определен в настоящей заявке.

[035] В некоторых реализациях X представляет собой (C₃-C₇)гетероциклил; -(C₁-C₄)алкилен-(C₃-C₇)гетероциклил; (C₆-C₁₀)арил; -(C₁-C₄)алкилен-(C₆-C₁₀)арил; 5-10-членный гетероарил; или -(C₁-C₄)алкилен-(5-10-членный гетероарил), где X

дополнительно замещен 1, 2, 3, 4, или 5 R¹ группами;

Y представляет собой



где Y дополнительно замещен 1, 2, 3 или 4 R² группами;

каждый R¹ и R² независимо представляет собой H, F, Cl, Br, CN, NNNO₂, оксо(=O),

-C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^b, -OC(=O)NR^aR^b, -OC(=O)OR^a, -N(R^c)C(=O)NR^aR^b,

-N(R^c)C(=O)OR^a, -N(R^c)C(=O)R^a, -S(=O)₂NR^aR^b, -S(=O)₂R^a, -N(R^c)S(=O)₂R^a, -N(R^c)-

(C₁-C₄)алкилен-S(=O)₂R^a, -(C₁-C₄)алкилен-C(=O)NR^aR^b, -(C₁-C₄)алкилен-N(R^c)C(=O)

NR^aR^b, -(C₁-C₄)алкилен-N(R^c)C(=O)OR^a, -(C₁-C₄)алкилен-OC(=O)NR^aR^b, -(C₁-C₄)алкилен-

S(=O)₂NR^aR^b, -(C₁-C₄)алкилен-N(R^c)S(=O)₂R^a, OR^a, NR^aR^b, -(C₁-C₄)алкилен-OR^a,

-(C₁-C₄)алкилен-NR^aR^b, (C₁-C₆)алкил; (C₂-C₆)алкенил; (C₂-C₆)алкинил;

(C₃-C₈)циклоалкил; -(C₁-C₄)алкилен-(C₃-C₈)циклоалкил; (C₃-C₇)гетероциклил;
 -(C₁-C₄)алкилен-(C₃-C₇)гетероциклил; (C₆-C₁₀)арил; -(C₁-C₄)алкилен-(C₆-C₁₀)арил; 5-10-
 членный гетероарил или -(C₁-C₄)алкилен-(5-10-членный гетероарил), где каждый из
 5 (C₁-C₆)алкил; (C₂-C₆)алкенил; (C₂-C₆)алкинил; (C₃-C₈)циклоалкил; -(C₁-C₄)алкилен-
 (C₃-C₈)циклоалкил; (C₃-C₇)гетероциклил; -(C₁-C₄)алкилен-(C₃-C₇)гетероциклил;
 (C₆-C₁₀)арил; -(C₁-C₄)алкилен-(C₆-C₁₀)арил; 5-10-членный гетероарил и -(C₁-C₄)алкилен-
 (5-10-членный гетероарил) дополнительно замещен 1, 2, 3, или 4 заместителями,
 10 независимо выбранными из F, Cl, Br, CN, OR^a, NR^aR^b, (C₁-C₆)алкил; -(C₁-C₄)алкилен-
 OR^a и -(C₁-C₄)алкилен-NR^aR^b;

каждый из R³ и R⁴ независимо представляет собой H, F, CN, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C
 (=O)NR^aR^b, -(C₁-C₄)алкилен-C(=O)NR^aR^b, -(C₁-C₄)алкилен-N(R^c)C(=O)NR^aR^b,
 15 -(C₁-C₄)алкилен-N(R^c)C(=O)OR^a, -(C₁-C₄)алкилен-OC(=O)NR^aR^b, -(C₁-C₄)алкилен-S(=O)
 O)₂NR^aR^b, -(C₁-C₄)алкилен-N(R^c)S(=O)₂R^b, -(C₁-C₄)алкилен-OR^a, -(C₁-C₄)алкилен-NR^aR^b,
 (C₁-C₆)алкил; (C₂-C₆)алкенил; (C₂-C₆)алкинил; (C₃-C₈)циклоалкил; -(C₁-C₄)алкилен-
 20 (C₃-C₈)циклоалкил; (C₃-C₇)гетероциклил; -(C₁-C₄)алкилен-(C₃-C₇)гетероциклил;
 (C₆-C₁₀)арил; -(C₁-C₄)алкилен-(C₆-C₁₀)арил; 5-10-членный гетероарил; или
 -(C₁-C₄)алкилен-(5-10-членный гетероарил), где каждый из: (C₁-C₆)алкил; (C₂-C₆)алкенил;
 (C₂-C₆)алкинил; (C₃-C₈)циклоалкил; -(C₁-C₄)алкилен-(C₃-C₈)циклоалкил;
 25 (C₃-C₇)гетероциклил; -(C₁-C₄)алкилен-(C₃-C₇)гетероциклил; (C₆-C₁₀)арил;
 -(C₁-C₄)алкилен-(C₆-C₁₀)арил; 5-10-членный гетероарил и -(C₁-C₄)алкилен-(5-10-членный
 гетероарил) дополнительно замещен 1, 2, 3, или 4 заместителями, независимо
 выбранными из: F, Cl, Br, CN, OR^a, NR^aR^b, (C₁-C₆)алкил; -(C₁-C₄)алкилен-OR^a и
 30 -(C₁-C₄)алкилен-NR^aR^b; или R³ и R⁴, вместе с атомом углерода, к которому они
 присоединены, формируют дополнительно замещенный 3-8-членный карбоцикл или
 гетероцикл; и

каждый R^a, R^b и R^c независимо представляет собой H, (C₁-C₆)алкил; (C₂-C₆)алкенил;
 35 (C₂-C₆)алкинил; (C₃-C₆)циклоалкил; -(C₁-C₄)алкилен-(C₃-C₆)пиклоалкил;
 (C₃-C₆)гетероциклил; -(C₁-C₄)алкилен-(C₃-C₆)гетероциклил; (C₆-C₁₀)арил; -(C₁-C₄)алкилен-
 (C₆-C₁₀)арил; 5-10-членный гетероарил; или -(C₁-C₄)алкилен-(5-10-членный гетероарил),
 где каждый из (C₁-C₆)алкил; (C₂-C₆)алкенил; (C₂-C₆)алкинил; (C₃-C₆)циклоалкил;
 40 -(C₁-C₄)алкилен-(C₃-C₆)циклоалкил; (C₃-C₆)гетероциклил; -(C₁-C₄)алкилен-
 (C₃-C₆)гетероциклил; (C₆-C₁₀)арил; -(C₁-C₄)алкилен-(C₆-C₁₀)арил; 5-10-членный
 гетероарил и -(C₁-C₄)алкилен-(5-10-членный гетероарил) дополнительно замещен 1, 2,
 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, CN, N₃, OH, NH₂, (C₁-C₆)алкил;
 45 (C₁-C₆)галоалкил; (C₁-C₆)алкокси и (C₁-C₆)алкиламино; или R^a и R^b, вместе с атомом
 азота, к которому они присоединены, формируют дополнительно замещенный 3-8-
 членный гетероцикл.

[036] В другой реализации X представляет собой (C₃-C₇)гетероциклил или 5-10-

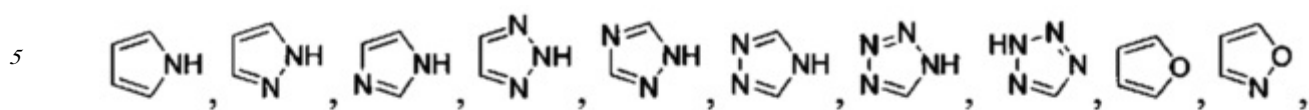
членный гетероарил; где X дополнительно замещен 1, 2, 3, или 4 R¹ группами.

[037] В другой реализации каждый R¹ и R² независимо представляет собой H, F, Cl, CN, оксо (=O), -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^b, -N(R^c)C(=O)NR^aR^b, -N(R^c)C(=O)OR^a, -N(R^c)C(=O)R^a, -S(=O)₂NR^aR^b, -N(R^c)S(=O)₂R^a, -N(R^c)-(C₁-C₄)алкилен-S(=O)₂R^a, -(C₁-C₄)алкилен-C(=O)NR^aR^b, -(C₁-C₄)алкилен-N(R^c)C(=O)NR^aR^b, -(C₁-C₄)алкилен-S(=O)₂NR^aR^b, -(C₁-C₄)алкилен-N(R^c)S(=O)₂R^a, OR^a, NR^aR^b, (C₁-C₄)алкилен-OR^a, -(C₁-C₄)алкилен-NR^aR^b, (C₁-C₆)алкил; (C₂-C₆)алкенил; (C₂-C₆)алкинил; (C₃-C₈)циклоалкил; -(C₁-C₄)алкилен-(C₃-C₈)циклоалкил; (C₃-C₇)гетероцикл; -(C₁-C₄)алкилен-(C₃-C₇)гетероцикл; фенил; -(C₁-C₄)алкилен-фенил; или 5-6-членный гетероарил; где каждый из (C₁-C₆)алкил; (C₂-C₆)алкенил; (C₂-C₆)алкинил; (C₃-C₈)циклоалкил; -(C₁-C₄)алкилен-(C₃-C₈)циклоалкил; (C₃-C₇)гетероцикл; -(C₁-C₄)алкилен-(C₃-C₇)гетероцикл; фенил; -(C₁-C₄)алкилен-фенил и 5-6-членный гетероарил дополнительно замещен 1, 2, 3, или 4 заместителями, независимо выбранными из F, CN, OR^a, NR^aR^b, (C₁-C₃)алкил; -(C₁-C₄)алкилен-OR^a и -(C₁-C₄)алкилен-NR^aR^b.

[038] В другой реализации каждый R³ и R⁴ независимо представляет собой H, F, CN, -C(=O)NR^aR^b, -(C₁-C₂)алкилен-C(=O)NR^aR^b, -(C₁-C₂)алкилен-N(R^c)C(=O)NR^aR^b, -(C₁-C₂)алкилен-N(R^c)C(=O)OR^a, -(C₁-C₂)алкилен-OC(=O)NR^aR^b, -(C₁-C₂)алкилен-S(=O)₂NR^aR^b, -(C₁-C₂)алкилен-N(R^c)S(=O)₂R^b, -(C₁-C₂)алкилен-OR^a, -(C₁-C₂)алкилен-NR^aR^b, (C₁-C₄)алкил; (C₂-C₄)алкенил; (C₂-C₄)алкинил; (C₃-C₆)циклоалкил; -(C₁-C₂)алкилен-(C₃-C₆)циклоалкил; (C₃-C₅)гетероцикл; -(C₁-C₂)алкилен-(C₃-C₅)гетероцикл; фенил; -(C₁-C₂)алкилен-фенил; 5-членный гетероарил; или -(C₁-C₂)алкилен-(5-членный гетероарил), где каждый из (C₁-C₄)алкил; (C₂-C₄)алкенил; (C₂-C₄)алкинил; (C₃-C₆)циклоалкил; -(C₁-C₂)алкилен-(C₃-C₆)циклоалкил; (C₃-C₆)гетероцикл; -(C₁-C₂)алкилен-(C₃-C₅)гетероцикл; фенил; -(C₁-C₂)алкилен-фенил; 5-членный гетероарил и -(C₁-C₂)алкилен-(5-членный гетероарил) дополнительно замещен 1, 2, 3, или 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, CN, OR^a, NR^aR^b, (C₁-C₆)алкил; -(C₁-C₄)алкилен-OR^a и -(C₁-C₄)алкилен-NR^aR^b; или R³ и R⁴, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, формируют дополнительно замещенный 3-8-членный карбоцикл или гетероцикл.

[039] В другой реализации каждый R^a, R^b и R^c независимо представляет собой H, (C₁-C₆)алкил; (C₂-C₆)алкенил; (C₂-C₆)алкинил; (C₃-C₆)циклоалкил; -(C₁-C₄)алкилен-(C₃-C₆)циклоалкил; (C₃-C₆)гетероцикл; -(C₁-C₄)алкилен-(C₃-C₆)гетероцикл; или 5-10-членный гетероарил; где каждый из (C₁-C₆)алкил; (C₂-C₆)алкенил; (C₂-C₆)алкинил; (C₃-C₆)циклоалкил; -(C₁-C₄)алкилен-(C₃-C₆)циклоалкил; (C₃-C₆)гетероцикл; -(C₁-C₄)алкилен-(C₃-C₆)гетероцикл и 5-10-членный гетероарил дополнительно замещен 1, 2, 3, или 4 заместителями, независимо выбранными из F, CN, N₃, OH, NH₂, (C₁-C₃)алкил; (C₁-C₃)галоалкил; (C₁-C₄)алкокси и (C₁-C₄)алкиламино.

[040] В другой реализации X представляет собой моновалентный гетероциклил или гетероарильную группу, полученную из одной из перечисленных ниже скелетных формул:



10

15

20

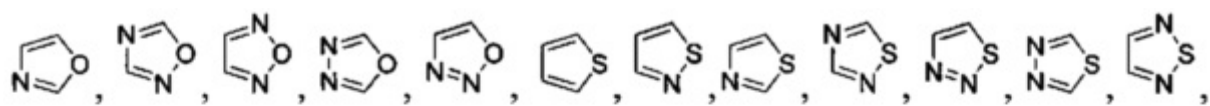
25

30

35

40

45



5

10

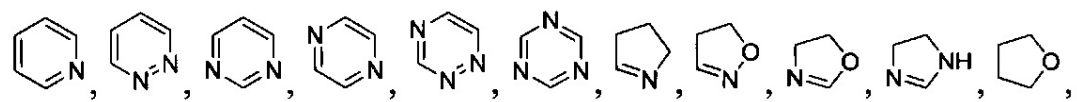
15

20

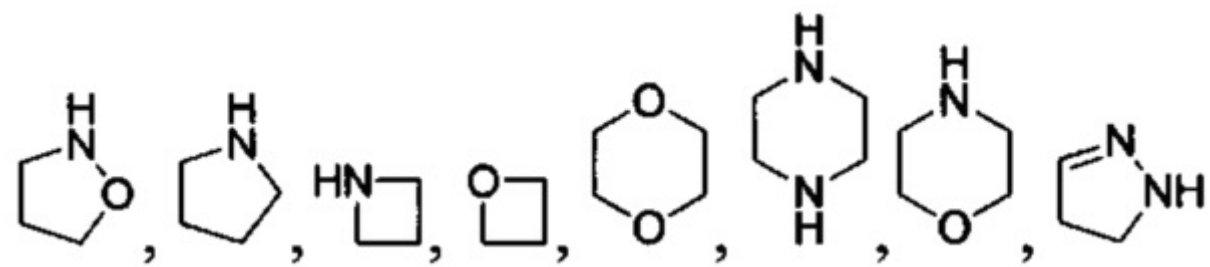
25

30

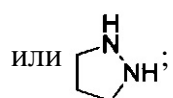
35



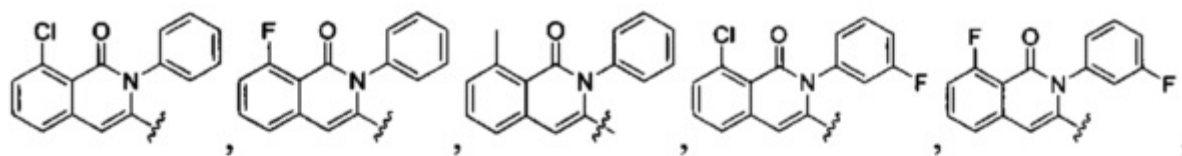
40

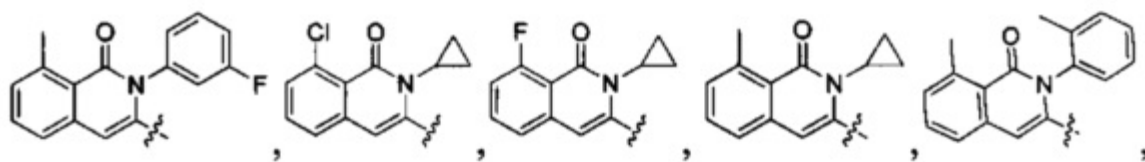


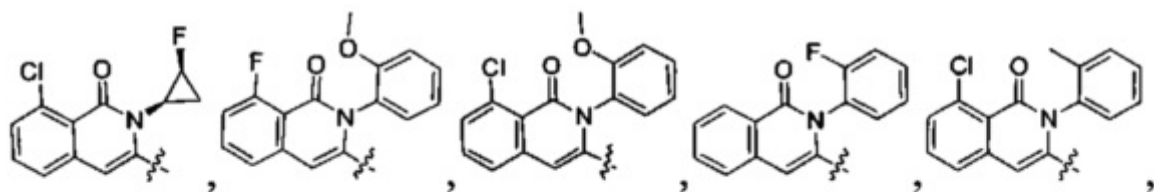
45

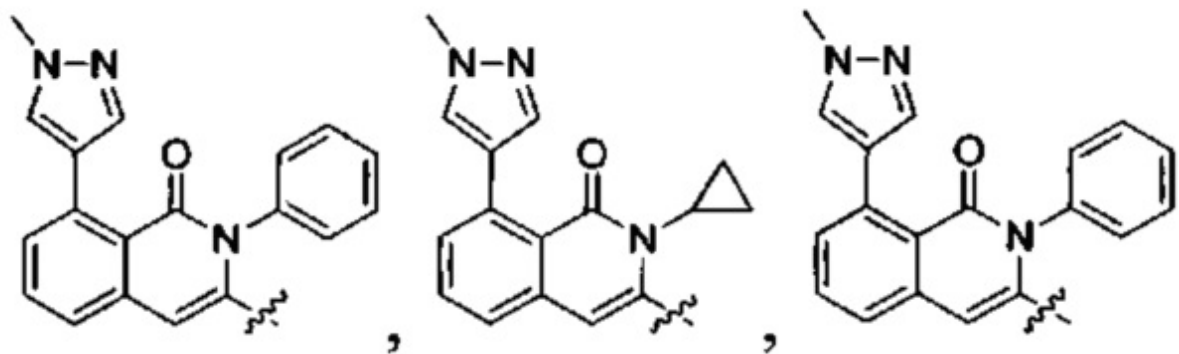
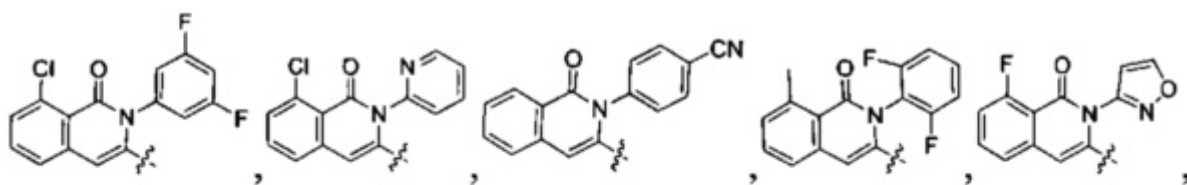


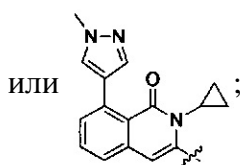
и где X дополнительно замещен 1, 2, 3 или 3 R¹ группами;
[041] В другой реализации Y представляет собой











и где Y дополнительно замещен 1, 2, 3 или 3 R² группами;

[042] В другой реализации каждый R³ и R⁴ независимо представляет собой H, F, CN, (C₁-C₃)алкил; (C₃-C₆)циклоалкил; (C₃-C₅)гетероцикл; или -(C₁-C₂)алкилен-

(C₃-C₅)гетероцикл; где каждый из (C₁-C₃)алкил; (C₃-C₆)циклоалкил;

(C₃-C₅)гетероцикл и -(C₁-C₂)алкилен-(C₃-C₅)гетероцикл дополнительно замещен

1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из: F, Cl, Br, CN, OR^a, NR^aR^b,

(C₁-C₆)алкил; -(C₁-C₄)алкилен-OR^a и -(C₁-C₄)алкилен-NR^aR^b; или R³ и R⁴, вместе с атомом

углерода, к которому они присоединены, формируют дополнительно замещенный 3-8-членный карбоцикл или гетероцикл.

[043] В другой реализации каждый R¹ и R² независимо представляет собой H, F, Cl, CN, оксо (=O), -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^b, -N(R^c)C(=O)NR^aR^b, -N(R^c)C(=O)OR^a, -N(R^c)C(=O)R^a,

-N(R^c)-(C₁-C₂)алкилен-S(=O)₂R^a, -(C₁-C₂)алкилен-C(=O)NR^aR^b, -(C₁-C₂)алкилен-

-N(R^c)C(=O)NR^aR^b, -(C₁-C₂)алкилен-N(R^c)S(=O)₂R^a, OR^a, NR^aR^b, -(C₁-C₂)алкилен-OR^a,

-(C₁-C₂)алкилен-NR^aR^b, (C₁-C₄)алкил; (C₂-C₄)алкенил; (C₂-C₄)алкинил; (C₃-C₆)циклоалкил;

-(C₁-C₂)алкилен-(C₃-C₆)циклоалкил; (C₃-C₅)гетероцикл; -(C₁-C₂)алкилен-

(C₃-C₅)гетероцикл; фенил; -(C₁-C₂)алкилен-фенил; 5-6-членный гетероарил, or

-(C₁-C₂)алкилен-(5-6 membered heteroaryl), где каждый из (C₁-C₄)алкил; (C₂-C₄)алкенил;

(C₂-C₄)алкинил; (C₃-C₆)циклоалкил; -(C₁-C₂)алкилен-(C₃-C₆)циклоалкил;

(C₃-C₅)гетероцикл; -(C₁-C₂)алкилен-(C₃-C₅)гетероцикл; фенил; -(C₁-C₂)алкилен-

фенил; 5-6-членный гетероарил и -(C₁-C₂)алкилен-(5-6-членный гетероарил)

дополнительно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, CN, OR^a, NR^aR^b и (C₁-C₃)алкил.

[044] Заявляемое соединение или заявляемая фармацевтически приемлемая соль представлена для использования в качестве лекарственного средства.

[045] Заявляемая фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый носитель, инертный наполнитель, разбавитель, активатор, основу или сочетание перечисленных компонентов, и соединение с формулой (I) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых реализациях соединение содержит один или несколько лечебных агентов. В другой реализации соединение представлено в форме жидкости, твердого вещества, полумягкого вещества, геля или аэрозоля.

[046] Заявляется также способ опосредования активности ферментов PI3K, преимущественно PI3Kδ изоформы, в объекте лечения, заключающийся во введении объекту лечения терапевтически эффективного количества заявляемого соединения, или его фармацевтически приемлемой соли.

[047] Заявляется также способ лечения нарушения, опосредованного неадекватной активностью PI3-киназы, заключающийся во введении безопасного и эффективного количества заявляемого соединения, или его фармацевтически приемлемой соли

пациенту, нуждающемуся в лечении.

[048] Заявляется также способ лечения нарушения, опосредованного неадекватной активностью РІЗ-киназы, заключающийся в введении безопасного и эффективного количества заявляемого соединения, или его фармацевтически приемлемой соли

5 пациенту, нуждающемуся в лечении.

[049] В некоторых реализациях нарушение, вызываемое неадекватной активностью РІЗ-киназы, представляет собой заболевание дыхательных путей, вирусную инфекцию, инфекцию дыхательных путей невирусного происхождения, аллергическое заболевание, аутоиммунное заболевание, воспалительное нарушение, сердечно-сосудистое

10 заболевание, гемобластозы, нейродегенеративное заболевание, панкреатит, синдром полиорганной недостаточности (СПОН, ПОН), нефропатия, седиментация тромбоцитов, карцинома, подвижность сперматозоидов, отторжение трансплантата, отторжение ткани, поражение легких или боль.

[050] В других реализациях нарушением, вызванным неадекватной активностью РІЗ-киназы является астма, хроническая обструктивная болезнь легких (COPD, ХОБЛ), вирусные респираторные инфекции, вирусные обострения респираторных заболеваний, аспергиллез, лейшманиоз, аллергические риниты, атопические дерматиты, ревматоидные артриты, рассеянный склероз, воспалительная болезнь кишечника, тромбоз, атеросклероз, гемобластозы, нейродегенеративное заболевание, панкреатит, синдром

20 полиорганной недостаточности (СПОН, ПОН), нефропатия, седиментация тромбоцитов, карцинома, подвижность сперматозоидов, отторжение трансплантата, отторжение ткани, поражение легких, боль, вызываемые ревматоидным артритом, боль в пояснице, боль, вызываемая общим воспалительным процессом, постгепатитная невралгия, диабетическая нейропатия, воспалительная невропатическая боль (травма),

25 тригеминальная невралгия или центральная боль.

[051] Заявляется также использование заявляемого соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, или заявляемого лекарственного препарата в производстве лекарственного средства для лечения нарушения или болезни, выбранного из следующего списка: астма, хроническая обструктивная болезнь легких (COPD, ХОБЛ), вирусные респираторные инфекции, вирусные обострения респираторных

30 заболеваний, аспергиллез, лейшманиоз, аллергические риниты, атопические дерматиты, ревматоидные артриты, рассеянный склероз, воспалительная болезнь кишечника, тромбоз, атеросклероз, гемобластозы, нейродегенеративное заболевание, панкреатит, синдром полиорганной недостаточности (СПОН, ПОН), нефропатия, седиментация

35 тромбоцитов, карцинома, подвижность сперматозоидов, отторжение трансплантата, отторжение ткани, поражение легких, боль, вызываемые ревматоидным артритом, боль в пояснице, боль, вызываемая общим воспалительным процессом, постгепатитная невралгия, диабетическая нейропатия, воспалительная невропатическая боль (травма), тригеминальная невралгия или центральная боль.

[052] Заявляется способ ингибирования фосфатидилинозитол 3-киназы (РІЗ киназа), заключающийся в следующем: контактирование с РІЗ киназой эффективного количества заявляемого соединения. В некоторых реализациях этап контактирования включает в себя контактирование с клеткой, содержащей упомянутую РІЗ киназу. В некоторых реализациях способа ингибирование происходит в организме объекта лечения,

40 страдающего от нарушения, связанного с нарушенным функционированием одного или более типов РІЗ киназы. Некоторые показательные заболевания, включая нарушенное функционирование одного или более типов РІЗ киназы, отобраны из группы, состоящей из аутоиммунных заболеваний, ревматоидного артрита, заболеваний

дыхательных путей, аллергических реакций и карцином различного типа.

[053] В некоторых реализациях способ заключается в введении второго лечебного агента объекту лечения.

[054] В определенных реализациях состояние или нарушение, опосредованное РІЗК, выбрано из ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита, остеоартроза, псориатического артрита, псориаза, воспалительных заболеваний и аутоиммунных заболеваний. В других реализациях состояние или нарушение, опосредованное РІЗК, выбрано из следующего списка: сердечнососудистые заболевания, атеросклероз, гипертония, тромбоз глубоких вен, инсульт, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, тромбоз, тромбозмболия легочной артерии (ТЭЛА), тромболитические заболевания, острая артериальная ишемия, периферийные тромболитические закупоривания и коронарная недостаточность. В других реализациях состояние или нарушение, опосредованное РІЗК, отобрано из следующего списка: карцинома, колоректальный рак, глиббластома, карцинома эндометрия, гепатоцеллюлярная карцинома, бронхогенная карцинома, меланома, почечно-клеточная карцинома, карцинома щитовидной железы, клеточная лимфома, лимфопролиферативные нарушения, мелкоклеточная карцинома легких, сквамозноклеточная карцинома легких, глиома, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак яичников, рак шейки матки и лейкемия. В другой реализации состояние или нарушение, опосредованное РІЗК, отобрано из диабета II типа. В других реализациях состояние или нарушение, опосредованное РІЗК, отобрано из респираторных заболеваний: бронхит, астма и хроническая обструктивная болезнь легких. В определенных реализациях объектом лечения является человек.

[055] Заявляется также способ лечения состояния или нарушения пациента, опосредованного РІЗК, содержащий этап приема соединения по любой из приведенных выше реализаций.

[056] Заявляется также способ лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита, остеоартроза, псориатического артрита, псориаза, воспалительных заболеваний и аутоиммунных заболеваний, содержащий этап приема соединения пациентом по любой из приведенных выше реализаций.

[057] Заявляется также способ лечения заболеваний дыхательных путей, включая астму, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD, ХОБЛ) и идиопатический легочный фиброз (IPF), содержащий этап приема соединения пациентом по любой из приведенных выше реализаций.

[058] Заявляется также способ лечения воспалительных болезней кишечника, воспалительных заболеваний глаз, воспалительных или лабильных заболеваний мочевого пузыря, псориаза, кожных заболеваний с воспалительными компонентами, хронических воспалительных состояний, системной красной волчанки (SLE), myasthenia gravis (миастения), острого диссеминированного энцефаломиелита, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП, болезнь Верльгофа), рассеянного склероза, синдрома Шегрена и аутоиммунной гемолитической анемии, аллергических состояний и гиперчувствительности, содержащий этап приема пациентом соединения по любой из приведенных ниже реализаций.

[059] Заявляется также способ лечения злокачественных опухолей пациента, опосредованных, зависящих или связанных с активностью РІЗК, в частности, с активностью РВКdelta, содержащий этап приема пациентом соединения по любой из приведенных выше или ниже реализаций.

[060] Заявляется также способ лечения злокачественных опухолей, отобранных из

следующего списка: острый миелоидный лейкоз, миело-дисплазированный синдром, миелопролиферативные заболевания, хронический миелоидный лейкоз, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз, В-клеточная острая лимфобластная лейкемия, неходжкинская лимфома, В-клеточный острый лимфобластный лейкоз, солидные опухоли и рак молочной железы, содержащий этап приема пациентом соединения по любой из приведенных выше или ниже реализаций.

[061] Заявляется также использование соединения по любой из приведенных выше реализаций в качестве лекарственного средства.

[062] Заявляется также использование соединения по любой из приведенных выше реализаций в производстве лекарственного средства для лечения РІЗК-опосредованного состояния или нарушения пациента.

[063] Заявляется также использование соединения по любой из приведенных выше реализаций в производстве лекарственного средства для лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита, остеоартроза, псориатического артрита, псориаза, воспалительных заболеваний, заболеваний дыхательных путей, включая астму, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD, ХОБЛ) и идиопатический легочный фиброз (IPF), аутоиммунные заболевания и злокачественные опухоли.

[064] В отсутствие иных указаний, все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры, сольваты, гидраты, метаболиты, соли и фармацевтически приемлемые пропрепараты заявляемых соединений относятся к области заявляемого изобретения.

[065] В определенных реализациях соль является фармацевтически приемлемой солью. Фраза «фармацевтически приемлемая» означает, что вещество или соединение должно быть химически и/или токсикологически совместимо с другими ингредиентами препарата, и/или с млекопитающим, подвергающимся лечению этим препаратом.

[066] В состав заявляемых соединений должны также входить соли таких соединений, которые не обязательно являются фармацевтически приемлемыми солями, Л которые могут быть полезны как промежуточные продукты для приготовления и/или очистки соединений с формулой (I), и/или для отделения энантиомеров от соединений с формулой (I).

[067] Кроме того, заявляемые соединения, включая их соли, могут быть также получены в форме их гидратов, или содержать другие растворители, используемые для их кристаллизации. Заявляемые соединения могут по своей природе или по расчету образовывать сольваты с фармацевтически приемлемыми растворителями (включая воду); поэтому заявляемое изобретение, по замыслу авторов, охватывает как сольватированные, так и не сольватированные формы.

[068] Заявляются также способы приготовления, способы сепарирования и способы очистки соединений с формулой (I). Заявляемые соединения могут, как правило, иметь несколько асимметричных центров, и обычно изображаются в форме рацемических смесей. Авторы заявляемого изобретения намереваются охватить рацемические смеси, частично рацемические смеси и отдельные энантиомеры и диастереомеры.

[069] Заявляемые соединения могут существовать в форме одного из возможных изомеров, ротамеров, атропоизомеров, таутомеров или их смесей. Авторы заявляемого изобретения намереваются охватить смеси изомеров, ротамеров, атропоизомеров, таутомеров, частично смешанных изомеров, ротамеров, атропоизомеров или таутомеров, и отдельные изомеры, ротамеры, атропоизомеры, таутомеры.

[070] Заявляемые соединения включают в себя изотопно меченые соединения, по определениям настоящей заявки, например, с наличием радиоактивных изотопов, таких, как ^3H , ^{14}C и ^{18}F , или с наличием нерадиоактивных изотопов, таких, как ^2H и ^{13}C .

[071] Заявляются также способы приготовления, способы сепарирования и способы очистки соединений с формулой (I).

[072] Предшествующая часть объединяет некоторые аспекты заявляемого изобретения и не является ограничительной по своей сути. Эти и другие аспекты, а также реализации более подробно раскрыты ниже.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ОБЩАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ

[073] Ссылки будут приводиться на конкретные реализации заявляемого изобретения, примеры которых иллюстрированы прилагаемыми скелетными и аналитическими формулами. Предполагается, что заявляемое изобретение охватывает все альтернативы, модификации и эквиваленты, включенные в область заявляемого изобретения согласно пунктам патентной формулы. Специалисты ознакомятся со многими способами и материалами, сходными или эквивалентными заявляемым, что может быть использовано в реализации заявляемого изобретения. Заявляемое изобретение ни в коей мере не ограничивается описываемыми способами и материалами. Если один или более включенных в настоящую заявку источников, патентов или аналогичных материалов отличается или противоречит настоящей заявке, включая, но, не ограничиваясь, оговоренными терминами, использованием терминов, описанными технологиями и тому подобными элементами, приоритет остается за настоящей заявкой.

[074] В отсутствие иных указаний все технические и научные термины настоящей заявки имеют то же самое значение, что и общепринятые у специалистов в данной области. Все упоминаемые в настоящей заявке патенты и публикации включены в качестве справочного материала.

[075] В отсутствие иных указаний в настоящей заявке следует пользоваться приведенными ниже определениями. В целях настоящей заявки на изобретение названия химических элементов приводятся в соответствии с периодической системой химических элементов, версия CAS, и «Справочником по химии и физике», 75 издание. 1994. Кроме того, основные принципы органической химии излагаются в монографии «Органическая химия», Томас Коррелл; University Science Books, Sausalito: 1999, и «Углубленный курс органической химии Марча», авторы Майкл Б. Смит и Джерри Марч, John Wiley & Sons, New York: 2007, ссылки приводятся на полные варианты перечисленных выше изданий.

[076] В количественных характеристиках и пунктах патентной формулы настоящей заявки единственное и множественное число тождественны, в отсутствие иных указаний или явного противоречия в тексте настоящей заявки.

[077] Термин «объект» в настоящей заявке относится к животному. Как правило, животным является млекопитающее. Также объектом (объектами) называются, например, приматы (то есть человек, особи мужского или женского пола), коровы, овцы, козы, лошади, собаки, кошки, кролики, крысы, мыши, рыбы, птицы и тому подобные. В определенных реализациях объектом является примат. В других реализациях объектом является человек.

[078] В настоящей заявке термин «пациент» относится к человеку (взрослые и дети) или к другому животному. В одной реализации термин «пациент» относится к человеку.

[079] Заявляемое изобретение также включает в себя изотопно меченые соединения, идентичные перечисленным в настоящей заявке, но фактически с одним или более атомов, замещенным атомом с атомной массой или атомным номером, отличающие от атомной массы или атомного номера, встречающимися в природе. К примерам изотопов, которые могут быть включены в состав заявляемых соединений, относятся

изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие, как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{36}S , ^{18}F и ^{37}Cl .

[080] Заявляемые соединения, содержащие упомянутые выше изотопы и/или другие изотопы других атомов, относятся к области заявляемого изобретения. Определенные изотопно меченые соединения настоящей заявки, например, с радиоактивными изотопами ^3H и ^{14}C , полезны в испытаниях лекарственных средств и/или исследованиях распределения субстрата ткани. Изотопы, меченые тритием, например, ^3H , и углерод-14, например, ^{14}C , особо предпочтительны ввиду простоты их приготовления. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими, как дейтерий, т.е., ^2H , может дать определенные терапевтические преимущества за счет повышенной метаболической стабильности, например, увеличенное *in vivo* время полураспада или сокращенные требования к дозировке, и поэтому такое замещение может оказаться более предпочтительным в определенных обстоятельствах.

[081] Паркер, Издательство McGraw-Hill «Словарь химических терминов» (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; и Элиэл Э. и Уилен С, «Стереохимия органических соединений», John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994.

[082] Многие органические соединения существуют с оптически активных формах, т.е. обладают способностью вращать плоскость поляризации линейно поляризованного света. В описании оптически активных соединений используются префиксы D и L, или R и S для описания абсолютной конфигурации молекулы вокруг ее хирального центра (центров). Префиксы d и l или (+) и (-) используются для обозначения направления вращения плоскополяризованного света соединением, а именно (-) или l означает, что плоскость поляризации света поворачивается в соединении влево (левовращающее соединение). Соединение с префиксом (+) или d является правовращающим, плоскость поляризации света поворачивается в таком соединении вправо. С точки зрения конкретной химической структуры эти стереоизомеры идентичны, за исключением того, что представляют собой зеркальные отображения друг друга. Конкретный стереоизомер можно назвать энантиомером, а смесь таких изомеров часто называют энантиометрической смесью. Смесь энантиомеров в пропорции 50:50 называется рацемической смесью или рацематом, такая смесь может образоваться в отсутствие стереоселекции или стереоспецифичности в химической реакции или процессе.

[083] В зависимости от выбора исходных материалов и процедур соединения могут существовать в форме одного из возможных изомеров или их смесей, например, как чистые оптические изомеры, или как смеси изомеров, такие, как рацематы или диастереоизомерные смеси в зависимости от количества асимметричных атомов углерода. Оптически активные (R)- и (S)- изомеры могут быть приготовлены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов, или пептизированы при помощи общепринятых технологий. Если соединение содержит двойную связь, заместителем может быть E или Z конфигурация. Если соединение содержит двузамещенный циклоалкил; циклоалкильный заместитель может иметь цис- или транс-конфигурацию.

[084] Заявляемые соединения могут содержать асимметричные или хиральные центры, и поэтому существуют в различных стереоизомерических формах. По замыслу авторов заявляемого изобретения, все стереоизотрические формы заявляемых соединений, включая, но не ограничиваясь диастереомерами, энантиомерами, атропоизомерами и геометрическими (или конформационными) изомерами, а также их смеси, такие, как

рацемические смеси, являются частью заявляемого изобретения.

[085] В отсутствие иных указаний, изображенные в настоящей заявке структуры также означают включение всех изомерных форм (т.е. энантиомерической, диастереомерической, атропоизомерической и геометрической (или конформационной) структуры; например, R и S конфигурации для каждого асимметричного центра, (Z) и (E) изомеры с двойной связью, и (Z) и (E) конформационные изомеры.

[086] Термин «таутомер» или «таутомерическая форма» относится к структурным изомерам различной энергетики, взаимопревращаемым через низкоэнергетический барьер. Там, где возможна таутомеризация (например, в растворе), может быть достигнуто химическое равновесие таутомеров. Например, протонные таутомеры (известные также как протототропные таутомеры) включают взаимопревращение посредством миграции протона, такое, как кето-энольная и имин-энаминная изомеризация. Валентные таутомеры включают взаимопревращение посредством реорганизации некоторых связующих электронов. Специфичным примером кето-энол таутомеризации является взаимопревращение пентан-2,4-дион и 4-гидроксипент-3-ен-2-один таутомеров. Другим примером таутомеризации является фенол-кето таутомеризация. Специфичным примером фенол-кето таутомеризации является взаимопревращение пиридин-4-ол и пиридин-4(1H)-один таутомеров. В отсутствие иных указаний все таутомерные формы заявляемых соединений относятся к области заявляемого изобретения.

[087] Любой асимметричный атом (например, углерод или подобного химического элемента) заявляемого соединения (соединений) может быть представлен в рацемической или энантиомерически обогащенной, например (R)-, (S)- или (RS)- конфигурации. В некоторых реализациях каждый асимметричный атом имеет по меньшей мере 50% энантиомерного излишка, по меньшей мере 60% энантиомерного излишка, по меньшей мере 70% энантиомерного излишка, по меньшей мере 80% энантиомерного излишка, по меньшей мере 90% энантиомерного излишка, по меньшей мере 95% энантиомерного излишка, или по меньшей мере 99% энантиомерного излишка в (R)- или (S)- конфигурации. Заместители на атомах с ненасыщенными двойными связями могут быть представлены, по возможности, в цис- (Z)- или транс- (E)-форме.

[088] Соответственно, любое заявляемое соединение может быть в форме одного или двух возможных изомеров, ротамеров, атропоизомеров, таутомеров или их смеси, например, в основном чистых (цис или транс) изомеров, диастереомеров, оптических изомеров (антиподов), рацематов или их смесей.

[089] Все готовые смеси изомеров можно разделить на основе физико-химических различий составляющих на чистые или в основном чистые геометрические или оптические изомеры, диастереомеры, рацематы, например, посредством хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

[090] Любые готовые рацематы конечных или промежуточных продуктов можно пептизировать на оптические антиподы способами, известными специалистам в данной области, например, путем разделения их диастереомерических солей. Рацемические продукты также можно пептизировать с помощью хиральной хроматографии, например, путем высокопроизводительной жидкой хроматографии (HPLC) с использованием хирального абсорбента. Предпочтительные энантиомеры можно также приготовить посредством асимметричного синтеза. Можно обратиться, например, к изданию Ждакс и соавторы., «Энантиомеры, рацематы и критерии пептизации», Wiley Interscience, New York, 1981; Гаули и соавторы, «Принципы асимметричного синтеза», 2-е изд. Elsevier, Oxford, UK, 2012; Элиэл и соавторы, «Стереохимия углеродных соединений», McGraw-

Hill, NY, 1962; Уилен и соавторы, «Таблицы агентов пептизации и оптическая пептизация» с. 268 (Э.Л. Элиэл; изд. Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972) и Субраманиан и соавторы, «Технологии хирального разделения: разделения: практический поход» редактированное, из. Wiley-VCH GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2007.

[091] Заявляемые соединения могут быть дополнительно замещены одним или более заместителями, например, приведенными ниже, или как проиллюстрировано конкретными классами, подклассами и реализациями изобретения. Фраза «дополнительно замещен» будет использоваться взаимозаменяемо с фразой «замещен или не замещен». В основном термин «замещен» относится к замене одного или более водородных радикалов в данной структуре радикалом заданного заместителя. Термин «дополнительный» или «дополнительно» означает, что описываемое в дальнейшем событие или обстоятельство может возникнуть, но может и не возникнуть, и что описание включает в себя факты, когда событие происходит, и факты, когда событие не происходит. Когда более чем одна позиция данной структуры может быть замещена более чем одним заместителем, отобранным из указанной группы, заместитель на каждой позиции может быть либо тем же самым, либо другим.

[092] Термин «алкил» или «алкильная группа» относится к насыщенному линейному или разветвленно-цепочечному моновалентному углеводородному радикалу, содержащему от 1 до 20 атомов углерода, где алкильный радикал может быть дополнительно замещен независимо одним или более приведенными ниже заместителями. В отсутствие иных указаний алкильная группа содержит 1-20 атомов углерода. В некоторых других реализациях алкильная группа содержит 1-12 атомов углерода. В других реализациях алкильная группа содержит 1-10 атомов углерода. В других реализациях алкильная группа содержит 1-8 атомов углерода. В других реализациях алкильная группа содержит 1-6 атомов углерода. В некоторых других реализациях алкильная группа содержит 1-4 атома углерода, а в других реализациях алкильная группа содержит 1-3 атома углерода.

[093] К некоторым неограничительным примерам алкильной группы относится метил (Me, $-\text{CH}_3$), этил (Et, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-пропил (n-Pr, n-пропил; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-пропил (i-Pr, i-пропил; $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1-бутил (n-Bu, n-бутил; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-метил-1-пропил (i-Bu, i-бутил; $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-бутил (s-Bu, s-бутил; $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-метил-2-пропил (t-Bu, t-бутил; $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-пентил (n-пентил; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-метил-2-бутил ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-метил-2-бутил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-метил-1-бутил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-метил-1-бутил ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-гексил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-гексил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-гексил ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-метил-2-пентил ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-метил-2-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-метил-2-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-метил-3-пентил ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-метил-3-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-диметил-2-бутил ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-диметил-2-бутил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-гептил; 1-октил; и подобные.

[094] Префикс «алк-» относится как к прямой, так и к разветвленной насыщенной углеродной цепочке.

[095] Термин «алкилен» относится к насыщенной дивалентной углеводородной группе, полученной из прямой или разветвленной цепочки насыщенного углеводорода или разветвленной цепочки насыщенного углеводорода путем удаления двух атомов

водорода. В отсутствие иных указаний алкильная группа содержит 1-6 атомов углерода. В некоторых реализациях алкиленовая группа содержит 1-4 атома углерода. В других реализациях алкиленовая группа содержит 1-2 атома углерода. К примерам алкиленовой группы относятся, не ограничиваясь перечисленным далее, метилен ($-\text{CH}_2-$), этилиден

5 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), изопропилиден ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$), и подобные.

[096] Термин «алкенил» относится к линейному или разветвленно-цепочечному моновалентному углеводородному радикалу, содержащему от 2 до 12 атомов углерода с по меньшей мере одним участком ненасыщенности, например, углерод-углерод,

10 двойная связь sp^2 , где алкенильный радикал может быть дополнительно замещен независимо одним или более заявляемыми заместителями, и включать радикалы с ориентацией «цис» и «транс», или, альтернативно, с ориентациями «Е» и «Z».

Алкенильная группа содержит предпочтительно от 2 до 8 атомов углерода, еще более предпочтительно от 2 до 6 атомов, и наиболее предпочтительно от 2 до 4 атомов

15 углерода. К некоторым неограничительным примерам алкенильной группы относятся этиленил или винил ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), аллил ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), и подобные.

[097] Термин «алкинил» относится к линейному или разветвленному моновалентному углеводородному радикалу, содержащему от 2 до 12 атомов углерода с по меньшей мере одним участком ненасыщенности, например, углерод-углерод, тройная связь sp ,

20 где алкинильный радикал может быть дополнительно замещен независимо одним или более заявляемыми заместителями. Алкинильная группа содержит предпочтительно от 2 до 8 атомов углерода, еще более предпочтительно от 2 до 6 атомов, и наиболее предпочтительно от 2 до 4 атомов углерода. К некоторым неограничительным примерам алкинильной группы относятся этинил ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), пропинил (пропаргил; $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$),

25 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, и подобные.

[098] Термин «алкокси» относится к ранее определенной алкильной группе, присоединенной к главному атому углерода атомом кислорода. В отсутствие иных указаний алкоксильная группа содержит 1-20 атомов углерода. В некоторых реализациях

30 алкоксильная группа содержит 1-10 атомов углерода. В других реализациях алкоксильная группа содержит 1-8 атомов углерода. В некоторых других реализациях алкоксильная группа содержит 1-6 атома углерода, а в других реализациях алкоксильная группа содержит 1-4 атома углерода. В других реализациях алкоксильная группа содержит 1-3 атома углерода.

[100] К некоторым неограничительным примерам алкокси группы относится метокси (MeO , $-\text{OCH}_3$), этокси (EtO , $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1-пропокси ($n\text{-PrO}$, n -пропокси, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-пропокси ($i\text{-PrO}$, i -пропокси, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 1-бутокси ($n\text{-BuO}$, n -бутокси, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-метил-1-пропокси ($i\text{-BuO}$, i -бутокси, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-бутокси ($s\text{-BuO}$, s -бутокси, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-метил-2-пропокси ($t\text{-BuO}$, t -бутокси, $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$),

40 1-пентокси (n -пентокси, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-пентокси ($-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-пентокси ($-\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-метил-2-бутокси ($-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-метил-2-бутокси ($-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-метил-1-бутокси ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-метил-1-бутокси ($-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), и подобные.

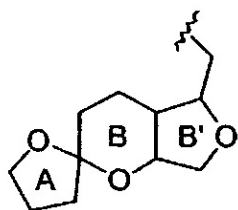
45 [101] Термин «галоалкил», «галоалкенил» или «галоалкокси» относится к алкилу, алкенилу или алкокси, в зависимости от ситуации, замещенному одним или более атомами водорода.

[102] Термин «карбоцикл», «карбоциклил» или «карбоциклическое кольцо» относится

к моновалентному или мультивалентному неароматическому, насыщенному или частично ненасыщенному кольцу с 3-12 атомами углерода как моноциклической, бициклической или трициклической системе. Карбоциклическая система включает в себя спиро карбоциклил или вплавленный карбоциклил. В некоторых реализациях карбоциклическая группа содержит от 3 до 8 атомов углерода. К некоторым неограничительным примерам карбоциклической группы относятся циклоалкил; циклоалкенил и циклоалкинил. Дополнительные неограничительные примеры карбоциклической группы включают в себя циклопропил; циклобутил; цикlopентил; 1-циклопент-1-энил; 1-циклопент-2-энил; 1-циклопент-3-энил циклогексил; 1-циклогекс-1-энил; 1-циклогекс-2-энил; 1-циклогекс-3-энил; циклогексадиэнил; и подобные.

[103] Термин «циклоалкил» относится к моновалентному или мультивалентному насыщенному кольцу с 3-12 атомами углерода как моноциклической, бициклической или трициклической системе. Бициклическая система включает в себя спиро бициклил или вплавленный бициклил. В некоторых реализациях циклоалкильная группа содержит от 3 до 10 атомов углерода. В других реализациях циклоалкильная группа содержит от 3 до 8 атомов углерода. В некоторых других реализациях циклоалкильная группа содержит от 3 до 6 атома углерода, а в других реализациях циклоалкильная группа содержит от 5 до 6 атома углерода. Циклоалкильная группа дополнительно замещена независимо одним или более приведенными в настоящей заявке заместителями

[104] Термины «вплавленный бициклический», «вплавленный циклический», «вплавленный бициклил» и «вплавленный циклил», используемые как взаимозаменяемые, относятся к бициклической кольцевой системе, не являющейся ароматической. Такая система может содержать изолированные или сопряженные ненасыщенные, но не ароматические или гетероароматические кольца в корневой структуре (однако может вслед за тем иметь ароматическое замещение). Термины «спироциклил», «спироциклический», «спиро бициклил» или «спиро бициклический», используемые как взаимозаменяемые, относятся к кольцу, возникшему из особого кольцевидного атома углерода другого кольца. Например, в изображенной ниже структуре а, насыщенная мостиковая кольцевая система (кольцо В и В') трактуется как «вплавленная бициклическая», тогда как кольцо А и кольцо В имеют один общий атом между двумя насыщенными кольцевыми системами, называемыми «спироциклил» или «спиро бициклил». Каждое циклическое кольцо вплавленного бициклила или спиро бициклила может быть либо карбоциклилом, либо гетероциклилом.



Структура а

[105] Термины «гетероцикл», «гетероциклил» или «гетероциклическое кольцо», используемые в настоящей заявке как взаимозаменяемые, относятся к моноциклической, бициклической или трициклической кольцевой системе, в которой один или более звеньев кольца независимо выбраны из гетероатомов и которая полностью насыщена, или содержит одну или более единицу ненасыщения, которая, однако, не является ароматической, при наличии одной или более точек соединения с оставшейся частью молекулы. В состав бициклической кольцевой системы входит спиро бициклил или вплавленный бициклил; и одно из колец может быть либо монокарбоциклом, либо

моногоheterоциклоm. Один или более кольцевых атомов дополнительно замещен независимо одним или более приведенными в настоящей заявке заместителями. В некоторых реализациях «heterоциклическая», «heterоциклильная» или «heterоциклическая кольцевая» группа представляет собой моноцикл из 4-8 кольцевых звеньев (от 3 до 7 атомов углерода и от 1 до 3 heterоатомов, отобранных из N, O, P и S, где S или P дополнительно замещен одной или более оксо для получения группы S=O или SNNO₂, PO или PNO₂). В некоторых реализациях «heterоциклическая», «heterоциклильная» или «heterоциклическая кольцевая» группа представляет собой моноцикл из 4-8 кольцевых звеньев (от 3 до 6 атомов углерода и от 1 до 3 heterоатомов, отобранных из N, O, P и S, где S или P дополнительно замещен одной или более оксо для получения группы S=O или SNO₂, PO или PNO₂). В некоторых реализациях «heterоциклическая», «heterоциклильная» или «heterоциклическая кольцевая» группа представляет собой моноцикл из 3-7 кольцевых звеньев (от 2 до 6 атомов углерода и от 1 до 3 heterоатомов, отобранных из N, O, P и S, где S или P дополнительно замещен одной или более оксо для получения группы S=O или SNO₂, PO или PNO₂). В некоторых реализациях «heterоциклическая», «heterоциклильная» или «heterоциклическая кольцевая» группа представляет собой моноцикл из 4-6 кольцевых звеньев (от 3 до 5 атомов углерода и от 1 до 3 heterоатомов, отобранных из N, O, P и S, где S или P дополнительно замещен одной или более оксо для получения группы S=O или SNO₂, PO или PNO₂). В других реализациях «heterоциклическая», «heterоциклильная» или «heterоциклическая кольцевая» группа представляет собой моноцикл из 3-6 кольцевых звеньев (от 2 до 5 атомов углерода и от 1 до 3 heterоатомов, отобранных из N, O, P и S, где S или P дополнительно замещен одной или более оксо для получения группы S=O или SNO₂, PO или PNO₂), или бицикл; состоящий из 7-10 кольцевых звеньев (от 4 до 9 атомов углерода и от 1 до 3 heterоатомов, отобранных из N, O, P и S, где S или P дополнительно замещен одной или более оксо для получения группы S=O или SNO₂, PO или PNO₂).

[106] Heterоцикл может быть углеродным радикалом или heterоатомным радикалом. К некоторым неограничительным примерам heterоциклильной группы относятся пирролидинил; тетрагидрофуранил; дигидрофуранил; тетрагидротиенил; тетрагидропиранил; дигидропиранил; тетрагидротиопиранил; пиперидине, морфолино, тиоморфолино, тиоксанил; пиперазинил; гомо-пиперазинил; ацетидинил; Оксетанил; тиетанил; гомопиперидинил; оксепанил; тиепанил; оксазепинил; диазепинил; тиазепинил; 4,5-дигидрооксазоли, 2-пирролинил; 3-пирролинил; индиолинил; 2H-пиранил; 4H-пиранил; диоксанил; 1,3-Диоксоланил; пиразолинил; дитианил; дитиоланил; дигидропиранил; дигидротиенил; дигидрофуранил; пиразолидинилимидазолинил; имидазолидинил; 1,2,3,4-тетрагидроизооквинолинил. Примерами heterоциклической группы, где 2 кольцевых атома углерода замещены оксо (=O) функциональными группами, являются пиримидиндионил и 1,1-диоксо-тиоморфолинил.

[107] Термин «heterоатом» относится к одному или более перечисленных далее химических элементов: кислород, сера, азот, фосфор или кремний, включая любую окисленную форму азота, серы или фосфора; кватернизованную форму любого азотистого основания; или замещаемый азот heterоциклического кольца, например, N (как в 3,4-дигидро-2H-пирролил), NH (как в пирролидинил) или NR (как в N-замещенном пирролидиниле).

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

[109] Термин «азида» или «N₃» относится к функциональной группе азотоводородной

кислоты. Этот радикал может быть прикреплен, например, к металлической группе, создавая азидометан (метилазид, MeN_3); или к фенильной группе, создавая фенилазид (PhN_3).

[110] Термин «арил» используется автономно или как часть более крупной функциональной группы, как «арилалкил», «аралкокси» или «арилоксиалкил» и относится к моноциклическим, бициклическим и трициклическим карбоциклическим кольцевым системам с общим количеством звеньев цепи от 6 до 14, предпочтительно от 6 до 12 звеньев цепи, и наиболее предпочтительно от 6 до 10 звеньев цепи, где по меньшей мере одно кольцо системы является ароматическим, и где каждое кольцо системы содержит от 3 до 7 звеньев цепи и имеет по меньшей мере одну или больше точек крепления к остальной части молекулы. Термин «арил» допускается использовать взаимозаменяемо с термином «арильное кольцо» или «ароматический». К некоторым неограничительным примерам арильного кольца следует отнести фенил; нафтил и антраценил. Арильный радикал дополнительно замещен независимо одним или более приведенными в настоящей заявке заместителями.

[111] Термин «гетероарил» используется автономно или как часть более крупной функциональной группы, как «гетероарилалкил» или «гетероаралкокси» и относится к моноциклическим, бициклическим и трициклическим кольцевым системам с общим количеством звеньев цепи от 5 до 14, предпочтительно от 5 до 12 звеньев цепи, и наиболее предпочтительно от 5 до 10 звеньев цепи, где по меньшей мере одно кольцо системы содержит от 5 до 7 звеньев цепи и имеет по меньшей мере одну или больше точек крепления к остальной части молекулы. В некоторых реализациях гетероарил может быть 5-10-звенным гетероарилом, содержащим 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо отобранных из O, S и N. В других реализациях гетероарил может быть 5-6-звенным гетероарилом, содержащим 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо отобранных из O, S и N. В других реализациях гетероарил может быть 5-звенным гетероарилом, содержащим 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо отобранных из O, S и N. Термин «гетероарил» допускается использовать взаимозаменяемо с термином «гетероарильное кольцо» или с термином «гетероароматический». Гетероарильные радикалы дополнительно замещены независимо одним или более приведенными в настоящей заявке заместителями

[112] К некоторым неограничительным примерам гетероарильного кольца относятся следующие моноциклы: 2-фуранил; 3-фуранил; N-имидазолил; 2-имидазолил; 4-имидазолил; 5-имидазолил; 3-изоксазолил; 4-изоксазолил; 5-изоксазолил; 2-оксазолил; 4-оксазолил; 5-оксазолил; N-пирролил; 2-пирролил; 3-пирролил; 2-пиридил; 3-пиридил; 4-пиридил; 2-пиримидинил; 4-пиримидинил; 5-пиримидинил; пиридазинил (e.g., 3-пиридазинил), 2-тиазолил; 4-тиазолил; 5-тиазолил; тетразолил (например, 5H-тетразолил и 2H-тетразолил), триазолил (e.g., 2-триазолил; 5-триазолил; 4H-1,2,4-триазолил; 1H-1,2,4-триазолил; и 1,2,3-триазолил), 2-тиенил; 3-тиенил; пиразолил (e.g., 2-пиразолил и 3-пиразолил), изотиазолил; 1,2,3-оксадиазолил; 1,2,5-оксадиазолил; 1,2,4-оксадиазолил; 1,3,4-оксадиазолил; 1,2,3-триазолил; 1,2,4-триазолил; 1,2,3-тиадиазолил; 1,3,4-тиадиазолил; 1,2,5-тиадиазолил; пиразинил; 1,3,5-триазинил и следующие бициклы: бензимидазолил; бензофурил; бензотиофенил; индолил (например, 2-индолил), пуринил; квинолинил (например, 2-квинолинил; 3-квинолинил; 4-квинолинил), и изоквинолинил (например, 1-изоквинолинил; 3-изоквинолинил или 4-изоквинолинил).

[113] Термины «карбокси» или «карбоксил», используемые как автономно так и совместно с другими терминами, такими, как «карбоксиалкил», относятся к $-\text{CNO}_2\text{H}$. Термин «карбонил», используемый как автономно так и совместно с другими терминами, такими, как «аминокарбонил», обозначается как $-(\text{C}=\text{O})-$.

[114] Термин «алкиламино» охватывает «N-алкиламино» и «N,N-диалкиламино»,

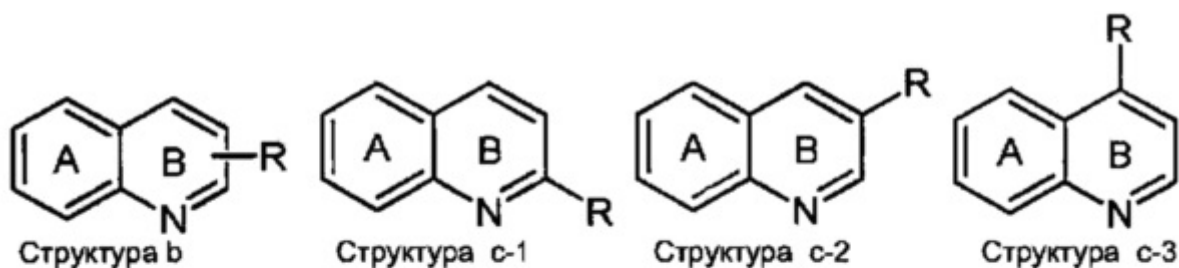
где аминогруппы независимо замещены одним алкильным радикалом или, соответственно, двумя алкильными радикалами. Некоторыми неограничительными примерами алкиламино радикалов являются «нижние алкиламино» радикалы с одним или двумя алкил радикалами от одного до двух атомов углерода, прикрепленных к атому азота. Подходящими алкиамино радикалами могут быть моно или диалкиламино, такие, как N-метиламино, N-этиламино, N,N-диметиламино, N,N-диэтиламино и тому подобные.

[115] Термин «ариламино» относится к аминогруппам, замещаемым одним или двумя арил радикалами, например, N-фениламино. Ариламино радикалы могут быть дополнительно замещены на ариловой части кольца радикала.

[116] Термин «аминоалкил» относится к линейным или разветвленным алкил радикалам, имеющим от одного до десяти атомов углерода, любой из которых может быть замещен одним или более амин радикалами. Наиболее предпочтительные аминоалкил радикалы являются «нижними аминоалкил» радикалами, имеющими от одного до шести атомов углерода и один или более амин радикалов. К примерам таких радикалов относятся аминометил; аминоэтил; аминопропил; аминобутил и аминогексил.

[117] Термин «n-звенный», где n является целым числом, обычно описывает количество кольцообразующих атомов в функциональной группе, где количество кольцообразующих атомов равно n. Скажем, пиперидинил является примером 6-звенного гетероциклоалкила и 1,2,3,4-тетрагидро нафталенил является примером 10-звенной карбоциклил группы.

[118] В настоящей заявке связь, прочерченная от заместителя к центру одного кольца в пределах кольцевой системе, (как показано ниже), представляет замещение заместителя на любой замещаемой позиции на кольце, к которому он прикреплен. Например, структура b представляет возможное замещение на любой из позиций кольца B, показанного на структуре c-1, c-2 и c-3.



35 [119] Термин «ненасыщенный» относится к функциональной группе с одной или более единицей ненасыщения.

[120] Термин «включающий в себя» означает открытость, то есть наличие указанного компонента, что не исключает присутствия других элементов.

40 [121] Термин «пропрепарат» в настоящей заявке используется для обозначения химического соединения, преобразуемого *in vivo* в соединение с формулой (I). Такое преобразование возможно, например, под действием гидролиза в крови или ферментного преобразования пропрепаратной формы в исходную форму, происходящего в крови или в ткани. Пропрепаратами заявляемых соединений могут быть, например, эфиры. Эфиры, которые допускается использовать в качестве пропрепаратов в заявляемом изобретении, представляют собой фенильные эфиры, алифатические (C_1 - C_{24}) эфиры, ацилоксиметилловые эфиры, карбонаты, карбаматы и аминокислотные эфиры. Например, заявляемое соединение, содержащее группу OH, может быть ацилировано на этой позиции в своей пропрепаратной форме. Другие пропрепаратные формы включают

45

фосфаты, а именно, например фосфаты, возникающие из фосфонатной группы ОН на исходном соединении. Пропрепараты подробно рассмотрены в работах Хигучи и соавторов «Пропрепараты как новейшие системы доставки», том 14, A.C.S. Symposium Series; Роч и соавторы, «Биореверсивные носители в разработке лекарственных средств», American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987; Рауцио и соавторы, «Пропрепараты: Разработка и клинические прикладные задачи», Nat. Rev. Drug discovery, 2008, 7, 255-270, и Хекер и соавторы, «Пропрепараты фосфатов и фосфонатов», J. Med. Chem., 2008, 51, 2328-2345, все упомянутые выше работы включены в настоящую заявку как справочный материал.

[122] «Метаболит» представляет собой продукт метаболизма заданного соединения или его соли в теле. Метаболит соединения может быть установлен с помощью традиционных известных способов, а его деятельность может быть определена посредством тестов, например, приведенных в настоящей заявке. Такие продукты могут быть, например, результатом окисления, редукции, гидролиза, амидирования, деамидирования, эстерификации, деэстерификации, ферментативного расщепления и тому подобных процессов принимаемого соединения. Соответственно, заявляемое изобретение включает в себя метаболиты заявляемых соединений, включая соединения, образованные процессом, включающим в себя контактирование соединения по настоящему изобретению с млекопитающим в течение времени, достаточного для образования метаболитического продукта заявляемого соединения.

[123] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к органическим или неорганическим солям заявляемого соединения. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны специалистам. Например, Берг и соавторы подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharm. Chem., 1977, 66, 1-19, эта работа включена в настоящую заявку как справочный материал. К некоторым неограничительным примерам фармацевтически приемлемой соли относятся соли аминокислот, образованные неорганическими кислотами, такими, как соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или органическими кислотами, такими, как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, виннокаменная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или другими известными способами, такими, как ионный обмен.

[124] К другим примерам фармацевтически приемлемой соли относятся адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфарат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, fumarat, глюкогоптонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, энантиат, гексаноат, йодгидрат, 2-гидрокси-этансульфонат, лакобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоционат, р-толуолсульфонат, ундеканат, соли валериановой кислоты и подобные. К солям, полученным из соответствующих оснований, относятся соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N+(C_{1-4}алкил)_4$. В заявляемом изобретении также предусматривается кватернизация любых щелочных азотсодержащих групп заявляемых соединений. Посредством такой кватернизации может быть получена вода или растворимые продукты. К показательным солям щелочей или щелочноземельных металлов относятся натрий, литий, калий, кальций, марганец и подобные. К дополнительным примерам фармацевтически приемлемых солей

относятся, по мере целесообразности, нетоксичный аммоний, кватернизованный аммоний и катионы амина, образованные с помощью противоионов, таких, как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, C₁₋₈ сульфонат и арил сульфонат.

[125] Термин «сольват» относится к объединению или комплексу одной или более молекул растворителя и заявляемого соединения. К некоторым неограничительным примерам растворителей, образующих сольваты, относятся вода, изопропанол; этанол; метанол; DMSO, этил ацетат, уксусная кислота и этаноламин. Термин «гидрат» относится к комплексу, где молекулой растворителя является вода.

[126] В настоящей заявке термин «фармацевтически приемлемый носитель» охватывает любой и все вместе носители, диспергенты, покрытия, поверхностно-активные вещества (далее ПАВ), антиоксиданты, консерванты (например, антибактерицидные агенты, антигрибковые агенты), изотоничные агенты, агенты, задерживающие абсорбцию, соли, консерванты, стабилизаторы лекарственных средств, связывающие вещества, инертные наполнители, агенты распада, лубриканты, подсластители, ароматизаторы, красители и тому подобные, а также их сочетания, известные специалистам (например, публикация Remington's Pharmaceutical Sciences, 18-е издание. Mack Printing Company, 1990, с. 1289-1329). За исключением явной несовместимости общераспространенного носителя с активным ингредиентом, предусмотрено применение такого носителя в лечебных или фармацевтических составах.

[127] Термин «терапевтически эффективное количество» соединения по настоящему изобретению относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое даст биологическую или медицинскую реакцию объекта, например, сокращение или ингибирование активности фермента или белка, или симптомы улучшения, облечение состояния, замедление или отсрочка прогрессирования заболевания, или профилактика заболевания, и так далее. В одной неограничительной реализации термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству заявляемого соединения, которое, при введении объекту, оказывается эффективным для (1) по меньшей мере частичного облегчения, ингибирования, профилактики и/или улучшения состояния, или нарушения, или заболевания (i) опосредованного PI3K или (ii) связанного с активностью PI3K, или (iii) характеризуемого активностью (нормальной или аномальной) PI3K, или (2) снижения или ингибирования активности PI3K или (3) снижения или ингибирования проявления PI3K. В другой неограничительной реализации термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое, при введении в клетку, или в ткань, или в неклеточный биологический материал; или в среду, оказывается эффективным для, по меньшей мере, частичного снижения или ингибирования активности PI3K; или, по меньшей мере, частичного снижения или ингибирования проявления PI3K. Значение термина «терапевтически эффективное количество», как показано в приведенной выше реализации для PI3K, сохраняется и для любых других подходящих белков/пептидов/ферментов.

[128] В настоящей заявке термин «лечить», «лечебный процесс» или «лечение» любого заболевания или нарушения относится, в одной реализации к улучшению в ходе болезни или нарушения (например, замедление или прекращение, или сокращение развития заболевания или, по меньшей мере, одного из их клинических симптомов). В другой реализации термин «лечить», «лечебный процесс» или «лечение» относится к облегчению или к улучшению по меньшей мере одного физического параметра, включая не воспринимаемые пациентом. В другой реализации термин «лечебный процесс» или

«лечение» относится к опосредованию течения заболевания или нарушения, либо физически (например, стабилизацией явного симптома), либо физиологически (например, стабилизацией физического параметра), или и тем, и другим. В другой реализации термин «лечебный процесс» или «лечение» относится к профилактике или отсрочке наступления, или развития, или прогрессирования заболевания или нарушения.

[129] Термин «защитная группа» или «PG» относится к заместителю, обычно используемому для блокирования или защиты конкретного функционального свойства в ходе реакции с другими функциональными группами соединения. Например, «амин-защитная группа» представляет собой заместитель, прикрепленный к аминогруппе и блокирующий или защищающий амин функциональность в соединении. К подходящим амин-защитным группам относится ацетил; трифторацетил; t-бутоксикарбонил (BOC, Boc), бензилоксикарбонил (CBZ, Cbz) и 9-фторэнилметилэноксикарбонил (Fmoc). Аналогично, термин «гидрокси-защитная группа» относится к заместителю гидрокси группы, блокирующему или защищающему гидрокси функциональность. К подходящим защитным группам относится ацетил и силлил. Аналогично, термин «карбокси-защитная группа» относится к заместителю карбокси группы, блокирующему или защищающему карбокси функциональность. К общераспространенным карбокси-защитным группам относится $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$, цианоэтил; 2-(триметилсилил)этил; 2-(триметилсилил)этокситмети-1, 2-(p-толуолсульфонил) этил; 2-(p-нитрофенилсульфонил)-этил; 2-(дифенилфосфино)-этил; нитроэтил и подобные. Общее описание защитных групп и их применение приводится в издании Грин и соавторы, Защитные группы в органическом синтезе, John Wiley & Sons, New York, 1991 и Коцински и соавторы, Защитные группы, Thieme, Stuttgart, 2005.

ОПИСАНИЕ ЗАЯВЛЯЕМЫХ СОЕДИНЕНИЙ

[130] Авторами настоящей заявки открыты новые соединения, являющиеся ингибиторами активности киназы, в частности, активности PI3-киназы. Соединения, являющиеся ингибиторами PI3-киназы, могут быть полезными в лечении нарушений, связанных с неадекватной активностью киназы, в частности, с неадекватной активностью PI3-киназы, например, в лечении и профилактике нарушений, опосредуемых механизмами PI3-киназы. К таким нарушениям относятся заболевания дыхательных путей, такие, как астма, хроническая обструктивная болезнь легких (COPD, ХОБЛ) и идиопатический легочный фиброз (IPF); вирусные инфекции, включая вирусные инфекции дыхательных путей и вирусные обострения заболеваний дыхательных путей, такие, как астма и COPD; инфекции дыхательных путей невирусного происхождения, включая аспергиллез и лейшманиоз, аллергические риниты и атопические дерматиты, аутоиммунные заболевания, включая ревматоидные артриты и рассеянный склероз, воспалительные нарушения, включая воспалительную болезнь кишечника, сердечно-сосудистые заболевания, включая тромбоз и атеросклероз; гемобластозы; нейродегенеративные заболевания; панкреатит; синдром полиорганной недостаточности (СПОН, ПОН); нефропатия; седиментация тромбоцитов; карцинома; подвижность сперматозоидов; отторжение трансплантата, отторжение ткани, поражение легких, и боль, вызываемые ревматоидным артритом, остеоартритом, боль в пояснице, боль, вызываемая общим воспалительным процессом, постгепатитная невралгия, диабетическая нейропатия, воспалительная невропатическая боль (травма), тригеминальная невралгия и центральная боль.

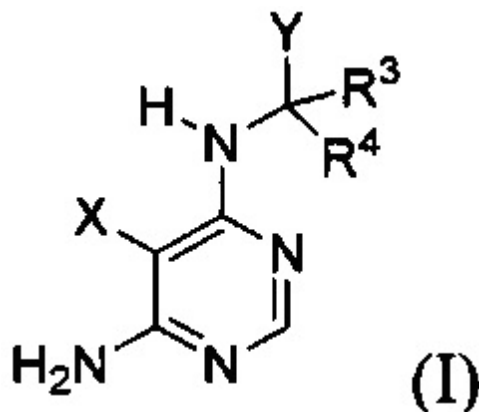
[131] В одной реализации соединения по настоящему изобретению могут проявлять селективность против PI3-киназ относительно других киназ.

[132] В другой реализации соединения по настоящему изобретению могут быть

потенциальными ингибиторами PI3Kδ.

[133] В одной реализации соединения по настоящему изобретению могут проявлять селективность против PI3Kδ-киназ относительно других киназ.

[134] Заявляется соединение со скелетной формулой (I):

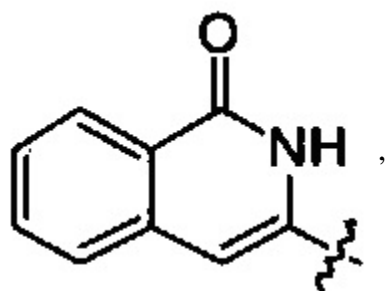


или его стереоизомер, геометрический изомер, таутомер, N-оксид, сольват, гидрат, метаболит, фармацевтически приемлемая соль или их пропрепарат, где каждый из X, Y, R³ и R⁴ определен в настоящей заявке.

[135] В некоторых реализациях X представляет собой (C₃-C₇)гетероциклил; (C₁-C₄)алкилен-(C₃-C₇)гетероциклил; (C₆-C₁₀)арил; -(C₁-C₄)алкилен-(C₆-C₁₀)арил; 5-10-членный гетероарил; или -(C₁-C₄)алкилен-(5-10-членный гетероарил), где X

дополнительно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 R¹ группами;

Y представляет собой



где Y дополнительно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 R² группами;

каждый R¹ и R² независимо представляет собой H, F, Cl, Br, CN, NNO₂, оксо(=O), -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^b, -OC(=O)NR^aR^b, -OC(=O)OR^a, -N(R^c)C(=O)NR^aR^b, -N(R^c)C(=O)OR^a, -N(R^c)C(=O)R^a, -S(=O)₂NR^aR^b, -S(=O)₂R^a, -N(R^c)S(=O)₂R^a, -N(R^c)-(C₁-C₄)алкилен-S(=O)₂R^a, -(C₁-C₄)алкилен-C(=O)NR^aR^b, -(C₁-C₄)алкилен-N(R^c)C(-O)NR^aR^b, -(C₁-C₄)алкилен-N(R^c)C(=O)OR^a, -(C₁-C₄)алкилен-OC(=O)NR^aR^b, -(C₁-C₄)алкилен-S(=O)₂NR^aR^b, -(C₁-C₄)алкилен-N(R^c)S(=O)₂R^a, OR^a, NR^aR^b, -(C₁-C₄)алкилен-OR^a, -(C₁-C₄)алкилен-NR^aR^b, (C₁-C₆)алкил; (C₂-C₆)алкенил; (C₂-C₆)алкинил; (C₃-C₈)циклоалкил; (C₁-C₄)алкилен-(C₃-C₈)циклоалкил; (C₃-C₇)гетероциклил; -(C₁-C₄)алкилен-(C₃-C₇)гетероциклил; (C₆-C₁₀)арил; -(C₁-C₄)алкилен-(C₆-C₁₀)арил; 5-10-членный гетероарил или -(C₁-C₄)алкилен-(5-10-членный гетероарил), где каждый из (C₁-C₆)алкил;

(C₂-C₆)алкенил; (C₂-C₆)алкинил; (C₃-C₈)циклоалкил; -(C₁-C₄)алкилен-(C₃-C₈)циклоалкил; (C₃-C₇)гетероциклил; -(C₁-C₄)алкилен-(C₃-C₇)гетероциклил; (C₆-C₁₀)арил; -(C₁-C₄)алкилен-(C₆-C₁₀)арил; 5-10-членный гетероарил и -(C₁-C₄)алкилен-(5-10-членный гетероарил) дополнительно замещен 1, 2, 3, или 4 заместителями, независимо
 5 выбранными из F, Cl, Br, CN, OR^a, NR^aR^b, (C₁-C₆)алкил; -(C₁-C₄)алкилен-OR^a и (C₁-C₄)алкилен-NR^aR^b;

каждый из R³ и R⁴ независимо представляет собой H, F, CN, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^b, -(C₁-C₄)алкилен-C(=O)NR^aR^b, -(C₁-C₄)алкилен-N(R^c)C(=O)NR^aR^b, -(C₁-C₄)алкилен-N(R^c)C(=O)OR^a, -(C₁-C₄)алкилен-OC(=O)NR^aR^b, -(C₁-C₄)алкилен-S(=O)₂NR^aR^b, -(C₁-C₄)алкилен-N(R^c)S(=O)₂R^b, -(C₁-C₄)алкилен-OR^a, -(C₁-C₄)алкилен-NR^aR^b,
 10 (C₁-C₆)алкил; (C₂-C₆)алкенил; (C₂-C₆)алкинил; (C₃-C₈)циклоалкил; -(C₁-C₄)алкилен-(C₃-C₈)циклоалкил; (C₃-C₇)гетероциклил; -(C₁-C₄)алкилен-(C₃-C₇)гетероциклил; (C₆-C₁₀)арил; -(C₁-C₄)алкилен-(C₆-C₁₀)арил; 5-10-членный гетероарил; или -(C₁-C₄)алкилен-(5-10-членный гетероарил), где каждый из: (C₁-C₆)алкил; (C₂-C₆)алкенил; (C₂-C₆)алкинил; (C₃-C₈)циклоалкил; -(C₁-C₄)алкилен-(C₃-C₈)циклоалкил; (C₃-C₇)гетероциклил; -(C₁-C₄)алкилен-(C₃-C₇)гетероциклил; (C₆-C₁₀)арил; -(C₁-C₄)алкилен-(C₆-C₁₀)арил; 5-10-членный гетероарил и -(C₁-C₄)алкилен-(5-10-членный гетероарил) дополнительно замещен 1, 2, 3, или 4 заместителями, независимо
 15 выбранными из: F, Cl, Br, CN, OR^a, NR^aR^b, (C₁-C₆)алкил; -(C₁-C₄)алкилен-OR^a и -(C₁-C₄)алкилен-NR^aR^b; или R³ и R⁴, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, формируют дополнительно замещенный 3-8-членный карбоцикл или гетероцикл; и

каждый R^a, R^b и R^c независимо представляет собой H, (C₁-C₆)алкил; (C₂-C₆)алкенил; (C₂-C₆)алкинил; (C₃-C₆)циклоалкил; -(C₁-C₄)алкилен-(C₃-C₆)циклоалкил; (C₃-C₆)гетероциклил; -(C₁-C₄)алкилен-(C₃-C₆)гетероциклил; (C₆-C₁₀)арил; -(C₁-C₄)алкилен-(C₆-C₁₀)арил; 5-10-членный гетероарил; или -(C₁-C₄)алкилен-(5-10-членный гетероарил),
 20 где каждый из (C₁-C₆)алкил; (C₂-C₆)алкенил; (C₂-C₆)алкинил; (C₃-C₆)циклоалкил; -(C₁-C₄)алкилен-(C₃-C₆)циклоалкил; (C₃-C₆)гетероциклил; -(C₁-C₄)алкилен-(C₃-C₆)гетероциклил; (C₆-C₁₀)арил; -(C₁-C₄)алкилен-(C₆-C₁₀)арил; 5-10-членный гетероарил и -(C₁-C₄)алкилен-(5-10-членный гетероарил) дополнительно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, CN, N₃, OH, NH₂, (C₁-C₆)алкил; (C₁-C₆)галоалкил; (C₁-C₆)алкокси и (C₁-C₆)алкиламино; или R^a и R^b, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют дополнительно замещенный 3-8-членный гетероцикл.

[136] В другой реализации X представляет собой (C₃-C₇)гетероциклил или 5-10-членный гетероарил; где X дополнительно замещен 1, 2, 3 или 4 R¹ группами.

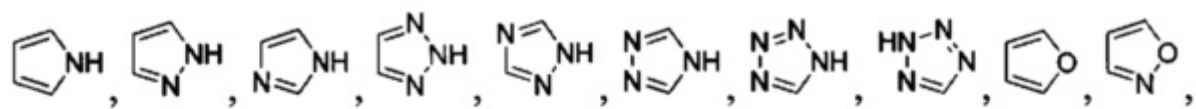
[137] В другой реализации каждый R¹ и R² независимо представляет собой H, F, Cl, CN, оксо (=O), -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^b, -N(R^c)C(=O)NR^aR^b, -N(R^c)C(=O)OR^a, -N(R^c)C(=

$O)R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^b$, $-N(R^c)S(=O)_2R^a$, $-N(R^c)-(C_1-C_4)$ алкилен- $S(=O)_2R^a$, $-(C_1-C_4)$ алкилен-
 $C(=O)NR^aR^b$, $-(C_1-C_4)$ алкилен- $N(R^c)C(=O)NR^aR^b$, $-(C_1-C_4)$ алкилен- $S(=O)_2NR^aR^b$,
 5 $-(C_1-C_4)$ алкилен- $N(R^c)S(=O)_2R^a$, OR^a , NR^aR^b , $-(C_1-C_4)$ алкиле- OR^a , $-(C_1-C_4)$ алкилен- NR^aR^b ,
 (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, (C_3-C_8) циклоалкил, $-(C_1-C_4)$ алкилен-
 (C_3-8) циклоалкил, (C_3-C_7) гетероциклил, $-(C_1-C_4)$ алкилен- (C_3-C_7) гетероциклил,
 (C_6-C_{10}) арил, $-(C_1-C_4)$ алкилен, или 5-10-членный гетероарил, или $-(C_1-C_4)$ алкилен-(5-10
 10 членный гетероарил), где каждый из (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил,
 (C_3-C_8) циклоалкил, $-(C_1-C_4)$ алкилен- (C_3-C_8) циклоалкил, (C_3-C_7) гетероциклил,
 $-(C_1-C_4)$ алкилен- (C_3-C_7) гетероциклил, (C_6-C_{10}) арил, $-(C_1-C_4)$ алкилен- (C_6-C_{10}) арил, 5-10-
 членный гетероарил, и $-(C_1-C_4)$ алкилен-(5-10-членный гетероарил) дополнительно
 15 замещен 1, 2, 3, или 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, CN, OR^a , NR^aR^b ,
 (C_1-C_3) алкил; $-(C_1-C_4)$ алкилен- OR^a и $-(C_1-C_4)$ алкилен- NR^aR^b .

[138] В другой реализации каждый R^3 и R^4 независимо представляет собой H, F, CN,
 $-C(=O)NR^aR^b$, $-(C_1-C_2)$ алкилен- $C(=O)NR^aR^b$, $-(C_1-C_2)$ алкилен- $N(R^c)C(=O)NR^aR^b$,
 20 $-(C_1-C_2)$ алкилен- $N(R^c)C(=O)OR^a$, $-(C_1-C_2)$ алкилен- $OC(=O)NR^aR^b$, $-(C_1-C_2)$ алкилен- $S(=O)_2NR^aR^b$,
 $-(C_1-C_2)$ алкилен- $N(R^c)S(=O)_2R^b$, $-(C_1-C_2)$ алкилен- OR^a , $-(C_1-C_2)$ алкилен- NR^aR^b ,
 (C_1-C_4) алкил; (C_2-C_4) алкенил; (C_2-C_4) алкинил; (C_3-C_6) циклоалкил; $-(C_1-C_2)$ алкилен-
 (C_3-C_6) циклоалкил; (C_3-C_5) гетероциклил; $-(C_1-C_2)$ алкилен- (C_3-C_5) гетероциклил; фенил;
 25 $-(C_1-C_2)$ алкилен-фенил; 5-членный гетероарил; или $-(C_1-C_2)$ алкилен-(5-членный
 гетероарил), где каждый из (C_1-C_4) алкил; (C_2-C_4) алкенил; (C_2-C_4) алкинил;
 (C_3-C_6) циклоалкил; $-(C_1-C_2)$ алкилен- (C_3-C_6) циклоалкил; (C_3-C_6) гетероциклил;
 $-(C_1-C_2)$ алкилен- (C_3-C_5) гетероциклил; фенил; $-(C_1-C_2)$ алкилен-фенил; 5-членный
 30 гетероарил и $-(C_1-C_2)$ алкилен-(5-членный гетероарил) дополнительно замещен 1, 2, 3,
 или 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, CN, OR^a , NR^aR^b , (C_1-C_6) алкил;
 $-(C_1-C_4)$ алкилен- OR^a и $-(C_1-C_4)$ алкилен- NR^aR^b ; или R^3 и R^4 , вместе с атомом углерода,
 35 к которому они присоединены, формируют дополнительно замещенный 3-8-членный
 карбоцикл или гетероцикл.

[139] В другой реализации каждый R^a , R^b и R^c независимо представляет собой H,
 (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, (C_3-C_6) циклоалкил, $-(C_1-C_4)$ алкилен-
 (C_3-C_6) циклоалкил, (C_3-C_6) гетероциклил, $-(C_1-C_4)$ алкилен- (C_3-C_6) гетероциклил, или 5-
 40 10-членный гетероарил, где каждый из (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил,
 (C_3-C_6) циклоалкил, $-(C_1-C_4)$ алкилен- (C_3-C_6) циклоалкил, (C_3-C_6) гетероциклил,
 $-(C_1-C_4)$ алкилен- (C_3-C_6) гетероциклил и 5-10-членный гетероарил дополнительно замещен
 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из F, CN, N_3 , OH, NH_2 , (C_1-C_3) алкил;
 45 (C_1-C_3) галоалкил; (C_1-C_4) алкокси и (C_1-C_4) алкиламино.

[140] В другой реализации X представляет собой моновалентный гетероциклил или
 гетероарильную группу, полученную из одной из перечисленных ниже скелетных
 формул:



5

10

15

20

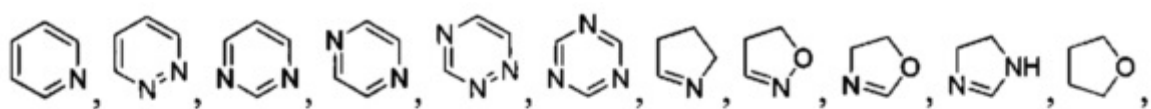
25

30

35

40

45



10

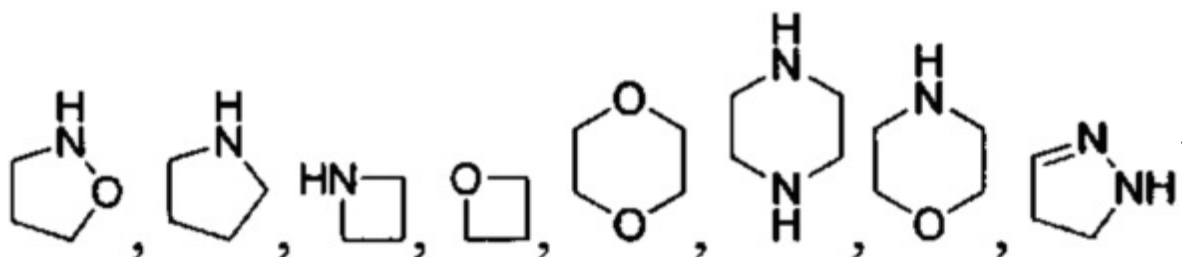
15

20

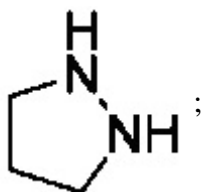
25

30

35

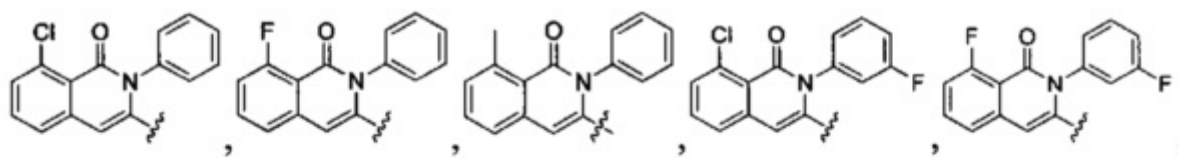


ИЛИ



и где Y дополнительно замещен 1, 2 или 3 R¹ группами;

[141] В другой реализации Y представляет собой



5

10

15

20

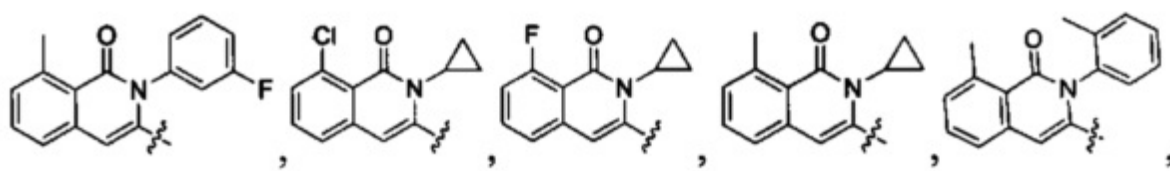
25

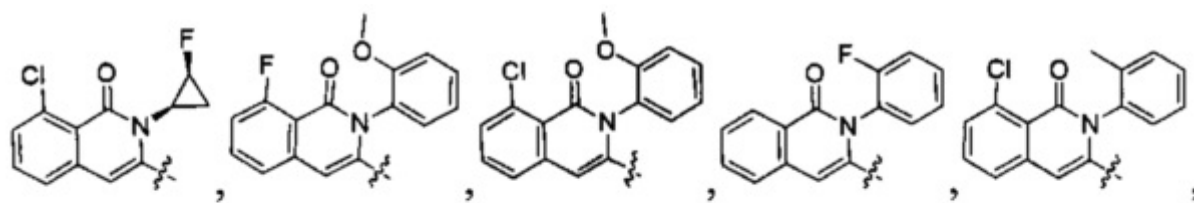
30

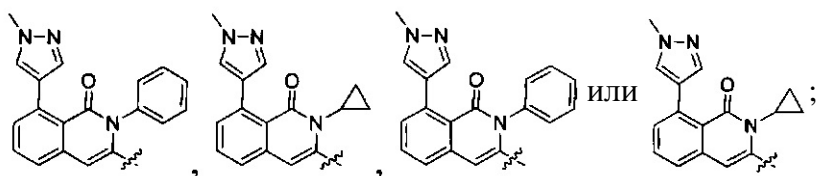
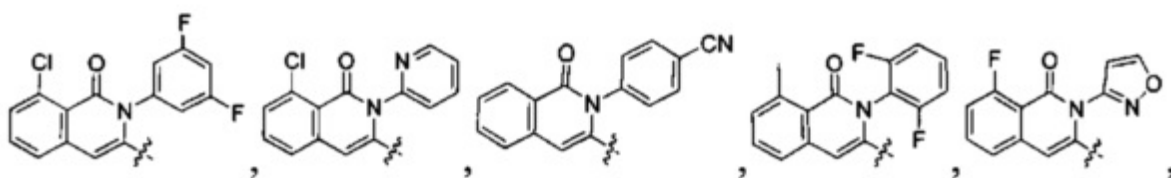
35

40

45







и где Y дополнительно замещен 1, 2 или 3 R^2 группами;

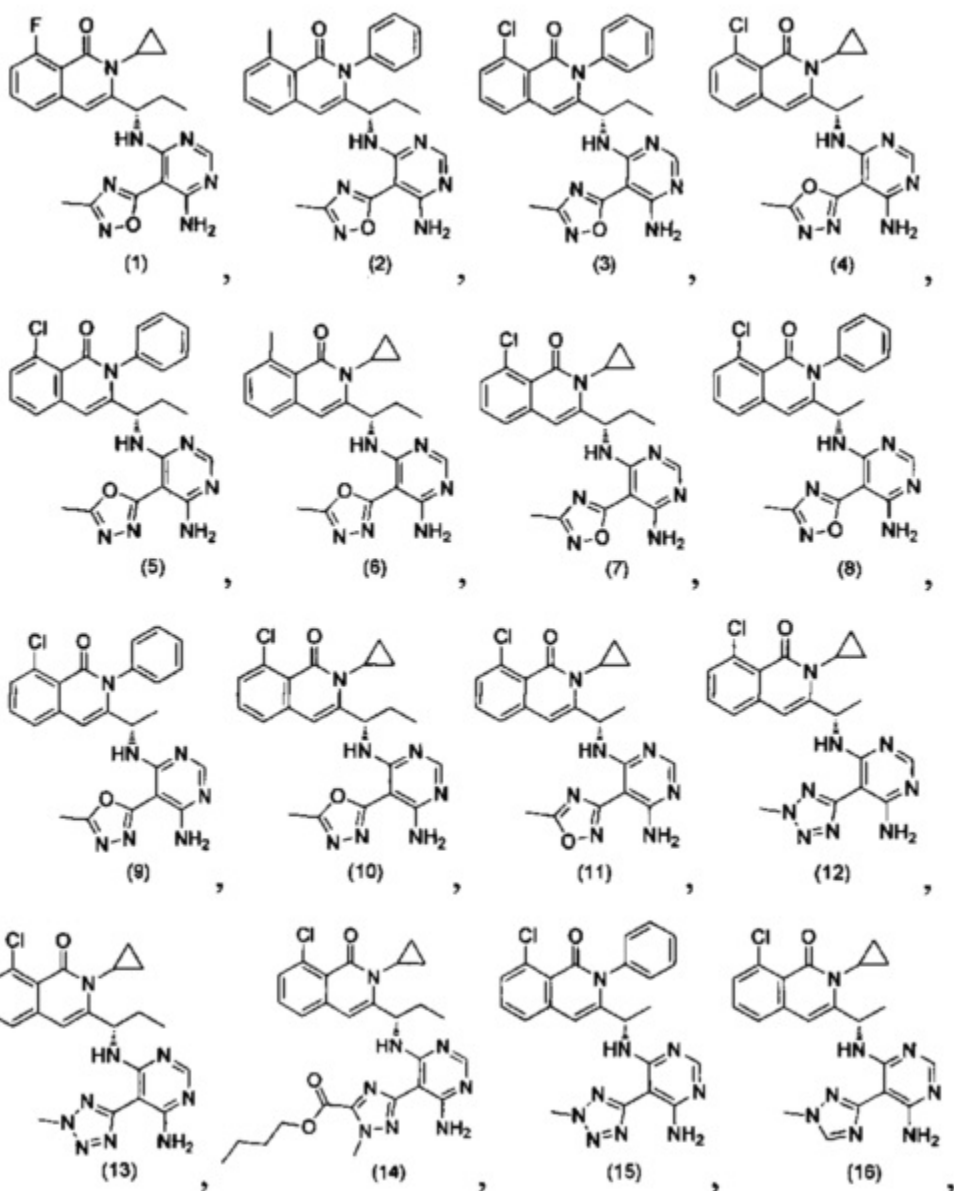
[142] В другой реализации каждый R^3 и R^4 независимо представляет собой H, F, CN, (C₁-C₃)алкил, (C₃-C₆)циклоалкил, (C₃-C₅)гетероцикл, или -(C₁-C₂)алкилен-(C₃-C₅)гетероцикл, где каждый из (C₁-C₃)алкил, (C₃-C₆)циклоалкил, (C₃-C₅)гетероцикл и -(C₁-C₂)алкилен-(C₃-C₅)гетероцикл дополнительно замещен

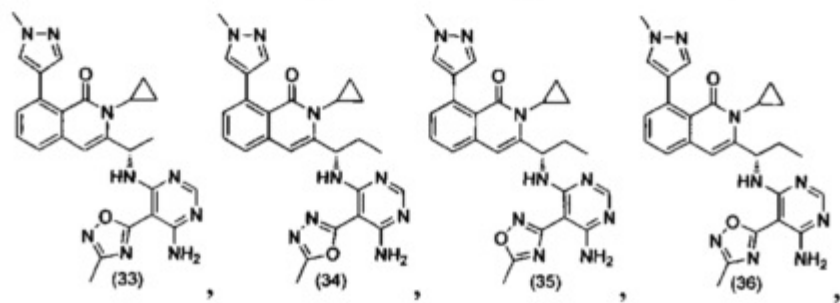
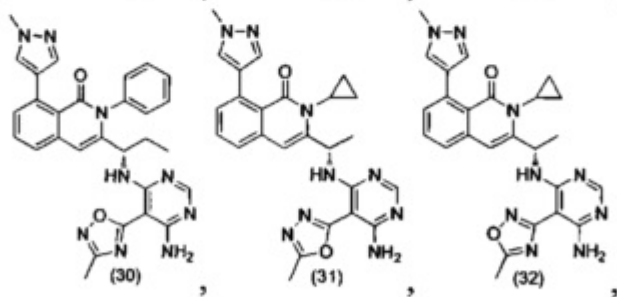
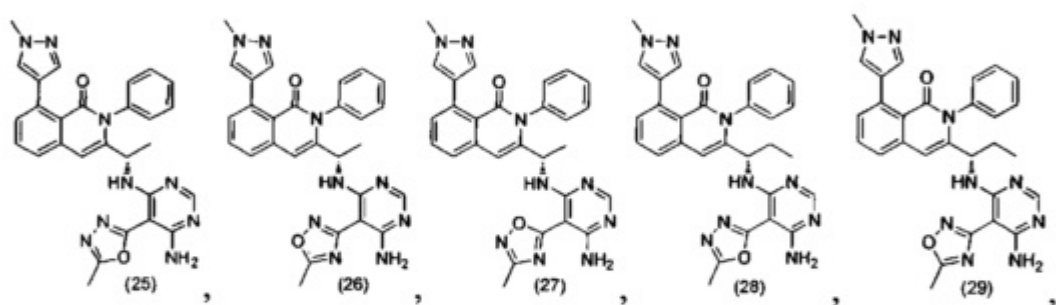
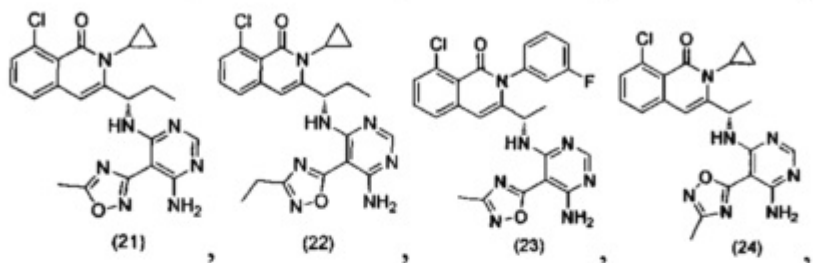
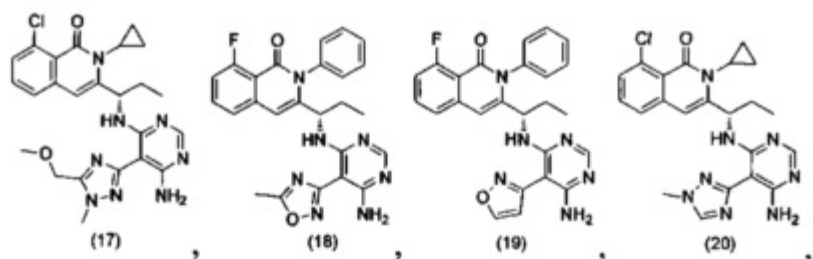
1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из: F, Cl, Br, CN, OR^a, NR^aR^b, (C₁-C₆)алкил, -(C₁-C₄)алкилен-OR^a и -(C₁-C₄)алкилен-NR^aR^b; или R³ и R⁴, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, формируют дополнительно замещенный 3-8-членный карбоцикл или гетероцикл.

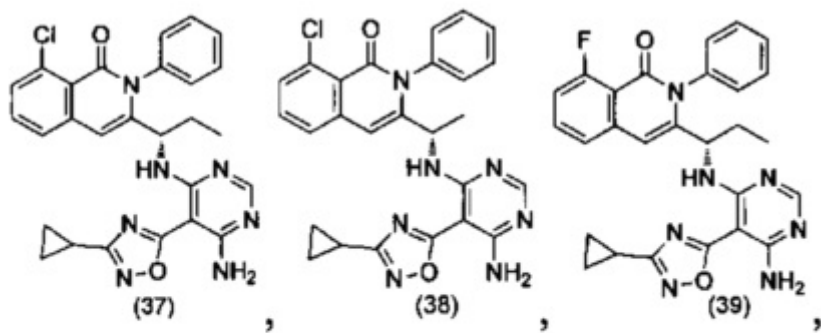
[143] В другой реализации каждый R¹ и R² независимо представляет собой H, F, Cl, CN, оксо (=O), -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^b, -N(R^c)C(=O)NR^aR^b, -N(R^c)C(=O)OR^a, -N(R^c)C(=O)R^a, -N(R^c)-(C₁-C₂)алкилен-S(=O)₂R^a, -(C₁-C₂)алкилен-C(=O)NR^aR^b, -(C₁-C₂)алкилен-N(R^c)C(=O)NR^aR^b, -(C₁-C₂)алкилен-N(R^c)S(=O)₂R^a, OR^a, NR^aR^b, -(C₁-C₂)алкилен-OR^a, -(C₁-C₂)алкилен-NR^aR^b, (C₁-C₄)алкил, (C₂-C₄)алкенил, (C₂-C₄)алкинил, (C₃-C₆)циклоалкил, -(C₁-C₂)алкилен-(C₃-C₆)циклоалкил, (C₃-C₅)гетероциклил, -(C₁-C₂)алкилен-(C₃-C₅)гетероциклил, фенил, -(C₁-C₂)алкилен-фенил, 5-6-членный гетероарил, или -(C₁-C₂)алкилен-(5-6-членный гетероарил), где каждый из (C₁-C₄)алкил, (C₂-C₄)алкенил, (C₂-C₄)алкинил, (C₃-C₆)циклоалкил, -(C₁-C₂)алкилен-(C₃-C₆)циклоалкил, (C₃-C₅)гетероциклил, -(C₁-C₂)алкилен-(C₃-C₅)гетероциклил, фенил; -(C₁-C₂)алкилен-фенил; 5-6-членный гетероарил и -(C₁-C₂)алкилен-(5-6-членный гетероарил) дополнительно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, CN, OR^a, NR^aR^b и (C₁-C₃)алкил.

[144] Некоторые неограничительные примеры заявляемого соединения представлены ниже:

Таблица 1







15

20

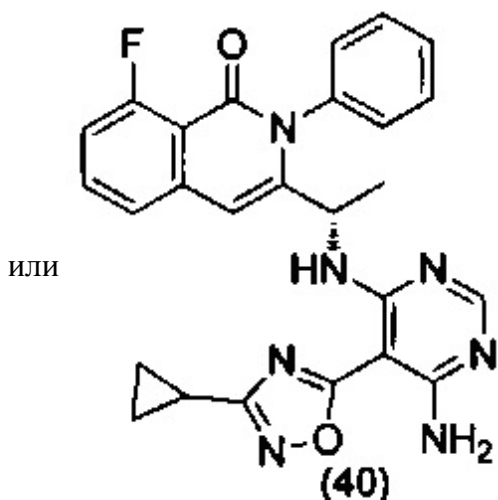
25

30

35

40

45



15 [145] В одном из вариантов изобретения, фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый носитель, инертный наполнитель, разбавитель, активатор, основу или сочетание перечисленных компонентов, и соединение с формулой I или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых реализациях соединение представлено в форме жидкости, твердого вещества, полумягкого вещества, геля или аэрозоля.

20 [146] Заявляется способ ингибирования фосфатидил инозитол 3-киназы (PI3 киназа), заключающийся в следующем: контактирование с PI3 киназой эффективного количества заявляемого соединения. В некоторых реализациях этап контактирования включает в себя контактирование с клеткой, содержащей упомянутую PI3 киназу. В некоторых реализациях способа ингибирование происходит в организме объекта лечения, страдающего от нарушения, связанного с нарушенным функционированием одного

25 или более типов PI3 киназы. Некоторые показательные заболевания, включая нарушенное функционирование одного или более типов PI3 киназы, отобраны из группы, состоящей из аутоиммунных заболеваний, ревматоидного артрита, заболеваний дыхательных путей, аллергических реакций и карцином различного типа.

30 [147] В некоторых реализациях способ заключается в введении второго лечебного агента объекту лечения.

35 [148] В определенных реализациях состояние или нарушение, опосредованное PI3K, отобрано из ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита, остеоартроза, псориатического артрита, псориаза, воспалительных заболеваний и аутоиммунных заболеваний. В других реализациях состояние или нарушение, опосредованное PI3K, отобрано из следующего списка: сердечнососудистые заболевания, атеросклероз, гипертония, тромбоз глубоких вен, инсульт, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, тромбоз, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), тромболитические заболевания, острая артериальная ишемия, периферийные тромболитические закупоривания и коронарная недостаточность. В других реализациях состояние или

40 нарушение, опосредованное PI3K, отобрано из следующего списка: карцинома, колоректальный рак, глиобластома, карцинома эндометрия, гепатоцеллюлярная карцинома, бронхогенная карцинома, меланома, почечно-клеточная карцинома, карцинома щитовидной железы, клеточная лимфома, лимфопролиферативные нарушения, мелкоклеточная карцинома легких, сквамозноклеточная карцинома легких,

45 глиома, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак яичников, рак шейки матки и лейкемия. В другой реализации состояние или нарушение, опосредованное PI3K, отобрано из диабета II типа. В других реализациях состояние или нарушение, опосредованное PI3K, отобрано из респираторных заболеваний: бронхит, астма и

хроническая обструктивная болезнь легких. В определенных реализациях объектом лечения является человек.

[149] Заявляется также способ лечения у пациента состояния или нарушения, опосредованного РІЗК, где способ содержит этап введения соединения по любой из приведенных выше реализаций.

[150] Заявляется также способ лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита, остеоартроза, псориатического артрита, псориаза, воспалительных заболеваний и аутоиммунных заболеваний, содержащий этап приема соединения пациентом по любой из приведенных выше реализаций.

[151] Заявляется также способ лечения заболеваний дыхательных путей, включая астму, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD, ХОБЛ) и идиопатический легочный фиброз (IPF), содержащий этап приема соединения пациентом по любой из приведенных выше реализаций.

[152] Заявляется также способ лечения воспалительных болезней кишечника, воспалительных заболеваний глаз, воспалительных или лабильных заболеваний мочевого пузыря, псориаза, кожных заболеваний с воспалительными компонентами, хронических воспалительных состояний, системной красной волчанки (SLE), myasthenia gravis (миастения), острого диссеминированного энцефаломиелита, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП, болезнь Верльгофа), рассеянного склероза, синдрома Шегрена и аутоиммунной гемолитической анемии, аллергических состояний и гиперчувствительности, содержащий этап приема пациентом соединения по любой из приведенных ниже реализаций.

[153] Заявляется также способ лечения злокачественных опухолей пациента, опосредованных, зависящих или связанных с активностью РІЗК, в частности, с активностью РВКdelta, содержащий этап приема пациентом соединения по любой из приведенных выше или ниже реализаций.

[154] Заявляется также способ лечения злокачественных опухолей, отобранных из следующего списка: острый миелоидный лейкоз, миело-дисплазированный синдром, миелопролиферативные заболевания, хронический миелоидный лейкоз, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз, В-клеточная острая лимфобластная лейкемия, неходжкинская лимфома, В-клеточный острый лимфобластный лейкоз, солидные опухоли и рак молочной железы, содержащий этап приема пациентом соединения по любой из приведенных выше или ниже реализаций.

[155] Заявляется также использование соединения по любой из приведенных выше реализаций в качестве лекарственного средства.

[156] Заявляется также использование соединения по любой из приведенных выше реализаций в производстве лекарственного средства для лечения РІЗК-опосредованного состояния или нарушения пациента.

[157] Заявляется также использование соединения по любой из приведенных выше реализаций в производстве лекарственного средства для лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита, остеоартроза, псориатического артрита, псориаза, воспалительных заболеваний, заболеваний дыхательных путей, включая астму, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD, ХОБЛ) и идиопатический легочный фиброз (IPF), аутоиммунные заболевания и злокачественные опухоли.

[158] В отсутствие иных указаний, все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры, сольваты, гидраты, метаболиты, соли и фармацевтически приемлемые пропрепараты заявляемых соединений относятся к области заявляемого изобретения.

[159] В определенных реализациях соль является фармацевтически приемлемой солью.

Фраза «фармацевтически приемлемая» означает, что вещество или соединение должно быть химически и/или токсикологически совместимо с другими ингредиентами препарата, и/или с млекопитающим, подвергающимся лечению этим препаратом.

5 [160] В состав соединений по настоящему изобретению должны также входить соли таких соединений, которые не обязательно являются фармацевтически приемлемыми солями, и которые могут быть полезны как промежуточные продукты для приготовления и/или очистки соединений с формулой (I), и/или для отделения энантиомеров от соединений с формулой (I).

10 [161] Фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли могут образовываться с неорганическими и органическими кислотами, например, ацетат, аспарат, бензоат, безилат, бромид/гидробромид, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, каморсульфанат, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллонат, цитрат, этандисульфат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гиппурат, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, манделат, месилат, 15 метилсульфат, нафтоат, напсилат, никотинат, нитрат, октадеканоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/водород фосфат/дигидроген фосфат, полигалатуронат, пропионат, стеарат, сукцинат, субсалицилат, тартрат, тосилат и трифторацетат соли.

20 [162] К неорганическим кислотам, из которых можно получить соли, относятся, например, соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, и подобные.

[163] К органическим кислотам, из которых можно получить соли, относятся, например, уксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, виннокаменная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, миндальная кислота, 25 метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, толуолсульфоновая кислота, сульфосалициловая кислота, и подобные.

[164] Фармацевтически приемлемые щелочно-аддитивные соли могут быть образованы с неорганическими и органическими основаниями.

30 [165] К неорганическим основаниям, из которых такие соли могут образовываться, относятся, например, соли аммония и металлы из столбцов с I по XII периодической таблицы. В определенных реализациях соли образуются из натрия, калия, аммония, кальция, марганца, железа, серебра, цинка и меди; в частности, к подходящим солям относятся соли аммония, калия, натрия, кальция и марганца.

35 [166] К неорганическим основаниям, из которых такие соли могут образовываться, относятся, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, включая замещенные амины природного происхождения, циклические амины, щелочные ионообменные смолы и подобные. К определенным органическим аминам относятся изополиамин, бензатин, хоинат, диэтаноламин, диэтиламин, лизин, меглумин, пиперазин и трометамин.

40 [167] Заявляемые фармацевтически приемлемые соли могут быть синтезированы из щелочных или кислотных функциональных групп общепринятыми химическими способами. Как правило, такие соли могут быть приготовлены посредством реакции свободных кислотных форм этих химических соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания (такого, как гидроксид, карбонат, бикарбонат Na, Ca, Mg или K и подобные), посредством реакции свободных щелочных форм этих химических соединений со стехиометрическим количеством подходящей кислоты. Такие реакции обычно производят в воде или в органическом растворителе, или в их смеси. Как правило, желательно, по мере возможности, пользоваться безводной средой

наподобие эфира, этилацетата, этанола, изопропанола или ацетонитрила. Перечни дополнительных подходящих солей приводятся, например, в публикации «Remington's Pharmaceutical Sciences», 20-е издание, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985; и в «Справочнике фармацевтических солей: свойства, выбор и применение», авторы Сталь и Вермут, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002.

[168] Кроме того, заявляемые соединения по настоящему изобретению, включая их соли, могут быть также получены в форме их гидратов, или содержать другие растворители, используемые для их кристаллизации. Соединения по настоящему изобретению могут по своей природе или преднамеренно образовывать сольваты с фармацевтически приемлемыми растворителями (включая воду); поэтому заявляемое изобретение, по замыслу авторов, охватывает как сольватированные, так и не сольватированные формы.

[169] Заявляются также способы приготовления, способы сепарирования и способы очистки соединений с формулой (I). Соединения по настоящему изобретению могут, как правило, иметь несколько асимметричных центров, и обычно изображаются в форме рацемических смесей. Авторы заявляемого изобретения намереваются охватить рацемические смеси, частично рацемические смеси и отдельные энантиомеры и диастереомеры.

[170] Соединения по настоящему изобретению могут существовать в форме одного из возможных изомеров, ротамеров, атропоизомеров, таутомеров или их смесей. Авторы заявляемого изобретения намереваются охватить смеси изомеров, ротамеров, атропоизомеров, таутомеров, частично смешанных изомеров, ротамеров, атропоизомеров или таутомеров, и отдельные изомеры, ротамеры, атропоизомеры, таутомеры.

[171] Любая формула, приведенная в настоящей заявке, предназначена для представления как не меченых форм, так и изотопно меченых форм соединений. Структуры изотопно меченых химических соединений представлены формулами в настоящей заявке, за исключением того, что один или более атомов замещены атомом с выбранной атомной массой или массовым числом. К примерам изотопов, которые могут быть включены в состав соединений по настоящему изобретению, относятся изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие, как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{36}S , ^{37}Cl , и ^{125}I соответственно.

[172] Соединения по настоящему изобретению включают в себя изотопно меченые соединения, по определениям настоящей заявки, например, с наличием радиоактивных изотопов, таких, как ^3H , ^{14}C и ^{18}F , или с наличием нерадиоактивных изотопов, таких, как ^2H и ^{13}C . Такие изотопно меченые соединения полезны в исследованиях метаболизма (с ^{14}C), исследованиях химической кинетики (например, с ^2H или ^3H), в распознавании и обработке изображений, например, в позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) или в однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), включая оценку тканевого распределения лекарственных препаратов и субстратов, или в радиотерапии пациентов. В частности, ^{18}F или изотопно меченое соединение может оказаться особенно полезным для исследований ПЭТ или ОФЭКТ. Изотопно меченые соединения с формулой (I) можно, как правило, приготовить общепринятыми известными способами, или действуя по аналогии с прилагаемыми примерами и способами приготовления с применением изотопно-меченого реагента вместо немеченого реагента, использованного ранее.

[173] Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими, как дейтерий, (т.е., ^2H или D) может дать определенные терапевтические преимущества за счет повышенной метаболической стабильности, например, увеличенное *in vivo* время полураспада или сокращенные требования к дозировке, или улучшение в терапевтическом индексе.

Необходимо отметить, что дейтерий в этом контексте считается заместителем соединения с формулой (I). Концентрация такого более тяжелого изотопа, а именно дейтерия, может быть определена коэффициентом изотопного обогащения. Термин «коэффициент изотопного обогащения», используемый в настоящей заявке, означает отношение количества изотопа к природной распространенности конкретного изотопа. Если в качестве заместителя в соединении по настоящему изобретению указан дейтерий, коэффициент изотопного обогащения такого соединения для каждого обозначенного атома дейтерия составляет по меньшей мере 3500 (52,5% дейтерия, внедренного в каждый обозначенный атом дейтерия), по меньшей мере 4000 (60% внедренного дейтерия), по меньшей мере 4500 (67,5% внедренного дейтерия), по меньшей мере 5000 (75% внедренного дейтерия), по меньшей мере 5500 (82,5% внедренного дейтерия), по меньшей мере 6000 (90% внедренного дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (95% внедренного дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (97% внедренного дейтерия), по меньшей мере 6600 (99% внедренного дейтерия), или по меньшей мере 6633,3 (99,5% внедренного дейтерия). Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с заявляемым изобретением включают такие, где растворитель кристаллизации может быть изотопно замещенным, например, D_2O , ацетон- d_6 , или DMSO-d_6 .

СОСТАВ, ТЕХНОЛОГИИ ПРИГОТОВЛЕНИЯ И ПРИЕМ ЗАЯВЛЯЕМЫХ СОЕДИНЕНИЙ

[174] Заявляемые лекарственные препараты включают в себя соединение с формулой (I), или соединение из перечисленных в таблице 1; и фармацевтически приемлемый носитель, активатор или основу. Количество соединения в заявляемой фармацевтической композиции обеспечивает ощутимое ингибирование протеинкиназы в биологическом образце или в организме пациента,

[175] Будет также учитываться, что определенное количество заявляемых соединений может существовать в свободной форме для лечения, или, где возможно, как их фармацевтически приемлемое производное. К некоторым неограничительным примерам фармацевтически приемлемых производных относятся фармацевтически приемлемые пропрепараты, соли, эфиры, соли таких эфиров, или другой аддукт или производное, которое, после приема нуждающимся пациентом, способно прямо или косвенно образовать соединение, иным способом описанное в настоящей заявке, или его метаболит, или его радикал.

[176] Согласно изложенному выше, заявляемые фармацевтические композиции или фармацевтически приемлемые композиции дополнительно включают в себя фармацевтически приемлемый носитель, активатор или основу, которые, по настоящей заявке, охватывают любой и все вместе растворители, разбавители или другую жидкую основу, диспергенты или средства создания суспензии, поверхностно-активные вещества, изотоничные агенты, загущающие или эмульгирующие вещества, консерванты, твердые связки, смазки и подобные, в зависимости от конкретной желаемой дозировочной формы. В изданиях Remington: «Наука и практика фармакологии», 21-е издание, 2005, из-во D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, и «Энциклопедия фармацевтической технологии», eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York, ссылка на которые содержится в настоящей заявке, приводятся различные носители, используемые в составлении фармацевтически приемлемых соединений, а

также известные способы их приготовления. Исключая такой крайний случай, как несовместимость среды стандартного носителя с заявляемыми соединениями, например, возникновение нежелательного биологического эффекта или взаимодействие носителя с другим компонентом (компонентами), приводящее к ухудшению свойств фармацевтически приемлемого соединения, использование стандартного носителя предусмотрено областью заявляемого изобретения.

[177] Заявляемые фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть приготовлены и упакованы в нерасфасованной форме, причем безопасное и эффективное количество соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли может быть извлечено и затем выдано пациенту в виде порошков или сиропов. В качестве альтернативного варианта, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть приготовлены и упакованы расфасованными на дозы, причем отдельная физическая доза содержит соединение с формулой (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, расфасованные на дозы, обычно могут содержать, например, от 0,5 мг до 1 г, или от 1 мг до 700 мг, или от 5 мг до 100 мг соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

[178] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению обычно содержат одно соединение с формулой (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

[179] Термин «фармацевтически приемлемый инертный наполнитель» используемый в настоящей заявке, означает фармацевтически приемлемый материал; состав или основу, используемый для придания формы или консистенции фармацевтической композиции. Каждый инертный наполнитель должен быть совместим с другими ингредиентами фармацевтической композиции при смешивании, поскольку такие взаимодействия способны существенно снизить эффективность соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли в процессе приема пациентом, следует избегать взаимодействий, приводящих к образованию фармацевтически неприемлемых фармацевтических композиций. Кроме того, каждый инертный наполнитель должен быть, безусловно, фармацевтически приемлемым, то есть достаточно высокой степени химической чистоты. Соединение с формулой (I) или его фармацевтически приемлемая соль и фармацевтически приемлемый инертный наполнитель или наполнители будут, как правило, расфасовываться на дозы, рассчитанные на прием пациентом по назначенной схеме. Например, к расфасованным дозам относятся рассчитанные (1) на оральный прием, такие, как таблетки, капсулы, таблетки-капсулы, пилюли, пастилки, порошки, сиропы, эликсиры, суспензии, растворы, эмульсии, саше, и крахмальные облатки; (2) на парентеральный прием, такие, как стерильные растворы, суспензии и порошки для восстановления; (3) на трансдермальный прием, такие, как трансдермальные терапевтические системы (далее ТТС); (4) на ректальный прием, такие, как свечи; (5) на ингаляцию, такие, как аэрозоли, растворы и сухие порошки; и (6) топический прием, такие, как кремы, мази, лосьоны, растворы, пасты, спреи, пены и гели.

[180] Подходящие фармацевтически приемлемые инертные наполнители будут меняться в зависимости от конкретной формы дозирования. Кроме того, подходящие фармацевтически приемлемые инертные наполнители можно выбирать, исходя из конкретной функции, предназначенной им в препарате. Например, определенные фармацевтически приемлемые инертные наполнители могут быть выбраны за их способность облегчения производства единообразной формы дозирования. Определенные фармацевтически приемлемые инертные наполнители могут быть

выбраны за их способность облегчения производства стабильной расфасовки. Определенные фармацевтически приемлемые инертные наполнители могут быть выбраны за их способность облегчения переноса или транспортирования соединения, или соединений с формулой (I) или их фармацевтически приемлемых солей после приема

5 их пациентом к органу, или к части тел; к другому органу, или к части тела.

Определенные фармацевтически приемлемые инертные наполнители могут быть выбраны за их способность улучшать конформность пациента.

[181] К подходящим фармацевтически приемлемым инертным наполнителям относятся наполнители следующих типов: разбавители, наполнители, связки, дезинтегранты, смазки, глиданты (вещества, повышающие текучесть порошка), грануляционные вещества, покрывающие вещества, увлажняющие вещества, растворители, вспомогательные растворители, суспендирующие вещества, эмульгаторы, подсластители, ароматизаторы, дезодораторы, красители, ингибиторы комкования, гемектанты, хелатообразующие вещества, пластификаторы, вещества, увеличивающие

10 вязкость, антиоксиданты, консерванты, стабилизаторы, ПАВ и буферные вещества. Специалисту будет очевидно, что определенные фармацевтически приемлемые инертные наполнители могут исполнять более чем одну функцию и могут обладать также альтернативными функциями в зависимости от количества данного наполнителя и присутствия других наполнителей в препарате.

[182] Знания и практический опыт позволяют специалистам выбрать соответствующее количество подходящих фармацевтически приемлемых инертных наполнителей для заявляемого изобретения. Помимо этого, имеются источники, доступные специалистам, где приводятся описания фармацевтически приемлемых инертных наполнителей; эти источники могут оказаться полезными для выбора подходящих фармацевтически

25 приемлемых инертных наполнителей. К примерам таких источников относятся: Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), «Справочник фармацевтических вспомогательных веществ» (Gower Publishing Limited), и «Справочник фармацевтических инертных наполнителей» (Американская фармацевтическая ассоциация и фармацевтическая пресса).

[183] Заявляемые фармацевтические композиции приготавливаются способами, известными специалистам. Описания некоторых из этих общеизвестных способов приводятся в издании Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

[184] Заявляется также способ приготовления лекарственного средства, содержащего соединение с формулой (I) или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых инертных наполнителей, заключающийся в смешивании ингредиентов. Лекарственное средство, содержащее соединение с формулой (I) или его фармацевтически приемлемую соль, может быть приготовлено, например, смешиванием при комнатной температуре и атмосферном давлении.

[185] В одной реализации соединения с формулой (I) или их фармацевтически приемлемые соли будут составлять для орального приема. В другой реализации соединения с формулой (I) или их фармацевтически приемлемые соли будут составлять для ингаляционного приема. В другой реализации соединения с формулой (I) или их фармацевтически приемлемые соли будут составлять для интраназального приема.

[186] В заявляемом изобретении предполагается твердая дозировочная форма для орального приема, такая, как таблетка или капсула, содержащая безопасное и эффективное количество соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемую соль, разбавитель или наполнитель. К подходящим разбавителям и наполнителям относится лактоза, сахароза, декстроза, маннитол; сорбит, крахмал

(например, кукурузный крахмал; картофельный крахмал и предварительно желатинизированный крахмал), целлюлоза и ее производные (например, микрокристаллическая целлюлоза), сернокислый кальций и двухосновный фосфат кальция. Твердая дозировочная форма для орального приема может также содержать
 5 связку. К подходящим связкам относится крахмал (например, кукурузный крахмал; картофельный крахмал и предварительно желатинизированный крахмал), желатин, камедь, альгинат натрия, альгиновая кислота, трагакант, гуаровая камедь, повидон, а также целлюлоза и ее производные (например, микрокристаллическая целлюлоза). Твердая дозировочная форма для орального приема может дополнительно содержать
 10 дезинтегрант. К подходящим дезинтегрантам относятся кросповидон, глюконат натриевого крахмала, кроскармелоз, альгиновая кислота и карбоксиметилцеллюлоза натрия. Твердая дозировочная форма для орального приема может дополнительно содержать смазку. К подходящим смазкам относятся стеариновая кислота, стеарат магния, стеарат кальция и тальк.

15 [187] По возможности производится микрокапсулирование расфасованных доз для орального приема. Лекарственное средство может быть приготовлено с расчетом на прологированное или отложенное высвобождения, например, путем нанесения покрытия или внедрения метельчатого материала в полимеры, парафин и подобные элементы.

[188] Соединения с формулой (I) или их фармацевтически приемлемые соли можно
 20 также сочетать с растворимыми полимерами в качестве целевых носителей лекарственных средств. В число таких полимеров может входить поливинилпирролидон, сополимер пирана, полигидроксипропилметакрил амид-фенол; полигидроксиэтиласп артамидефенол; или поиэтиленоксид полилизин, замещенный осадками пальмитоила. Помимо этого, соединения с формулой (I) или их фармацевтически приемлемые соли
 25 можно также сочетать с полимерами биоразлагаемого класса, полезными для достижения регулируемого высвобождения лекарственного средства; к таким полимерам относятся, например, полимолочная кислота, поиэпсилон капролактон, полигидрокси масляная кислота, полиортоэфиры, полиацетали, полидигидропираны, полицианоакрилаты и перекрестно структурированные или амфипатические блочные
 30 сополимеры гидрогелей.

[189] Заявляется также жидкая дозировочная форма для орального приема. Жидкости для орального приема, такие, как раствор, сиропы и эликсиры можно приготовить как
 35 однократными дозировочными формами так, чтобы конкретное количество такой формы содержало заданное количество соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Сиропы можно приготовить, диспергируя соединение с формулой (I) или его фармацевтически приемлемую соль в надлежащим образом ароматизированном водном растворе, тогда как эликсир готовится с использованием нетоксичной спиртовой основы. Суспензии можно составлять,
 40 диспергируя соединение с формулой (I) или его фармацевтически приемлемую соль в нетоксичной основе. Допускается также добавлять солюбилизаторы и эмульгаторы, такие, как этоксилированные изостеариловые спирты и полиоксиэтиленсорбитоловые эфиры, консерванты, ароматизирующие добавки, такие, как перечномятное масло или подсластители природного происхождения, или сахарин, или другие искусственные подсластители, и тому подобные.

45 [190] Заявляется также дозировочная форма, предназначенная для приема пациентом путем ингаляции, например, в виде сухого порошка, аэрозоля, суспензии или раствора. В одной реализации дозировочная форма, предназначенная для приема пациентом путем ингаляции, представляет собой сухой порошок. В другой реализации дозировочная

форма, предназначенная для приема пациентом путем ингаляции, реализуется с помощью распылителя. Композиции в виде сухих порошков, предназначенные для доставки в легкие путем ингаляции, обычно содержат соединение с формулой (I) или его фармацевтически приемлемую соль в виде тонкодисперсного порошка вместе с одним или более нейтральным наполнителем в виде тонкодисперсных порошков.

Фармацевтически приемлемые нейтральные наполнители, особо пригодные для использования в сухих порошках, известны специалистам и включают в себя лактозу, крахмал; маннитол и моно-, ди- и полисахариды. Тонкодисперсный порошок может быть приготовлен, например, посредством микронизации и помола. Как правило, измельченное (т.е. микронизированное) соединение характеризуется количественно параметром D_{50} величиной от 1 до примерно 10 микрон (например, по результатам измерения методом лазерной дифракции).

[191] Прием сухого порошка пациентом может осуществляться посредством ингалятора с резервуаром сухого порошка (RDPI), причем объем резервуара рассчитан на хранение нескольких доз (фасованных доз) лекарственного средства в форме сухого порошка. Аппараты RDPI обычно комплектуются средствами измерения каждой дозы лекарственного средства, подаваемого из резервуара. Например, средства измерения могут представлять собой мерную чашку, перемещаемую из первого положения туда, где происходит ее наполнение лекарственным средством из резервуара, и затем во второе положение, где отмеренная доза становится доступной для ингаляции пациентом.

[192] Как альтернативный вариант, для использования в многоразовом ингаляторе сухого порошка (MDPI) сухой порошок может быть упакован в капсулы, (например, в желатиновые или пластиковые), картриджи или блистерные упаковки. Аппараты MDPI представляют собой ингаляторы, где лекарственное средство содержится в многоразовой упаковке (или подается иным способом), заряженной несколькими отмеренными дозами (или частичными дозами) лекарственного средства. Блистерная упаковка сухого порошка состоит из нескольких блистеров, содержащих лекарственное средство в виде сухого порошка. Блистеры обычно располагаются упорядоченно, чтобы облегчить высвобождение лекарственного средства из них. Например, блистеры могут располагаться по кругу на блистерной упаковке в форме диска, или блистеры могут быть оформлены в виде полосы или ленты. В каждой капсуле, картридже или блистере может содержаться, например, от 20 мкг до 10 мг соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

[193] Аэрозоли могут быть приготовлены путем суспензии или диспергирования соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли в жидком пропелленте. В число подходящих пропеллентов входят галогенуглеводороды, углеводороды и другие сжиженные газы. К показательным пропеллентам относятся: трихлорфторметан (пропеллент 11), дихлорфторметан (пропеллент 12), дихлортетрафторэтан (пропеллент 114), гетрафторэтан (HFA-134a), 1,1-дифторэтан (HFA-152a), дифторметан (HFA-32), пентафторэтан (HFA-12), гептафторпропан (HFA-227a), перфторпропан, перфторбутан, перфторпентан, бутан, изобутан и пентан. Прием пациентом аэрозолей, содержащих соединение с формулой (I) или его фармацевтически приемлемую соль, будет обычно осуществляться через дозирующий ингалятор (MDI). Такие устройства известны специалистам.

[194] В состав аэрозоля могут входить дополнительные фармацевтически приемлемые инертные наполнители, обычно применяемые совместно с MDI, такие, как ПАВ, смазки, сорастворители и другие инертные наполнители, улучшающие физическую стабильность препарата, улучшающие производительность клапана, улучшающие растворимость

или вкус.

[195] Исходя из сказанного выше, заявляется фармацевтический аэрозольный препарат, содержащий соединение с формулой (I) или его фармацевтически приемлемую соль и хлорфторуглерод, содержащий фторуглерод или водород, в качестве пропеллента, дополнительно в сочетании с ПАВ и/или сорастворителем.

[196] В соответствии с другим пунктом заявляемого изобретения, заявляется фармацевтический аэрозольный препарат, где пропеллент выбирается из 1,1,1,2-тетрафторэтана, 1,1,1,2,3,3,3-гептафтор-п-пропана и их смесей.

[197] Возможна буферизация лекарственных форм по настоящему изобретению при добавлении подходящих буферных агентов.

[198] Капсулы и картриджи для ингалятора или инсуффлятора, например, желатиновые, могут содержать порошковую смесь для ингаляции, состоящую из соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли и подходящего порошкового основания, например, лактозы или крахмала. В каждой капсуле или картридже может содержаться, например, от 20 мкг до 10 мг соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Как альтернатива, соединение с формулой (I) или его фармацевтически приемлемая соль может быть представлено без инертных наполнителей, таки, как лактоза.

[200] Пропорция активного соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли в конкретных заявляемых препаратах зависит от состава приготавливаемого препарата, однако в основном будет находиться в диапазоне от 0,001 до 10% по весу. Как правило, для большинства препаратов используемая пропорция будет находиться в диапазоне от 0,005 до 1%, например, от 0,01 до 0,5%. Однако в порошках для ингаляции или инсуффляции используемая пропорция будет находиться в диапазоне от 0,1% до 5%.

[201] Аэрозольные препараты предпочтительно составляются так, чтобы в каждой отмеренной дозе, или «пшике» аэрозоля содержалось от 20 мкг до 10 мг, предпочтительно от 20 мкг до 2000 мкг, еще более предпочтительно от 20 мкг до 500 мкг соединения с формулой (I). Прием препарата может быть назначен один раз или несколько раз в день, например, 2, 3, 4 или 8 раз, например, по 1, 2 или 3 дозы за каждый прием. Общий объем дневной дозы аэрозоля будет находиться в диапазоне от 100 мкг до 10 мг, предпочтительно от 200 мкг до 2000 мкг. Общая дневная доза и отмеренная доза, доставляемая капсулами и картриджами ингалятора или инсуффлятора, будет обычно вдвое больше дозы, доставляемой посредством аэрозольных препаратов.

[202] Во взвешенных аэрозольных препаратах размер частицы метельчатого (т.е. измелченного) лекарственного средства должен обеспечивать ингаляцию практически всего лекарственного средства в легкие после приема аэрозольного препарата, поэтому размер частицы не будет превышать 100 микрон, предпочтительно частица должна быть меньше 20 микрон, в частности, размер частицы должен быть в диапазоне от 1 до 10 микрон, например, от 1 до 5 микрон, более предпочтительно от 2 до 3 микрон.

[203] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно приготовить диспергированием или растворением лекарственного средства и соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли в избранном пропелленте в соответствующем контейнере, например, с помощью обработки ультразвуком или миксера с большими сдвиговыми усилиями. Процесс желательно производить в условиях регулируемой влажности.

[204] Химическую и физическую стабильность, а также фармацевтическую приемлемость аэрозольных препаратов по заявляемому изобретению можно определить

известными способами. Так, например, химическую стабильность компонентов можно определить с помощью исследования HPLC, скажем, после длительного хранения продукта. Параметры физической стабильности можно получить другими общепринятыми аналитическими способами, например, испытанием на утечку, исследованием производительности клапана (средняя масса выброса одного срабатывания), исследованием повторяемости дозы (количество активного ингредиента в оном срабатывании) и анализом распределения спрея.

[205] Стабильность взвешенных аэрозольных препаратов по заявляемому изобретению можно измерить известными способами, например, измерением распределения размера флоккуляции с помощью прибора отражения подсветки, или измерением распределения размера частицы последовательными импульсами, или аналитической процедурой «двойного импинжера». В настоящей заявке исследование с помощью «двойного импинжера» означает «Определение отложения выпущенной дозы в ингаляциях с избыточным давлением при помощи аппарата А», по определению Британской Фармакопеи 1988, страницы А204-207, Приложение XVII С. Такие способы позволяют вычислить «вдыхаемую фракцию» аэрозольных препаратов. Одним из способов вычисления «вдыхаемой фракции» является, согласно приведенным в настоящей заявке источникам, «фракция тонкой частицы», представляющая собой количество активного ингредиента, накопленного в нижней камере импинжера за каждое срабатывание, выраженного в процентах от общего количества активного ингредиента, выпущенного за одно срабатывание с помощью способа двойного импинжера, рассмотренного выше.

[206] Термин «дозировующий ингалятор» или MDI относится к устройству, состоящему из тары, зафиксированного колпачка, закрывающего тару, и дозирующего клапана препарата, расположенного на колпачке. В состав системы MDI входит подходящее направляющее устройство. Подходящее направляющее устройство содержит, например, привод клапана и цилиндрический или конический канал; через который лекарственное средство из заправленной тары через дозирующий клапан может быть подано в нос или в рот пациента, управляющего подачей лекарственного средства с помощью, например, мундштучного привода.

[207] Тара MDI обычно представляет собой контейнер, устойчивый к давлению паров пропеллента, такой, как пластмассовая или стеклянная бутылка с пластиковым покрытием, или, предпочтительно, металлическая тара, изготовленная, например, из алюминия или алюминиевого сплава, поверхность которой может быть дополнительно анодирована, лакирована и/или покрыта пластиком (в качестве примера в настоящей заявке приводится ссылка на патентную публикацию WO 96/32099, где внутренние поверхности тары частично или полностью дополнительно покрыты одним или более фторуглеродными полимерами в сочетании с одним или более не-фторуглеродными полимерами), причем контейнер закрыт дозирующим клапаном. Колпачок может крепиться на таре с помощью ультразвуковой сварки, винтовым соединением или обжимным соединением. Тара MDI настоящей заявки может быть изготовлена известными способами (например, публикации Вуон, выше и WO 96/32099). Предпочтительно состыковать тару с узлом колпачка, причем дозирующий клапан располагается в колпачке, а упомянутый колпачок зафиксирован по месту обжимом.

[208] В одной реализации заявляемого изобретения металлическая внутренняя поверхность тары покрыта фторполимером, более предпочтительно смешанным с нефторполимером. В другой реализации заявляемого изобретения металлическая внутренняя поверхность тары покрыта полимерной смесью политетрафторэтилена

(ПТФЭ) с полиэфирсульфоном (ПЭС). В дополнительной реализации заявляемого изобретения вся металлическая внутренняя поверхность тары покрыта полимерной смесью политетрафторэтилена (ПТФЭ) с полиэфирсульфоном (ПЭС). Дозирующие клапаны рассчитаны на подачу отмеренного количества препарата при каждом срабатывании и содержат прокладку для предотвращения утечки пропеллента из клапана. Прокладка может быть выполнена из любого подходящего эластомерного материала, например, из полиэтилена низкой плотности, хлорбутила, бромбутила, EPDM, черного и белого бутадиен-акрилонитрильного каучука, бутилового каучука и неопрена. Подходящие клапаны предлагаются на рынке изготовителями, хорошо известными в аэрозольной отрасли промышленности, например, Valois, Франция (скажем, DF10, DF30, DF60), Bepak. pic, Англия (например, BR300, BK357) и 3M-TM Neotechnic Ltd, Англия (например, Spraymiser).

[209] В различных реализациях MDI может также использоваться совместно с другими конструктивными элементами, например, не ограничиваясь перечисленным далее, оберточными упаковками для хранения и эксплуатации MDI, включая патенты США №№. 6,119,853; 6,179,118; 6,315,112; 6,352,152; 6,390,291; и 6,679,374, а также с блоками счетчика доз, например, не ограничиваясь перечисленным далее, как в патентах США №№6,360,739 и 6,431,168.

[210] Для приготовления с коммерческими целями крупных партий заправленной тары могут использоваться общепринятые способы производства нерасфасованной продукции и оборудование, хорошо известное специалистам аэрозольного производства. Так, например, по одному из способов производства нерасфасованной продукции для приготовления взвешенных аэрозольных препаратов дозирующий клапан крепится обжимом на алюминиевой таре, образуя пустую тару. Конкретное лекарственное средство вводится в заправочный резервуар, и сжиженный пропеллент вместе с дополнительными инертными наполнителями под давлением подается через заправочный резервуар в технологический резервуар. Суспензия лекарственного средства перемешивается до рециркуляции к заправочной машине и затем вполне определенное количество суспензии лекарственного средства заправляется в тару через дозирующий клапан. В одном примере способов производства нерасфасованной продукции для приготовления взвешенных аэрозольных препаратов дозирующий клапан крепится обжимом на алюминиевой таре, образуя пустую тару. Сжиженный пропеллент вместе с дополнительными инертными наполнителями и растворенным лекарственным средством под давлением заправляется через заправочный резервуар в технологический резервуар.

[211] В альтернативном процессе определенное количество сжиженного препарата добавляется в открытую тару в окружающих условиях, достаточно холодных, чтобы исключить испарение препарата, после чего дозирующий клапан крепится обжимом на тару.

[212] Как правило, в партиях, изготавливаемых для фармацевтического использования, производится контрольное взвешивание каждой заправленной тары, на таре проставляется номер партии, и готовая продукция упаковывается на поддон для хранения перед испытанием выпуска. Прием пациентом суспензий и растворов, содержащих соединение с формулой (I) или его фармацевтически приемлемую соль, может также осуществляться с помощью распылителя. Раствор или агент суспензии, используемый для распыления может быть любой фармацевтически приемлемой жидкостью, такой, как вода, физиологический раствор, спирты или гликоли, например, этанол; изопропиловый спирт, пропиленгликоль и так далее, или их смеси. В

физиологических растворах применяются соли, обнаруживающие малую физиологическую активность или вообще не обнаруживающие ее после приема. С этой целью допускается использовать как органические соли, например, соли щелочных металлов или аммоний галогенные соли, такие, как хлористый натрий, хлористый калий или органические соли, такие, как соли калия, натрия или аммония, так и органические кислоты, например, аскорбиновую кислоту, лимонную кислоту, уксусную кислоту, виннокаменную кислоту и так далее.

[213] К суспензии или раствору допускается добавлять другие фармацевтически приемлемые нейтральные наполнители. Стабилизация соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли может быть осуществлена добавкой неорганической кислоты, например, соляной кислоты, азотной кислоты, серной кислоты и/или фосфорной кислоты; органической кислоты, например, аскорбиновой кислоты, лимонной кислоты, уксусной кислоты и виннокаменной кислоты, и так далее, комплексообразующего агента, такого, как EDTA или лимонная кислота и ее соли; или антиоксиданта, такого, как витамин Е или аскорбиновая кислота. Перечисленные выше вещества могут использоваться как по отдельности, так и вместе для стабилизации соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Допускается добавка консервантов, таких, как бензалконий хлорид или бензойная кислота и их соли. Допускается добавка ПАВ, в частности, для улучшения физической стабильности суспензий. К числу ПАВ относится лецитин, динариевый диоктилсульфосукцинат, олеиновая кислота и сорбитановые эфиры.

[214] Заявляется также дозировочная форма, предназначенная для интраназального приема пациентом.

[215] Препараты для приема в нос могут включать в себя аэрозольные препараты, распыляемые под давлением, и жидкие препараты, вводимые в нос насосом под давлением. Особый интерес представляют препараты без избыточного давления, пригодные для местного приема в носовую полость. Подходящие препараты содержат для этой цели воду в качестве растворителя или носителя. Жидкие препараты для приема в легкие или в нос могут обеспечиваться общепринятыми нейтральными наполнителями, такими, как вещества буферизации, вещества изменения тонуса и тому подобными. Жидкие препараты можно также принимать в нос посредством распыления. Соединения с формулой (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут быть составлены в виде жидкого препарата для доставки посредством распылителя жидкости, например, распылителя жидкости с соплом или отверстием, через которое отмеренная доза жидкого препарата под воздействие усилия пользователя подается в насосный механизм распылителя жидкости. Такие распылители жидкости обычно комплектуются резервуаром на несколько отмеренных доз жидкого препарата, дозы распыляются последовательными срабатываниями насоса. Конструкция распылительного сопла или отверстия может быть рассчитана на ввод в ноздри пользователя для распыления жидкого препарата в носовой полости. Распылитель жидкости упомянутого выше типа описан и проиллюстрирован в патентной публикации WO 05/044354, ссылка на полный текст которой имеется в настоящей заявке. Распределитель состоит из корпуса, в котором находится устройство выброса жидкости с насосом, смонтированным на тарелке с жидким препаратом. На корпусе имеется по меньшей мере один рычаг, рассчитанный на срабатывание от усилия пальца, перемещаемый внутрь относительно корпуса для переворота тары вверх внутри корпуса с тем, чтобы вызвать сжатие насоса и перекачивание отмеренной дозы препарата из штока насоса через носовое отверстие корпуса. В одной реализации распределитель жидкости относится к

общераспространенному типу, иллюстрированному на фиг.30-40 патентной публикации WO 05/044354.

5 [216] Фармацевтические композиции, рассчитанные на интраназальный прием, где носитель представляет собой твердое вещество, включая крупнодисперсный порошок с размером частиц, например, в диапазоне от 20 до 500 микрон, прием которых производится быстрой ингаляцией через носовой ход из тары с порошком, расположенной в непосредственной близости от носа. К подходящим препаратам, где носителем является жидкость, для приема в виде назального спрея или назальных капель, относятся водные или масляные растворы соединения с формулой (I) или его 10 фармацевтически приемлемой соли.

[217] Фармацевтические композиции, рассчитанные на трансдермальный прием, могут быть представлены в виде отдельных ТТС, рассчитанных на непосредственный контакт с эпидермисом пациента в течение продолжительного времени. Например, активные ингредиенты могут доставляться из ТТС посредством ионтофореза, общее 15 описание этого процесса приводится в публикации Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

[218] Фармацевтические композиции, рассчитанные на топический прием, могут быть составлены в виде мазей, кремов, суспензий, лосьонов, порошков, растворов, паст, гелей, спреев, аэрозолей или масел. Мази, кремы и гели могут быть, например, 20 составлены на жидкой или масляной основе с добавкой подходящего загустителя и/или гелеобразующего вещества и/или растворителей. В состав таких основ может входить, например, вода и/или масло, такое, как жидкий парафин или растительное масло, например, арахисовое масло или касторовое масло, или растворитель, такой, как полиэтиленгликоль. Загустители и гелеобразующие вещества, которые можно 25 использовать в зависимости от природы основы, включают в себя мягкий парафин, стеариновокислый алюминий, цетостеариловый спирт полиэтиленгликоль, ланолин, воск, карбоксиполиметилден и производные целлюлозы, и/или глицерил моностеарат, и/или неионогенные эмульгаторы.

[219] Лосьоны могут быть приготовлены на водной или масляной основе и, как 30 правило, будут содержать один или более эмульгатор, стабилизатор, диспергент, суспендирующие вещества или загустители.

[220] Порошки для наружного применения могут быть изготовлены на любой подходящей порошковой основе, например, на тальке, лактозе или крахмале. Капли могут быть изготовлены на водной или безводной основе, содержащей также один или 35 более диспергент, растворитель, суспендирующее вещество или консервант.

[221] Лекарственные препараты, рассчитанные на топический прием, допускается применять к пораженной зоне один или несколько раз в день; желательно пользоваться окклюзивной повязкой поверх участков кожи. Непрерывная или продолжительная доставка лекарственного препарата может быть достигнута за счет ТТС.

40 [222] Для лечения глаз или других наружных тканей, например, рта и кожи, препараты могут применяться как топическая мазь или крем. При составлении препарата в форме мази соединение с формулой (I) или его фармацевтически приемлемая соль может быть применена вместе с парафиновой или растворимой в воде основой мази. В качестве альтернативы, соединение с формулой (I) или его фармацевтически приемлемая соль 45 может быть приготовлено в виде крема на масляно-водной основе или на водно-масляной основе.

[223] К фармацевтическим композициям, предназначенным для парэнтерального приема, относятся водные и безводные стерильные растворы для инъекций, которые

могут содержать антиоксиданты, буферные вещества, бактериостаты и растворенные вещества, создающие изотоничность препарата с кровью целевого объекта; а также водные и безводные стерильные суспензии, которые могут содержать суспендирующие вещества и загустители. Препараты могут быть представлены в таре с однократной

5 или многократной дозой, например, в герметичных ампулах, и могут храниться в охлажденно-осушенном состоянии (сублимированная форма), когда непосредственно перед применением требуется только добавить стерильный жидкий носитель, например, воду для инъекций. Внеплановые растворы для инъекций и суспензии могут быть

10 [224] Заявляемое соединение и фармацевтические композиции могут использоваться в сочетании с одним или более другими лечебными агентами, например, выбранными из противовоспалительных агентов, антихолинергических агентов (в частности, рецепторный агонист $M_1/M_2/M_3$), агонистов β_2 -адренорецептора, противоинфекционных агентов, таких, как антибиотики и противовирусные препараты, или

15 противогистаминные препараты. Таким образом, заявляется также сочетание соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли с одним или более других терапевтических агентов, например, выбранных из противовоспалительных агентов, таких, как кортикостероид NSAID, антихолинергический агент, β_2 -адренорецептор

20 агонист, противоинфекционный агент, такой, как антибиотик и противовирусный препарат, или противогистаминный препарат. В одной реализации заявляемого изобретения реализуется сочетание, включающее в себя соединение с формулой (I) или его фармацевтически приемлемую соль и β_2 адренорецептор агонист, и/или антихолинергический агент, и/или PDE-4 ингибитор, и/или противогистаминный

25 препарат.

[225] В одной реализации заявляемого изобретения представлен способ лечения нарушения, опосредованного неадекватной активностью PI3-киназы, заключающийся во введении безопасного и эффективного количества комбинации с соединением по

30 формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли с одним или более терапевтически активных агентов.

[226] В одной реализации заявляемые соединения могут выказывать селективность PI3K δ -киназ относительно других PI3-киназ. Таким образом, заявляется также сочетание соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли, обладающего селективностью против PI3K δ , с соединением или его фармацевтически приемлемой

35 солью, обладающим селективностью против другой PI3-киназы, например, PI3K γ .

[227] В одной реализации заявляемого изобретения представлены сочетания из одного или двух других терапевтических агентов.

[228] Специалисту будет очевидно, что там, где это целесообразно, можно использовать другой терапевтический ингредиент (ингредиенты) в форме солей,

40 например, солей щелочного металла или амина, или кислотно-аддитивных солей, или пропрепаратов, или эфиров, например, эфиров нижнего алкила, или сольватов, например, гидратов, для оптимизации активности и/или стабильности, и/или физических характеристик, таких, как растворимость, терапевтического ингредиента. Будет очевидно также, что там, где это целесообразно, терапевтические ингредиенты могут

45 использоваться в оптически чистой форме.

[229] В одной реализации заявляемого изобретения представлен продукт, содержащий соединение с формулой (I) и по меньшей мере один терапевтический агент в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного

применения в терапии. В одной реализации терапия представляет собой лечение заболевания или состояния, опосредованного активностью РІЗК ферментов. Продукты, представленные как комбинированный препарат, включают в себя препарат, содержащий соединение с формулой (I) и другой терапевтический агент (агенты) совместно в одном лекарственном препарате, или соединение с формулой (I) другой терапевтический агент (агенты) по отдельности, то есть в виде набора.

[230] В одной реализации заявляемого изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение с формулой (I) и другой терапевтический агент (агенты). Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать фармацевтически приемлемый носитель, описанный выше.

[231] В другой реализации заявляемого изобретения представлен набор, состоящий из двух или более фармацевтических композиций, по меньшей мере одна из которых содержит соединение с формулой (I). В одной реализации набор содержит средства раздельного хранения упомянутых выше препаратов, такие, как контейнер, раздельная бутылка или раздельный фольговый пакет. Примером такого набора является блистерная упаковка, используемая, как правило, для упаковки таблеток, капсул и тому подобных форм.

[232] Набор заявляемого изобретения может использоваться для приема различных дозировочных форм, например, оральных или парентеральных, для приема отдельных препаратов с различным дозировочным интервалом, или для взаимного титрования отдельных препаратов. Для согласования набор заявляемого изобретения обычно комплектуется указаниями по применению.

[233] В комбинированной терапии заявляемого изобретения допускается использование соединения по настоящему изобретению и другого терапевтического агента, изготовленного и/или составленного разными изготовителями. Более того, соединение по настоящему изобретению и другой терапевтический агент допускается совмещать в комбинированной терапии: (i) до передачи комбинированного продукта врачам (т.е. в том случае, когда в наборе содержится соединение по настоящему изобретению и другой терапевтический агент); (ii) непосредственно врачами (или под контролем врача) незадолго до приема; (iii) в организме самого пациента, например, в процессе последовательного приема соединения по настоящему изобретению и другого терапевтического агента.

[234] Соответственно, заявляется использование соединения с формулой (I) для лечения заболевания или состояния, опосредованного ферментами РІЗК, где лекарственное средство готовится для приема с другим терапевтическим агентом. Заявляется также использование другого терапевтического агента для лечения заболевания или состояния, опосредованного ферментами РІЗК, где лекарственное средство принимается с соединением с формулой (I).

[235] Заявляется использование соединения с формулой (I) для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредованного ферментами РІЗК, где соединения с формулой (I) готовится для приема с другим терапевтическим агентом. Заявляется использование другого терапевтического агента для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредованного ферментами РІЗК, где другой терапевтический агент готовится для приема с соединением с формулой (I).

Заявляется использование соединения с формулой (I) для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредованного ферментами РІЗК, где соединение с формулой (I) принимается с другим терапевтическим агентом. Заявляется также использование другого терапевтического агента для применения в способе лечения

заболевания или состояния, опосредованного ферментами PDK, где другой терапевтический агент принимается с соединением с формулой (I).

[236] Заявляется использование соединения с формулой (I) для лечения заболевания или состояния, опосредованного ферментами PI3K, где пациент предварительно (например, в пределах 24 часов) принимал лечение другим терапевтическим агентом. Заявляется использование другого терапевтического агента для лечения заболевания или состояния, опосредованного ферментами PI3K, где пациент предварительно (например, в пределах 24 часов) принимал лечение соединением с формулой (I).

Соединения с формулой (I) допускаются принимать как самостоятельный активный ингредиент, или совместно, то есть как активатор, с другими лекарственными средствами, например, иммунодепрессивными или иммуномодулирующими агентами, или другими противовоспалительными агентами, например для лечения или профилактики острого или хронического отторжения алио- или ксенотрансплантата, или воспалительных или аутоиммунных нарушений, или химиотерапевтического агента, например, антипролиферантного агента гемобластозных клеток. Например, соединения с формулой (I) могут использоваться в сочетании с перечисленными далее веществами: ингибитор кальциневрина, например, циклоспорин А или FK 506; ингибитором mTOR, например, рапамицин, 40-О-(2-гидроксиэтил)рапамицин, CCI779, ABT578, AP23573, TAF-93, биолимус-7 или биолимус-9; аскомицин с иммунодепрессивными свойствами, например, ABT-281, ASM981, и т.; кортикостероиды; циклофосфамид; азатиопрен; метотрексат; лефлимоид; мизорибин; микофенольная кислота или соль; микофенолат мофетил 15-деокисперквалин или иммунодепрессивный гомолог, аналог или его производная; ингибитор РКС, например, приведенный в WO 02/38561 или WO 03/82859, например, соединение примера 56 или 70; ингибитор JAK3 киназы, например, N-бензил-3,4-дигидрокси-бензилиден-цианоацетамид- α -циано-(3,4-дигидрокси)-N-бензилциннамамид (Тирфостин AG 490), продигозин 25-С (PNU156804), [4-(4'-гидроксифенил)амин-6,7-диметоксиквиназолин] (WHI-P131), [4-(3-бром-4-гидрокси [фенил)-амин-6,7-диметоксиквиназолин] (WHI-P154), [4-(3,5'-дибром-4'-гидроксифенил)-амин-6,7-диметоксиквиназолин] WHI-P97, KRX-21, 1,3-{(3R/4R)-4-метил-3-[метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримин-4-ил]-амин}-пиперидин-1-ил}-3-оксо-пропионитрил; в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, например, моно- цитрат (называемый также CP-690,550), или соединение, заявленное в WO 04/052359 или WO 05/066156; иммунодепрессивные моноклональные антитела, например, моноклональные антитела по отношению к лейкоцит рецепторам, например, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CDS, CD25, CD28, CD40, CD45, CD52, CD58, CD80, CD86 или их лиганды; другие иммунодепрессивные соединения, например, рекомбинантная связующая молекула с по меньшей мере одной частью внеклеточного домена CTLA4 или ее мутант, например, по меньшей мере внеклеточная часть CTLA4 или ее мутант, соединенный с не-CTLA4 протеиновой последовательностью, например, CTLA41g (например, обозначенный как ATCC 68629) или его мутант, например, LEA29Y; ингибиторы адгезионной молекулы, например, LFA-1 антагонисты, ICAM-1 или -3 антагонисты, VCAM-4 антагонисты или VLA-4 антагонисты; или антигистамины; или противокашлевые агенты, или бронхолитический агент; или блокираторы ангиотензин рецептора; или противомикробный агент.

[237] Там, где соединения с формулой (I) принимаются вместе с другой иммунодепрессивной/иммуномодулирующей, противовоспалительной, химиотерапевтической или противомикробной терапией, дозы совместно принимаемого иммунодепрессивного, иммуномодулирующего, противовоспалительного,

химиотерапевтического или противомикробного соединения будут, естественно, варьироваться в зависимости от принимаемого совместно лекарственного средства, например, является ли такое лекарственное средство стероидом или ингибитором кальциневрина, от конкретного используемого лекарственного средства, от состояния, подвергнутого лечению и так далее.

[238] В одной реализации заявляемого изобретения представлено сочетание соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли с агонистом β_2 -адренорецептора.

[239] К примерам агонистов β_2 -адренорецептора относится салметерол (который может быть рацематом или одиночным энантиомером, таким, как R-энантиомер), сальбутамол (который может быть рацематом или одиночным энантиомером, таким, как R-энантиомер), формотерол (который может быть рацематом или одиночным диастереомером, таким, как R, R-диастереомер), салмефамол; фенотерол; кармотерол; этантерол; наминтерол; кленбутерол; пирбутерол; флербутерол; репротерол; бамбутерол; индакатерол; тербуталин и их соли, например, ксинафоат (1-гидрокси-2-нафталенкарбоксилат), соль салметерола, сульфатная соль или свободное основание сальбутамола или фумаровая соль формотерола. В одной реализации предпочтительны длительно действующие агонисты β_2 -адренорецептора, например, соединения, обеспечивающие эффективную бронходилатацию на протяжении 12 часов или дольше.

[240] Агонист β_2 -адренорецептора может быть представлен в форме соли, полученной с помощью фармацевтически приемлемой кислоты, выбранной из следующих кислот: серной, соляной, фумаровой, гидроксинафтойной (для примера 1- или 3-гидрокси-2-нафтойная), коричневой, замещенной коричневой, трифенилуксусной, сульфамидной, сульфаниловой, нафталакриловой, бензойной, 4-метоксибензойной, 2- или 4-гидроксибензойной, 4-хлорбензойной и 4-фенилбензойной.

[241] К подходящим противовоспалительным агентам относятся кортикостероиды. К подходящим кортикостероидам, которые можно применять в сочетании с соединениями с формулой (I) или их фармацевтически приемлемыми солями, относятся

кортикостероиды, рассчитанные на оральный или ингаляционный прием, а также их пропрепараты, обладающие противовоспалительным действием. Примеры: метил преднизолон, преднизолон, дексаметазон, флутиказон пропионат, 6 α ,9 α -дифтор-11 β -гидрокси-16 α -метил-17 α -[(4-метил-1,3-тиазол-5-карбонил)окси]-3-оксо-андроста-1,4-диен-17 β -карботио кислоты S-фторметилового эфира, 6 α ,9 α -дифтор-17 α -[(2-фуранилкарбонил)окси]-11 β -гидрокси-16 α -метил-3-оксо-андроста-1,4-диен-17 β -карботио кислоты S-фторметилового эфира (флутиказон фуркат), 6 α ,9 α -дифтор-11 β -гидрокси-16 α -метил-3-оксо-17 α -пропионилокси-андроста-1,4-диен-17 β -карботио кислоты S-(2-оксо-тетрагидро-фуран-3S-ил) эфира, 6 α ,9 α -дифтор-11 β -гидрокси-16 α -метил-3-оксо-17 α -(2,2,3,3-тетраметициклопропилкарбонил)окси-андроста-1,4-диен-17 β -карботио кислоты S-цианметилового эфира и 6 α ,9 α -дифтор-11 β -16 α -метил-17 α -(1-этициклопропилкарбонил)окси-3-оксо-андроста-1,4-диен-17 β -карботио кислоты S-фторметилового эфира, беклометазоновые эфиры (для примера 17-пропионат эфира или 17,21-дипропионат эфира), будезонид, флунизолон, мометазоновые эфиры (для примера мометазон фуруат), триамцинолон ацетонид, рофленид, циклезонид (16 α , 17-[[R]-циклогексилметил] бис(окси)]-11 β ,21-дигидрокси-прегна-1,4-диен-3,20-дион), бутиксокор пропионат, RPR-106541, и ST-126. Предпочтительные кортикостероиды: флутиказон пропионат, 6 α ,9 α -дифтор-11 β -гидрокси-16 α -метил-17 α -(4-метил-1,3-тиазол-5-карбонил)окси-3-оксо-андроста-1,4-диен-17 β -карботио кислоты S-фторметилового эфира, 6 α ,9 α -дифтор-17 α -

(2-фупани 1 карбонил)окси-11 β -гидрокси-16 α -метил-3-оксо-андроста-1,4-диен-17 α -карботио кислоты S-фторометиловый эфир, 6 α ,9 α -дифтор-11 β -гидрокси-16 α -метил-3-оксо-17 α -(2,2,3,3-тетраметициклопропилкарбонил)окси-андроста-1,4-диен-17 β -карботио кислоты S-цианметиловый эфир и 6 α ,9 α -дифтор-11 β -гидрокси-16 α -метил-17 α -(1-метициклопропилкарбонил)окси-3-оксо-андроста-1,4-диен-17 β -карботио кислоты S-фторометиловый эфир. В одной реализации кортикостероидом является 6 α ,9 α -дифтор-17 α -[(2-фуранилкарбонил)окси]-11 β -гидрокси-16 α -метил-3-оксо-андроста-1,4-диен-17 β -карботио кислоты S-фторометиловый эфир.

[242] Нестероидные соединения, обладающие глюкокортикоидным агонизмом, могут обладать избирательностью для трансрепрессии над трансэктивацией, и могут оказаться полезными в комбинационной терапии, включая соединения, на которые распространяется действие следующих патентов: WO 03/082827, WO 98/54159, WO 04/005229, WO 04/009017, WO 04/018429, WO 03/104195, WO 03/082787, WO 03/082280, WO 03/059899, WO 03/101932, WO 02/02565, WO 01/16128, WO 00/66590, WO 03/086294, WO 04/026248, WO 03/061651 и WO 03/08277. Дополнительные нестероидные соединения охватываются следующими патентами: WO 2006/000401, WO 2006/000398 и WO 2006/015870.

[243] К примерам противовоспалительных агентов относятся нестероидные и противовоспалительные лекарственные средства (NSAID).

[244] К примерам NSAID относятся натрий кромоглицинат, недокромил натрий, ингибиторы фосфодиэстеразы (PDE) (например, теофиллин, ингибиторы PDE4 или смешанные ингибиторы PDE3/PDE4, лейкотриен антагонисты, ингибиторы лейкотриен синтеза (например, монтелукаст), ингибиторы iNOS, ингибиторы триптазы и эластазы, антагонисты бета-2 интегрин и агонисты или антагонисты аденозин рецептора (к примеру, агонисты аденозин 2а), цитокин антагонисты (например, хемокин антагонисты, такие, как антагонист CCR³) или ингибиторы цитокин синтеза, или ингибиторы 5-липоксигеназы. Для орального приема предпочтительным является iNOS (индуцируемый ингибитор синтазы окиси азота). Примеры ингибиторов iNOS приведены в патентных публикациях WO 93/13055, WO 98/30537, WO 02/50021, WO 95/34534 и WO 99/62875.

Примеры ингибиторов CCR³ приведены в патентной публикации WO 02/26722.

[245] В одной реализации заявляемого изобретения представлено применение соединений с формулой (I) в сочетании с ингибитором фосфодиэстеразы 4 (PDE4), в частности, в случае препарата, специализированного для ингаляции. PDE4-специфичный ингибитор, полезный в этом аспекте заявляемого изобретения, может представлять собой соединение, известное ингибирующими свойствами по отношению к PDE4 ферменту, или обнаружившее свойства ингибитора PDE4, и соединения, являющиеся только ингибиторами PDE4, но не обладающие свойствами ингибитора по отношению к другим членам семейства PDE, таким, как PDE3 и PDE5, а также PDE4. Соединения включают в себя цис-4-циано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклогексан-1-карбоновая кислота, 2-карбоксиметокси-4-циано-4-(3-циклопропилметокси-4-диформетоксифенил)циклогексан-1-один и цис-[4-циано-4-(3-циклопропилметокси-4-диформетоксифенил)циклогексан-1-ол]. А также соединение цис-циано-4-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]циклогексан-1-карбоновая кислота (известное под названием киломиласт) и его соли, эфиры, пропрепараты или физические формы, приведенные в патенте США 5,552,438, выданном 03 сентября 1996; этот патент и заявленные в нем соединения полностью включены в список источников настоящей заявки.

[246] Примерами антихолинергических агентов, являются соединения, действующие

как антагонисты на мускариновые рецепторы, в частности, соединения, являющиеся антагонистами M_1 или M_3 рецепторов, двойными антагонистами M_1/M_3 или M_2/M_3 , рецепторов или пан-антагонистами $M_1/M_2/M_3$ рецепторов. К показательным соединениям для приема путем ингаляции относятся ипратропий (например, в виде бромида, CAS 22254-24-6, имеющийся в продаже под названием Антровент), окситропий (например, в виде бромида CAS 30286-75-0) и тиотропий (например, в виде бромида, CAS 136310-93-5, имеющийся в продаже под названием Спирива). Интерес представляет также реватропат (например, в виде гидробромида CAS 262586-79-8) и LAS- -34273, заявляемый в патентной публикации WO 01/04118. К показательным соединениям для орального приема относятся пирензепин (CAS 28797-61-7), дарифенацин (CAS 133099-04-4 или CAS 133099- -07-7 для гидробромида, имеющийся в продаже под названием Энаблекс), оксибутирин (CAS 5633-20-5, имеющийся в продаже под названием Дитропан), теродилин (CAS 15793-40-5), толтеродин (CAS 124937-51-5, или CAS 124937-52-6 тартрата, имеющийся в продаже под названием Детрол), отилониум (например, в виде бромида, CAS 26095-59-0, имеющийся в продаже под названием Спасмомен), тропиум хлорид (CAS 10405-02-4) и солифенацин (CAS 242478-1, или CAS 242478-38-2 для сукцината, известный также как YM-905 и поступающий в торговые сети под названием Весикар).

[247] [В одной реализации заявляемого изобретения представлено сочетание соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли и антагониста H_1 . К некоторым неограничительным примерам антагониста H_1 относятся амелексанокс, астемизол; азатадин, азеластин, акривастин, бромфенирамин, цетиризин, левоцетиризин, эфлетиризин, хлорфенирарнин, клемастин, циклин, каребастин, ципрогептадин, карбиноксараин, дескарбоэтоксилоратадин, доксиламин, диметиден, эхастин, эпинастин, эфлетиризин, фексофенадин, гидроксизин, кетотифен, лоратадин, левокабастин, мизоластин, меквитазин, миансерин, ноберастин, меклидин, норастемизол; олопатадин, пикумаст, пириламин, прометазин, терфенадин, трипеленнамин, темеластин, тримепразин и трипролидин, в частности, цетирин, левоцетиризин, эфлетиризин и фексофенадин. В дополнительной реализации заявляемого изобретения представлено сочетание соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли и антагониста H_3 (и/или инверсного агониста). К примерам антагонистов H_3 относятся, например, заявленные в патентных публикациях WO 2004/035556 и WO 2006/045416. К другим антагонистам гистаминного рецептора, которые могут быть использованы совместно с соединением по настоящему изобретению, относятся антагонисты (и/или инверсные агонисты) рецептора H_4 , например, соединения, рассмотренные в статье Джаблоновски и соавторы, J. Med. Chem., 2003, 46, 3957-3960.

[248] Таким образом, заявляется сочетание соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли с ингибитором PDE4.

[249] Таким образом, заявляется сочетание соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли с агонистом β_2 адренорецептора.

[250] Таким образом, заявляется сочетание соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли с кортикостероидом.

[251] Таким образом, заявляется сочетание соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли с нестероидным агонистом GR.

[252] Таким образом, заявляется сочетание соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли с кортикостероидом.

[253] Таким образом, заявляется сочетание соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли с кортикостероидом.

[254] Таким образом, заявляется сочетание соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли с агонистом β_2 адренорецептора.

[255] Таким образом, заявляется сочетание соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли с антихолинергиком и ингибитором PDE4.

5 [256] Упомянутые выше сочетания могут быть удобно представлены для применения в качестве фармацевтической композиции и, таким образом, фармацевтических композиций, содержащих приведенное выше сочетание с фармацевтически приемлемым растворителем или носителем, что представляет собой дальнейшее расширение формулы заявляемого изобретения.

10 [257] Отдельные соединения таких сочетаний можно принимать либо последовательно, либо одновременно в самостоятельных или комбинированных фармацевтических композициях. В одной реализации отдельные соединения будут приниматься одновременно в составе одного лекарственного препарата. Соответствующие дозы известных терапевтических агентов будут заранее оценены

15 специалистами.

[258] Таким образом, дополнительно заявляется фармацевтическая композиция, содержащая сочетание соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли с другим терапевтически активным агентом.

20 [259] Дополнительно заявляется фармацевтическая композиция, содержащая сочетание соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли с ингибитором PDE4.

[260] Дополнительно заявляется фармацевтическая композиция, содержащая сочетание соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли с агонистом β_2 адренорецептора.

25 [261] Дополнительно заявляется фармацевтическая композиция, содержащая сочетание соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли с кортикостероидом.

[262] Дополнительно заявляется фармацевтическая композиция, содержащая сочетание соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли с

30 нестероидным агонистом GR.

[263] Дополнительно заявляется фармацевтическая композиция, содержащая сочетание соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли с антихолинергиком.

35 [264] Дополнительно заявляется фармацевтическая композиция, содержащая сочетание соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли с антихолинергиком.

[265] Дополнительно заявляется фармацевтическая композиция, содержащая сочетание соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли с агонистом β_2 адренорецептора.

40 [266] Дополнительно заявляется фармацевтическая композиция, содержащая сочетание соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли с антихолинергиком и ингибитором PDE4.

[267] Соединение с формулой (I) может также использоваться с реализацией преимущества в сочетании с каждым по отдельности или со всеми вместе

45 терапевтическими агентами, особенно с другими пролиферативными агентами. К таким пролиферативным агентам относятся, не ограничиваясь перечисленным далее списком, ингибиторы ароматазы; антиэстрогены; ингибиторы топоизомеразы; ингибиторы топоизомеразы II; микроканальные активные агенты; алкилирующие агенты;

ингибиторы гистон деацетилазы; соединения, индуцирующие процессы клеточной дифференцировки; ингибиторы циклооксигеназы; ингибиторы MMP; ингибиторы mTOR; антибластомные антиметаболиты; соединения платины; соединения, таргетирующие/снижающие активность белка или липидной киназы и дополнительные анти-ангиогенные соединения; соединения, таргетирующие, снижающие или ингибирующие активность белка или липидной фосфатазы, агонисты гонадорелина; анти-андрогены; ингибиторы метионин аминопептидазы; бифосфонаты; модификаторы биологического отклика; антипролиферативные антитела; ингибиторы гепараназы; ингибиторы Ras онкогенных изоформ; ингибиторы теломеразы; протеасомные ингибиторы; агенты, используемые в лечении гематологических злокачественных новообразований; соединения, таргетирующие, снижающие или ингибирующие активность Flt-3; Hsp90; темозолимид (TEMODAL®); и лейковорин.

[268] Термин «ингибитор ароматазы», используемый в настоящей заявке, относится к соединению, ингибирующему воспроизводство эстрогена, т.е. преобразование субстратов андростендиона и тестостерона в эстрон и эстрадиол; соответственно. Термин распространяется, не ограничиваясь перечисленным далее, на стероиды, в частности, атаместан, экземестан и форместан; и, в частности, нестероиды, особенно аминоглутетимид, роглетимид, пиридоглутетимид, трилостан, тестолактон, кетоконазол; ворозол; фадрозол; анастрозол и детрозол. Карбоплатину можно принимать, например, в той форме, какая поступает в продажу, например, под товарным знаком CAR^bOPLAT, Форместан можно принимать, например, в той форме, какая поступает в продажу, например, под товарным знаком LENTARON. Фадрозол можно принимать, например, в той форме, какая поступает в продажу, например, под товарным знаком AFEMA. Анастрозол можно принимать, например, в той форме, какая поступает в продажу, например, под товарным знаком ARIMIDEX. Летрозол можно принимать, например, в той форме, какая поступает в продажу, например, под товарным знаком FEMARA или FEMAR. Аминоглутетимид можно принимать, например, в той форме, какая поступает в продажу, например, под товарным знаком ORIMETEN. Сочетание заявляемого изобретения, содержащее хемотерапевтический агент, являющийся ингибитором ароматазы, особенно полезно для лечения гормональных рецепторных позитивных опухолей, например, опухолей молочной железы.

[269] Термин «анти-эстроген», используемый в настоящей заявке, относится к соединению, противодействующему влиянию эстрогенов на уровне эстрогенного рецептора. Термин распространяется, не ограничиваясь перечисленным далее, на тамоксифен, фульвестрант, ралоксифен и гидрохлорид ралоксифена. Тамоксифен можно принимать, например, в той форме, какая поступает в продажу, например, под товарным знаком NOLVADEX. Ралоксифен можно принимать, например, в той форме, какая поступает в продажу, например, под товарным знаком EVISTA. Фульвестрант может быть приготовлен по патенту США №4,659,516, например, в той форме, какая поступает в продажу, например, под товарным знаком FASLODEX. Сочетание заявляемого изобретения, содержащее хемотерапевтический агент, являющийся антиэстрогеном, особенно полезно для лечения эстрогенных рецепторных позитивных опухолей, например, опухолей молочной железы.

[270] Термин «анти-андроген», используемый в настоящей заявке, относится к любому веществу, способному ингибировать биологические эффекты андрогенных гормонов, к таким веществам относится, не ограничиваясь перечисленным далее, бикалутамид (CASODEX), который может быть приготовлен, например, по патенту США №4,636,505.

[271] Термин «агонист гонадорелина», используемый в настоящей заявке, включает

в себя, не ограничиваясь перечисленным далее, абареликс, гозерелин и гозерелин ацетат. Гозерелин заявлен в патенте США №4,100,274, его можно принимать, например, в той форме, какая поступает в продажу, например, под товарным знаком ZOLADEX.

Абареликс может быть приготовлен, например, по патенту США №5,843,901. Термин «ингибитор топоизомеразы I», используемый в настоящей заявке, включает в себя, не ограничиваясь перечисленным далее, топотекан, гиматекан, иринотекан, камптотецин и его аналоги, 9-нитрокамптотецин и сложное соединение макромолекулярный камптотецин PNU-166148 (соединение A1 в WO 99/17804). Иринотекан можно принимать, например, в той форме, какая поступает в продажу, например, под товарным знаком CAMPTOSAR. Топотекан можно принимать, например, в той форме, какая поступает в продажу, например, под товарным знаком HUSAMTIN.

[272] Термин «ингибитор топоизомеразы II», используемый в настоящей заявке, включает в себя, не ограничиваясь перечисленным далее, антрациклины, такие, как доксорубицин, включая липосомный препарат, например, CAELYX; даунорубицин; эпирубицин; идарубицин; неморубицин; антрахинонов митоксантрон и лозоксантрон; и подофилотоксинов этопозид и тенипозид. Этопозид можно принимать, например, в той форме, какая поступает в продажу, например, под товарным знаком ETOPOPOBOS. Тенипозид можно принимать, например, в той форме, какая поступает в продажу, например, под товарным знаком VM 26-BRISTOL. Доксорубицин можно принимать, например, в той форме, какая поступает в продажу, например, под товарным знаком ADRIBLASTIN или ADRIAMYCIN.

[273] Эпирубицин можно принимать, например, в той форме, какая поступает в продажу, например, под товарным знаком FARMORUBICIN. Идарубицин можно принимать, например, в той форме, какая поступает в продажу, например, под товарным знаком ZAVEDOS. Митоксантрон можно принимать, например, в той форме, какая поступает в продажу, например, под товарным знаком NOVANTRON.

[274] Термин «микроканальный активный агент» относится к микроканальным стабилизирующим, микроканальным дестабилизирующим агентам и ингибиторам микроканальной полимеризации, включая, но не ограничиваясь перечисленным далее, таксаны, например, паклитаксел и доцетаксел; vinca алкалоиды, например, винбластин, особенно винбластин сульфат; винкристин, особенно винкристин сульфат и винорелбин; дискодермолиды; кочицин; и эпотилоны и их производные, например, эпотилон B или D или их производные. Паклитаксел можно принимать, например, в той форме, какая поступает в продажу, например, под товарным знаком TAXOL. Доцетаксел можно принимать, например, в той форме, какая поступает в продажу, например, под товарным знаком TAXOTERE. Винбластин можно принимать, например, в той форме, какая поступает в продажу, например, под товарным знаком VINBLASTIN R.P. Винкристин можно принимать, например, в той форме, какая поступает в продажу, например, под товарным знаком FARMISTIN. Дискодермолид может быть приготовлен, например, по патенту США №5,010,099. Также включены производные эпотилона, заявленные в патентной публикации WO 98/10121, в патенте США №6,194,181, в патентных публикациях WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 и WO 00/31247. Особое предпочтение отдается эпотилону A и/или B.

[275] Термин «алкилирующий агент», используемый в настоящей заявке, включает в себя, не ограничиваясь перечисленным далее, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан или нитрозомочевину (BCNU или Gliadel). Циклофосфамид можно принимать, например, в той форме, какая поступает в продажу, например, под товарным знаком циклоSTIN. Ифосфамид можно принимать, например, в той форме, какая поступает в продажу,

например, под товарным знаком HOLOXAN.

[276] Термин «ингибиторы гистон деацетилазы» или «HDAC ингибиторы» относится к соединениям, ингибирующим гистон деацетилазу и проявляющим антипролиферативную активность. Сюда относятся соединения, заявленные в патентной публикации WO 02/22577, особенно, N-гидрокси-3-[4-[(2-гидроксиэтил)[2-(1H-индол-3-ил)этил]-амин]метил]фенил]-2E-2-пропенамид, N-гидрокси-3-[4-[[2-(2-метил--1H-индол-3-ил)-этил]-амин]метил]фенил]-2E-2-пропенамид и их фармацевтически приемлемые соли Особо включена субериоланилид гидроксаметовая кислота (SANA).

[277] Термин «антибластомный антиметаболит» включает в себя, не ограничиваясь перечисленным далее, 5-фтороурацил или 5-FU; капецитабин; гемцитабин; DNA деметилирующие агенты, такие, как 5-азациитидин и децитабин; меотрексат и эдатрексат; и антагонисты фолиевой кислоты, такие, как пеметрексед. Капецитабин можно принимать, например, в той форме, какая поступает в продажу, например, под товарным знаком XELODA. Гемцитабин можно принимать, например, в той форме, какая поступает в продажу, например, под товарным знаком GEMZAR. Сюда также относится моноклональный антителный трастузумаб, который можно принимать, например, в той форме, какая поступает в продажу, например, под товарным знаком HER^cEPTIN.

[278] Термин «соединения платины», используемый в настоящей заявке, включает в себя, не ограничиваясь перечисленным далее, карбоплатину, цис-платину, цисплатину и оксалиплатину Карбоплатину можно принимать, например, в той форме, какая поступает в продажу, например, под товарным знаком CAR^bOPLAT. Оксалиплатину принимать, например, в той форме, какая поступает в продажу, например, под товарным знаком ELOXATIN. Выражение «соединения, таргетирующие/снижающие активность белка или липидной киназы, или активность белка или липидной фосфатазы, или дополнительные анти-ангиогенные соединения», используемое в настоящей заявке, охватывает, не ограничиваясь перечисленным далее, протеинтирозинкиназы и/или ингибиторы серии- и/или треонинкиназы, и/или ингибиторы липидной киназы, и т.д.

[279] а) соединения, таргетирующие, снижающие или ингибирующие активность роста вызванного тромбоцитами фактор-рецепторов (PDGFR), такие, как соединения таргетирующие, снижающие или ингибирующие активность PDGFR, особенно соединения, ингибирующие рецептор PDGF, например, производное N-фенил-2-пиримидин-амин, скажем, иматиниб, SU101, SU6668 и GFB-111;

[280] б) соединения, таргетирующие, снижающие или ингибирующие активность фактор-рецепторов роста фибробласта (FGFR);

[281] в) соединения, таргетирующие, снижающие или ингибирующие активность инсулино-подобного фактор-рецептора роста I (IGF-IR), такие, как соединения, таргетирующие, снижающие или ингибирующие активность IGF-IR, особенно соединения, ингибирующие рецептор IGF-IR, подобные соединениям из патентной публикации WO 02/092599;

[282] г) соединения, таргетирующие, снижающие или ингибирующие активность рецептора Trk семейства тирозинкиназы;

[283] д) соединения, таргетирующие, снижающие или ингибирующие активность рецептора Axl семейства тирозинкиназы;

[284] е) соединения, таргетирующие, снижающие или ингибирующие активность рецептора c-Met;

[285] ж) соединения, таргетирующие, снижающие или ингибирующие активность рецептора Kit/SCFR семейства тирозинкиназы;

[286] з) соединения, таргетирующие, снижающие или ингибирующие активность C-kit

рецептора тирозинкиназы - (часть семейства PDGFR), такие, как соединения, таргетирующие, снижающие или ингибирующие активность с-Kit рецептора семейства тирозинкиназы, особенно соединения, ингибирующие с-Kit рецептор, например, иматиниб;

5 [287] i) соединения, таргетирующие, снижающие или ингибирующие активность членов семейства с-Abl и их генно-синтезированных продуктов, например, BCR-Abl киназы, например, соединения, таргетирующие снижение или ингибирующие активность членов семейства с-Abl и их генно-синтезированных продуктов, например, N-фенил-2-пиримидин-амин производной, такой, как иматиниб, PD180970, AG957, NSC 680410 или
10 PD173955 от ParkeDavis; мл.); соединения, таргетирующие, снижающие или ингибирующие активность членов протеинкиназы C (PKC) и семейства Raf серин/треонинкиназ, членов семейства MEK, SR^c, JAK, FAK, PDK и Ras/MAPK, или семейства PI(3) киназы, или семейства, связанного с PI(3)-киназой, и/или членов семейства циклин-зависимой киназы (CDK) и особенно производные стауроспорина из патента США
15 №5,093,330, например, мидостаурин; примерами дополнительных соединений являются, например, UCN-01; сафингол; BAY 43-9006; Бриостатин 1; Перифозин; Илмофозин; RO 318220 и RO 320432; GO 6976; Исис 3521; LY333531/LY379196; изохинолиновые соединения, такие, как в патентной публикации WO 00/09495; FTIs; PD184352; или QAN697 (ингибитор P13K);

20 [288] k) соединения, таргетирующие, снижающие или ингибирующие активность ингибиторов протеин-тирозинкиназы, например, соединения таргетирующие, снижающие или ингибирующие активность ингибиторов протеин-тирозинкиназы включая иматиниб мезилат (GLEEVEC) или тирфостин. Тирфостин является предпочтительно соединением с малым молекулярным весом (M_r < 1500) или его фармацевтически приемлемой солью,
25 особенно соединение, выбранное из класса соединений бензилиденемалонитрила или класса S-арилбензенмалонитрила или бисубстрата квинолина, еще более конкретно любое соединение, выбранное из группы, состоящей из энантиомера Тирфостин A23/RG-50810, AG 99, Тирфостин AG 213, Тирфостин AG 1748, Тирфостин AG 490, Тирфостин B44, Тирфостин B44 (+), Тирфостин AG 555, AG 494, Тирфостин AG 556, AG 957 и
30 адафостин (4-((2,5-дигидроксифенил)метил)амин}-бензойной кислоты адамантил эфир, NSC 680410, адапостин; и

[289] l) соединения, таргетирующие, снижающие или ингибирующие активность семейства фактора эпидермального роста рецептора тирозинкиназы (EGFR, ER^bB2,
35 ER^bB3, ER^bB4 как гомо- или гетеродимеры), например, соединения, таргетирующие, снижающие или ингибирующие активность семейства рецептора фактора эпидермального роста представляют собой особо соединения, белки или антитела, ингибирующие членов семейства рецептора тирозинкиназы EGF, например, EGF рецептор, ErbB2, ErbB3 и ErbB4, или связь с лигандами, относящимися к EGF или EGF,
40 в частности, соединения, белки или моноклональные антитела, в общем и в частности заявленные в патентной публикации WO 97/02266, например, соединения примера 39, или в патентных публикациях EP 0564409; WO 99/03854; EP 0520722; EP 0566226; EP 0787722; EP 0837063; в патенте США №5,747,498; в патентных публикациях WO 98/10767; WO 97/30034; WO 97/49688; WO 97/38983 и особенно в WO 96/30347, например,
45 соединение, известное как CP 358774; WO 96/33980, например, соединение ZD 1839; и в патентной публикации WO 95/03283, например, соединение ZM105180, например, трастузумаб (HER^cEPTIN), сетуксимаб, Иресса, Таркева, OSI-774, ci-1033, ЕКВ-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.1 1, E6.3 или E7.6.3; и 7Н-пиролло-[2,3-d]

пиримидин производные, заявленные в патентной публикации WO 03/013541. К дополнительным ангиогенным соединениям относятся соединения с другим механизмом активности, например, не связанным с ингибированием протеина или киназы, например, талидомид (THALOMID) и TNP-470. Соединения, таргетирующие, снижающие или ингибирующие активность белка или липидной фосфатазы являются, например, ингибиторами фосфатазы 1, фосфатазы 2A, PTEN или CDC25, например, окаянная кислота или их производные.

[290] Соединения, индуцирующие процессы клеточной дифференцировки, например, ретиноевая кислота, α - γ или δ - или α - γ или δ -токотриенол.

[291] Термин «ингибитор циклооксигеназы», используемый в настоящей заявке, включает, не ограничиваясь перечисленным далее, например, Cox-2 ингибиторы, 5-алкил замещенную 2-ариламинофенилуксусная кислоту и производные, такие, как целекоксиб (CELEBREX), рофекоксиб (VIOXX), эторикоксиб, валдекоксиб или 5-алкил-2-ариламинофенилуксусная кислоту, например, 5-метил-2-(2'-хлор-6'-фторанилино) фенильную кислоту или лумиракоксиб.

[292] Термин «бифосфонаты», используемый в настоящей заявке, включает, не ограничиваясь перечисленным далее, этридоновую, клодроновую, тилудоновую, памидроновую, алендроновую, ибандоновую, ризедроновую и золедроновую кислоту. «Этридоновую кислоту» можно принимать, например, в той форме, какая поступает в продажу, например, под товарным знаком диДРодинL. «Клодроновую кислоту» можно принимать, например, в той форме, какая поступает в продажу, например, под товарным знаком ВодинFOS. «Тилудоновую кислоту» можно принимать, например, в той форме, какая поступает в продажу, например, под товарным знаком SKELID. «Памидроновую кислоту» можно принимать, например, в той форме, какая поступает в продажу, например, под товарным знаком AREдиA™. «Алендроновую кислоту» можно принимать, например, в той форме, какая поступает в продажу, например, под товарным знаком FOSAMAX. «Ибандоновую кислоту» можно принимать, например, в той форме, какая поступает в продажу, например, под товарным знаком BONDR^aNAT. «Ризедроновую кислоту» можно принимать, например, в той форме, какая поступает в продажу, например, под товарным знаком АСТодинL. «Золедроновую кислоту» можно принимать, например, в той форме, какая поступает в продажу, например, под товарным знаком ZOMETA.

[293] Термин «ингибиторы mTOR» относится к соединениям, ингибирующим млекопитающую цель рапамицина (mTOR) и демонстрирующим антипролиферативную активность, таким, как сиролимус (R^aPAMUNE®), эверолимус (CERTICAN™), CCI-779 и ABT578.

[294] Термин «ингибитор гепараназы», используемый в настоящей заявке, относится к соединениям, таргетирующим, снижающим или ингибирующим гепаринсульфатную деградацию. Термин включает в себя, без ограничения перечисленным далее, PI-88.

[295] Термин «модификатор биологического отклика», используемый в настоящей заявке, относится к лимфокину или интерферонам, таким, как интерферон γ .

[296] Термин «ингибитор Ras онкогенных изоформ», например, H-Ras, K-Ras или N-Ras, используемый в настоящей заявке, относится к соединениям, таргетирующим, снижающим или ингибирующим онкогенную активность Ras, например, а «ингибитор фарнесилтрансферазы», например, L-744832, DK8G557 или R115777 (Зарнестра).

[297] Термин «ингибитор теломеразы», используемый в настоящей заявке, относится к соединениям, таргетирующим, снижающим или ингибирующим активность теломеразы. К соединениям, таргетирующим, снижающим или ингибирующим

активность теломеразы относятся, в частности, соединения, ингибирующие рецептор теломеразы, например, теломестатин.

[298] Термин «ингибитор метионин аминокептидазы», используемый в настоящей заявке, относится к соединениям, таргетирующим, снижающим или ингибирующим активностью метионин аминокептидазы. К соединениям, таргетирующим, снижающим или ингибирующим активностью метионин аминокептидазы, относятся, в частности, бенгамид или его производная.

[299] Термин «протеасомный ингибитор», используемый в настоящей заявке, относится к соединениям, таргетирующим, снижающим или ингибирующим активностью протеасомы. К соединениям, таргетирующим, снижающим или ингибирующим активностью протеасомы, относятся, например, PS-341 и MLN 341.

[300] Термин «ингибитор матричной металлопротеиназы» или «ММП ингибитор», используемый в настоящей заявке, включает в себя, без ограничения перечисленным далее, коллаген пептидомиметичные и непептидомиметичны ингибиторы, производные тетрациклина, например, гидроксамат пептид омиметичный ингибитор батимастат и его биологически усваиваемый аналог маримастат (BB-2516), приномастат (AG 3340), метастат (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B или AAJ996.

[301] Термин «агенты, используемые в лечении гематологических злокачественных новообразований», используемый в настоящей заявке, включает в себя, без ограничения перечисленным далее, ингибиторы FMS-подобной тирозинкиназы, например, соединения, таргетирующие, снижающие или ингибирующие активностью рецепторов FMS-подобной тирозинкиназы (Flt-3R); интерферон, 1-b-D-арабинофурансилцитозин (ага-с) и бисульфат; а также ингибиторы ALK, например, соединения, таргетирующие, снижающие или ингибирующие киназу анапластической лимфомы.

[302] К соединениям, таргетирующим, снижающим или ингибирующим активностью рецепторов FMS-подобной тирозинкиназы (Flt-3R) относятся, в частности, соединения, белки или антитела, ингибирующие членов семейства рецепторной киназы Flt-3R, например, PKC412, мидостаурин, производная стауорспорина, SU1 1248 и MLN518.

[303] Термин «Ингибиторы HSP90», используемый в настоящей заявке, включает в себя, без ограничения перечисленным далее, соединения, таргетирующие, снижающие или ингибирующие врожденную ATPase активностью HSP90; разрушающие, таргетирующие, снижающие или ингибирующие клиентские протеины HSP90 убиквитиновым протеасомным путем. К соединениям, таргетирующим, снижающим или ингибирующим врожденную ATPase активностью HSP90 относятся, в частности, соединения, белки или антитела, ингибирующие ATPase активностью HSP90, например, 17-аллиламино, 17-деметоксигелданамицин (17AAG), производная гелданамицина, другие соединения, связанные с гелданамицином, радицикол и ингибиторы HDAC.

[304] Термин «антипролиферативные антитела», используемый в настоящей заявке, включает в себя, без ограничения перечисленным далее, трастузумаб (Herceptin™), Трастузумаб-DML, эрлотиниб (Tarceva™), бевацизумаб (Avastin™), ритуксимаб (Rituxan®), PR064553 (анти-CD40) и антитело 2C4. (Под антителами подразумеваются, например, непораженные моноклональные антитела, поликлональные антитела, полиспецифические антитела, сформированные как минимум из двух непораженных антител; и фрагменты антител; пока они еще сохраняют требуемую биологическую активность. Для лечения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) соединения с формулой (I) могут применяться в сочетании со стандартной терапией лейкемии, а именно, в сочетании с терапевтическими процедурами, используемыми для лечения ОМЛ. В частности, соединения с формулой (I) можно принимать в сочетании, например, с

ингибиторами фарнесилтрансферазы и/или другими лекарственными средствами, полезными для лечения ОМл; такими, как Даунорубин, Адриамицин, ARa-C, VP-16, Тенипозид, Митоксатрон, Идарубин, Карбоплатинум и РКС412.

[305] Соединение с формулой (I) может также использоваться с реализацией
 5 преимущества в сочетании с каждым по отдельности или со всеми вместе терапевтическими агентами, особенно с другими пролиферативными агентами. К таким противомаларийным агентам относятся, не ограничиваясь перечисленным далее, прогуанил; хлорпрогуанил; триметоприм, хлороквин, мелоквин, лумефантрин, атоваквон, пириметамин-сульфадоксин, пириметамин-дапсон, галофантрин, квинин,
 10 квинидин, амодиаквин, амопироквин, сульфонамиды, артемизинин, артефлен, артеметр, артесунат, примаквин, ингалируемая форма NO, L-аргинин, Дипропиленетри-амин NONOat (донор NO), Розиглицион (агонист PPAR γ), активированный уголь, эритропоэтин, левамизол и пионаридин.

[306] Соединение с формулой (I) может также использоваться с реализацией
 15 преимущества в сочетании с каждым по отдельности или со всеми вместе другими терапевтическими агентами, такими, как применяемые для лечения лейшманиоза, трипаносомоза, токсоплазмоза и нейроцистицеркоза. К таким агентам относятся, не ограничиваясь перечисленным далее, хлороквин сульфат, атоваквон-прогуанил; артеметр-лумефантрин, квинин-сульфат, артесунат, квинин, доксициклин, клиндамицин,
 20 меглумин антимононат, натрия стибоглюконат, милтефозин, кетоконазол; пентамидин, амфотерицин В (AmB), липосомал-AmB, парамомин, эфлорнитин, нифуртимокс, сурамин, меларсопрол; преднизолон, бензнидазол; сульфадиазин, пириметамин, клиндамицин, триметропим, сульфаметоксазол; азитромицин, атоваквон, дексаметазон, празиквантел; альбендазол; бета-лактамы, фторквинолоны, макролиды,
 25 аминокликозиды, сульфадиазин и пириметамин.

[307] Структура активных агентов определяется по кодовым номерам, оригинальным названиям или коммерческим обозначениям, с которыми можно ознакомиться в действующем издании стандартного однотомника «Мерк индекс», или в базах данных, например, международных патентов, например, IMS мировые публикации.

30 [308] Упомянутые выше соединения, которые моно использовать в сочетании с соединением с формулой (I), можно готовить и принимать известным предписанным образом, как, например, в процитированных выше документах.

[309] Соединение с формулой (I) может также использоваться с реализацией
 35 преимущества в сочетании с известными терапевтическими процедурами, такими, как прием гормональных препаратов или, в частности, ионизирующее излучение.

[310] Соединение с формулой (I) может, в частности, использоваться как радиосенсибилизатор, особенно для лечения злокачественных опухолей, проявляющих слабую чувствительность к радиотерапии.

[311] Выражение «сочетание», используемое в настоящей заявке, означает либо
 40 фиксированное сочетание в однократной дозировочной форме, или набор частей для комбинированного приема, где соединение с формулой (I) и сочетающийся с ним элемент могут приниматься независимо в одно и то же время, или отдельно с разделением во времени, что особенно позволяет выявлять дополняющие свойства сочетающегося элемента, например, синергичность, эффект или любое сочетание перечисленных ранее
 45 свойств. Термины «со-прием» или «совмещенный прием», или аналогичные, используемые в настоящей заявке, означают осуществление приема выбранного сочетающегося элемента одиночным нуждающимся объектом (например, пациентом); эти термины предназначены для охвата режимов лечения, когда агенты не обязательно

принимаются одинаковым образом или одновременно. Термин «фармацевтическое сочетание», используемый в настоящей заявке, означает продукт, образующийся в результате смешивания или сочетания более одного активного ингредиента, и включает в себя как фиксированные, так и не фиксированные сочетания активных ингредиентов.

- 5 Термин «фиксированное сочетание» означает, что активные ингредиенты, например, соединение с формулой I и сочетающийся элемент, принимаются пациентом одновременно единым целым или одной дозой. Термин «нефиксированное сочетание» означает, что активные ингредиенты, например, соединение с формулой (I) и сочетающийся элемент, принимаются пациентом как отдельные единицы, либо
- 10 одновременно, параллельно или последовательно без ограничений по времени, причем такой прием обеспечивает терапевтически эффективные уровни двух соединений в теле пациента. Последнее замечание также относится к коктейльной терапии, то есть к приему трех или более активных ингредиентов.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЗАЯВЛЯЕМЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ПРЕПАРАТОВ

- 15 [312] Заявляемые соединения являются ингибиторами активности киназы, в частности, активности PI3-киназы. Соединения, являющиеся ингибиторами PI3-киназы, могут оказаться полезными при лечении нарушений, где первопричина патологии (мо меньшей мере частично) обусловлена неадекватной активностью PI3-киназы, примерами полных нарушений могут служить астма и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).
- 20 Фраза «Неадекватная активность PI3-киназы» относится к любой активности PI3-киназы, отклоняющейся от нормальной активности PI3-киназы, ожидаемой у конкретного пациента. Неадекватная активность PI3-киназы проявляться, например, в форме неадекватного возрастания активности, или в искажении синхронности или регулирования активности PI3-киназы. Подобная неадекватная активность может
- 25 привести, например, за счет сверхсинтеза или мутации протеинкиназы к неадекватной или неуправляемой активации. Соответственно, заявляются также способы лечения подобных нарушений.

- [313] К таким нарушениям относятся, не ограничиваясь перечисленным далее, заболевания дыхательных путей, такие, как астма, хроническая обструктивная болезнь
- 30 легких (COPD, ХОБЛ) и идиопатический легочный фиброз (IPF); вирусные инфекции, включая вирусные инфекции дыхательных путей и вирусные обострения заболеваний дыхательных путей, такие, как астма и COPD; инфекции дыхательных путей невирусного происхождения, включая аспергиллез и лейшманиоз, аллергические риниты и атопические дерматиты, аутоиммунные заболевания, включая ревматоидные артриты
- 35 и рассеянный склероз, воспалительные нарушения, включая воспалительную болезнь кишечника, сердечно-сосудистые заболевания, включая тромбоз и атеросклероз; гемобластозы; нейродегенеративные заболевания; панкреатит; синдром полиорганной недостаточности (СПОН, ПОН); нефропатия; седиментация тромбоцитов; карцинома; подвижность сперматозоидов; отторжение трансплантата, отторжение ткани, поражение
- 40 легких, и боль, вызываемые ревматоидным артритом остеоартритом, боль в пояснице, боль, вызываемая общим воспалительным процессом, постгепатитная невралгия, диабетическая нейропатия, воспалительная невропатическая боль (травма), тригеминальная невралгия и центральная боль.

- [314] В одной реализации к таким нарушениям относятся респираторные нарушения,
- 45 в том числе астма, хроническая обструктивная болезнь легких (COPD, ХОБЛ), аллергические риниты и атопические дерматиты, аутоиммунные заболевания, включая ревматоидные артриты и рассеянный склероз, воспалительные нарушения, включая воспалительную болезнь кишечника, сердечно-сосудистые заболевания, включая

тромбоз и атеросклероз; гемобластозы; нейродегенеративные заболевания; панкреатит; синдром полиорганной недостаточности (СПОН, ПОН); нефропатия; седиментация тромбоцитов; карцинома; подвижность сперматозоидов; отторжение трансплантата, отторжение ткани, поражение легких, и боль, вызываемые ревматоидным артритом, 5 остеоартритом, боль в пояснице, боль, вызываемая общим воспалительным процессом, постгепатитная невралгия, диабетическая нейропатия, воспалительная невропатическая боль (травма), тригеминальная невралгия и центральная боль.

[315] Отдельные реализации заявляемого изобретения представляют способ лечения 10 любого из упомянутых выше нарушений путем введения безопасного или эффективного количества соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в таком лечении. Отдельные реализации заявляемого изобретения представляют способ лечения любого из упомянутых выше нарушений путем введения безопасного или эффективного количества соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

[316] Прием соединений с формулой (I) или их фармацевтически приемлемых солей 15 может осуществляться любым подходящим способом, включая как соматический, так и топический прием. К соматическому способу приема относится оральный, парэнтеральный, трансдермальный и ректальный. Парэнтеральный прием относится к другой категории приема, нежели энтеральный или трансдермальный, и обычно 20 осуществляется инъекцией или инфузией. К парэнтеральному способу приема относится внутривенная, внутримышечная и подкожная инъекция или инфузия. Топический способ приема заключается в нанесении на кожу, к нему относятся также внутриглазной, ушной, интравагинальный, ингаляционный и интраназальный прием. Ингаляция представляет собой прием препарата в легкие пациента либо ингаляцией ртом, либо 25 ингаляцией через носовые ходы. В другой реализации соединения с формулой (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут приниматься orally. В другой реализации соединения с формулой (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут приниматься ингаляцией. В другой реализации соединения с формулой (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут приниматься интраназально.

[317] Прием соединений с формулой (I) или их фармацевтически приемлемых солей 30 может осуществляться однократно или в соответствии с дозировочным режимом, где несколько доз принимаются с различными интервалами в течение заданного отрезка времени. Например, дозы можно принимать один, два, три или четыре раза в день. В одной реализации прием производится один раз в день. В другой реализации прием 35 производится дважды в день. Дозы могут приниматься до тех пор, пока не будет достигнут желаемый терапевтический эффект или неограниченно для поддержания желаемого терапевтического эффекта. Подходящие режимы дозирования соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли зависят от фармакокинетических свойств этого соединения, таких, как абсорбция, распределение 40 и период полураспада, которые могут быть установлены специалистом. Помимо этого, подходящие режимы дозирования, включая продолжительность таких режимов, для соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли зависят от нарушения, которое подвергается лечению, от тяжести нарушения, которое подвергается лечению, от возраста и физического состояния пациента, от истории болезни пациента, 45 от природы параллельной терапии, от желаемого терапевтического эффекта, и подобных факторов, находящихся в пределах знаний и опыта специалиста. Такому специалисту следует дополнительно иметь в виду, что подходящие режимы дозирования могут потребовать корректировки в зависимости от реакции конкретного пациента на режим

дозировки, или с течением времени, по мере необходимости изменения пациента.

[318] Допускается прием соединения по настоящему изобретению либо одновременно, либо перед, либо после одного или более одного других терапевтических агентов.

Допускается прием соединения по настоящему изобретению отдельно, тем же самым или другим способом, или совместно в одной фармацевтической композиции, в качестве других агентов.

[319] Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению или комбинация может быть в единичной лекарственной форме с дозировкой примерно 1-1000 мг активного ингредиента (ингредиентов) для объекта весом порядка 50-70 кг, или примерно 1-500 мг, или примерно 1-250 мг, или примерно 1-150 мг, или примерно 0,5-100 мг, или примерно 1-50 мг активных ингредиентов. Терапевтически эффективная доза соединения, лекарственного препарата или их сочетания зависит от биологического вида объекта, от массы тела, от возраста и индивидуального состояния, от нарушения или заболевания, или от их тяжести. Врач или ветеринар обычной квалификации может легко определить эффективное количество каждого из активных ингредиентов, необходимое для профилактики, лечения или ингибирования прогресса нарушения или заболевания. Упомянутые выше свойства дозы наглядно демонстрируются тестами *in vitro* и *in vivo* на предпочтительных млекопитающих, например, мышах, крысах, собаках, обезьянах или на их отдельных органах, тканях и препаратах. Соединения по настоящему изобретению могут применяться *in vitro* в форме растворов, например, водных растворов, и *in vivo* либо энтерально, либо парэнтерально, предпочтительно внутривенно, например, в форме суспензии или водного раствора. Диапазон терапевтически эффективного количества для приема *in vivo* зависит от способа приема, между 0,01-500 мг/кг или между 1-100 мг/кг.

[320] Кроме того, соединения с формулой (I) могут приниматься как пропрепараты. В настоящей заявке термин «пропрепарат» соединения с формулой (I) означает функциональное производное препарата, который, будучи принятым пациентом, с течением времени высвобождает соединение с формулой (I) *in vivo*. Прием соединения с формулой (I) в виде пропрепарата может позволить опытному специалисту произвести одно или несколько из перечисленных ниже действий: (а) изменить наступление активности соединения *in vivo*; (b) изменить продолжительность действия соединения *in vivo*; (c) изменить перенос или распределение соединения *in vivo*; (d) изменить растворимость соединения *in vivo*; и (e) преодолеть побочные эффекты или другие сложности, связанные с приемом соединения. Типовые функциональные производные, используемые для приготовления пропрепаратов, включают в себя модификации соединения, которые химически или ферментативно расщепляются *in vivo*. Такие модификации, к которым относятся приготовление фосфатов, амидов, эфиров, тиоэфиров, карбонатов и карбаматов, хорошо известны специалистам.

[321] Заявляется также способ лечения нарушения, опосредованного неадекватной активностью PI3-киназы, заключающийся во введении безопасного и эффективного количества соединения с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающимся в лечении.

[322] В одной реализации состояния, заболевания или нарушения, опосредованные неадекватной активностью PI3-киназы, выбраны из следующей группы: астма, хроническая обструктивная болезнь легких (COPD, ХОБЛ) и идиопатический легочный фиброз (IPF); вирусные инфекции, включая вирусные инфекции дыхательных путей и вирусные обострения заболеваний дыхательных путей, такие, как астма и COPD; инфекции дыхательных путей невирусного происхождения, включая аспергиллез и

лейшманиоз, аллергические риниты и атопические дерматиты, аутоиммунные заболевания, включая ревматоидные артриты и рассеянный склероз, воспалительные нарушения, включая воспалительную болезнь кишечника, сердечно-сосудистые заболевания, включая тромбоз и атеросклероз; гемобластозы; нейродегенеративные
 5 заболевания; панкреатит; синдром полиорганной недостаточности (СПОН, ПОН); нефропатия; седиментация тромбоцитов; карцинома; подвижность сперматозоидов; отторжение трансплантата, отторжение ткани, поражение легких, и боль, вызываемые ревматоидным артритом, остеоартритом, боль в пояснице, боль, вызываемая общим воспалительным процессом, постгепатитная невралгия, диабетическая нейропатия,
 10 воспалительная невропатическая боль (травма), тригеминальная невралгия и центральная боль.

[323] Соединения по настоящему изобретению могут быть полезны для лечения состояний, заболеваний или нарушений, включая заболевания или инфекционную иммунопатологию, в которых одна или более функций В-клеток, таких, как выработка
 15 антитела, представление антигена, выработка цитокина или лимфоидный органогенез являются аномальными или нежелательными, включая ревматоидные артриты, обыкновенную пузырчатку и сопутствующие заболевания, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, системную красную волчанку, рассеянный склероз, миастения (myasthenia gravis), синдром Шегрена, аутоиммунную гемолитическую анемию,
 20 АНЦА (антинейтрофильные цитоплазматические антитела)-связанные васкулиты, криоглобулинемию, тромбоцитопеническую тромбогемолитическую пурпуру, хроническую аутоиммунную аллергическая сыпь, аллергию (атопические дерматиты, контактный дерматит, аллергический ринит), синдром Гудпасчера, AMR (отторжение трансплантата, опосредованное антителом), гиперострое, острое и хроническое
 25 отторжение трансплантата, опосредованное В-клетками и карциномы гематопозитического происхождения, включая, без ограничения перечисленным далее, множественную миелому; острый миелоидный лейкоз (ОМЛ); хроническую миелоидную лейкемию; лимфолейкоз; миелоидную лейкемию; неходжкинскую лимфому; лимфому; истинную полицитемию; идиопатическую тромбоцитемию; миелофиброз с миелоидной
 30 метаплазией; и макроглобулинемию Вальденстрема.

[324] Заявляются способы лечения состояний, заболеваний или нарушений, в которых одна или более функций нейтрофилов, таких, как выпуск перекиси, стимулированный экзоцитоз или хемоаттрактивная миграция являются аномальными или нежелательными, включая ревматоидный артрит, сепсис, пульмональные или респираторные заболевания,
 35 такие, как астма, воспалительные дерматозы, такие, как псориаз, а также в иммунопатологии, связанной с заболеванием или инфекцией, и в других.

[325] Заявляются способы лечения состояний, заболеваний или нарушений, в которых одна или более функций базофилов и мастоцитов, таких, как хемоаттрактивная миграция или аллерген-IgE-опосредованная дегрануляция являются аномальными или
 40 нежелательными, включая аллергические заболевания (атопические дерматиты, контактный дерматит, аллергический ринит), а также другие заболевания, такие, как ХОБЛ; астма или эмфизема.

[326] Заявляются способы лечения состояний, заболеваний или нарушений, в которых одна или более функций Т-клеток, таких, как выработка цитокинов или клеточно-
 45 обусловленная цитотоксичность, являются аномальными или нежелательными, включая ревматоидный артрит, рассеянный склероз, острое или хроническое отторжение клеточной ткани или трансплантата органа, или карциномы гематопозитического происхождения, а иммунопатологию, связанную с заболеванием или инфекцией.

[327] Кроме того, заявляются способы лечения нейродегенеративных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний и седиментации тромбоцитов.

[328] Помимо этого, заявляются способы лечения кожных заболеваний, таких, как красная кожная порфира, полиморфное светлое высыпание, дерматомиозит, фотодерматоз, оральный красный плоский лишай, панникулит, склеродермия, крапивный васкулит.

[329] Кроме того, заявляются способы лечения хронических воспалительных заболеваний, таких, как всаркоидоз, анулярная гранулема.

[330] В других реализациях состояние или нарушение (например, РІЗК-опосредованное) выбирается из следующей группы: истинная полицитемия, врожденная тромбоцитемия, миелофиброз с миелоидной метаплазией, астма, ХОБЛ; ОРДС (острый респираторный дистресс-синдром), синдром Лефлера, эозинофильная пневмония, паразитическая (в частности, многоклеточными организмами) инфестация (включая легочную субтропическую эозинофилию), бронхолегочный аспергиллез, узелковый периартериит включая синдром Черджа-Строса, СЧС), эозинофильная гранулема, эозинофильно-связанные заболевания, сказывающиеся на дыхательных путях, обусловленные реакцией на лекарственные средства, псориаз, контактный дерматит, атопический дерматит, гнездная алопеция, полиморфная эритема, герпетический дерматит, склеродермия, витилиго, аллергические васкулиты, аллергическая сыпь, буллезный пемфигOID, красная волчанка, пемфигус, приобретенный буллезный эпидермолиз, аутоиммунные гематOIDные нарушения (например, гемолитическая анемия, апластическая анемия, чистая эритроцитная анемия и идиопатическая тромбоцитопения), системная эритематозная волчанка, полихондрия, склеродермия, гранулематоз Вегенера, дерматомиозит, хронический активный гепатит, myasthenia gravis (миастения), синдром Стивенса-Джонсона, идиопатическая целиакия, аутоиммунная воспалительная болезнь кишечника (например, неспецифический язвенный колит и болезнь Крона), эндокринная офтальмопатия, болезнь Грейвса, саркоидоз, альвеолит, хронический аллергический пневмонит, рассеянный склероз, первичный билиарный цирроз печени, увеит (априорный и апостериорный), интерстициальный фиброз легких, псориазический артрит, гломерулонефрит, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, гипертония, тромбоз глубоких вен, инсульт, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, тромбоз эмболия, легочная эмболия, тромболитические заболевания, острая артериальная ишемия, периферийные тромболитические закупоривания и коронарная недостаточность, реперфузные повреждения, ретинопатия, такая, как диабетическая ретинопатия или гипербарическая кислородно-индуцированная ретинопатия, а также условия, характеризующиеся повышенным внутриглазным давлением или секрецией внутриглазной жидкости, например, глаукома.

[331] В другой реализации нарушением, опосредованным неадекватной активностью РІЗ-киназы, является боль.

[332] В другой реализации соединения по настоящему изобретению полезны в лечении состояний или нарушений, выбранных из следующей группы: первичная кожная В-клеточная лимфома, иммунобуллезное заболевание, обыкновенная пузырчатка, эксфолиативная пузырчатка, эндемичная форма бразильской пузырчатки (Fogo selvagem), паранеопластическая пузырчатка, буллезный пемфигOID, пемфигOID мембраны слизистой оболочки, приобретенный буллезный эпидермолиз, хроническое заболевание, вызванное трансплантом от генетически отличающейся особи, дерматомиозит, системная эритематозная волчанка, васкулит, малообъемный васкулит, кожный васкулит с

синдромом гипокомплементемии, антинейтрофильный цитоплазматический антителный васкулит, криоглобулинемия, синдром Шнитцлера, макроглобулинемия Вальденстрема, ангионевротический отек, витилиго, системная эритематозная волчанка, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, рассеянный склероз, синдром холодовой агглютинации, аутоиммунная гемолитическая анемия, антинейтрофильный цитоплазматический антителный васкулит, заболевание, вызванное трансплатом от генетически отличающейся особи, криоглобулинемия и тромбозный тромбоцитопенический.

[333] В другой реализации заявляемые соединения полезны в лечении, профилактике или улучшении аутоиммунного заболевания и воспалительных состояний, в частности, воспалительных состояний с этиологией, содержащей аутоиммунный компонент, таких, как артрит (например, ревматоидный артрит, *arthritis chronica progrediente* и деформирующий артрит) и ревматических заболеваний, включая воспалительные состояния и ревматические заболевания, включающие остеопороз, воспалительную боль, спондилоартропатию, включая анкилозный спондилит, синдром Рейтера, реактивный артрит, псориазический артрит и энтерофатический артрит, гиперчувствительность (включая гиперчувствительность дыхательных путей и кожную гиперчувствительность), и аллергии. К специфическим аутоиммунным заболеваниям, для лечения которых могут быть использованы заявляемые антитела, относятся аутоиммунные гематоидные нарушения (например, гемолитическую анемию, апластическую анемию, чистую эритроцитную анемию и идиопатическую тромбоцитопению), приобретенная гемофилия А, синдром холодовой агглютинации, тромбоцитопеническая тромбогемолитическая пурпура, синдром Шегрена, системная эритематозная волчанка, воспалительные мышечные нарушения, полихондрия, склеродермия, антинейтрофильный цитоплазматический антителный васкулит, IgM-опосредованная невропатия, опсоклонический миоклонический синдром, гранулематоз Вегенера, дерматомиозит, хронический активный гепатит, *myasthenia gravis* (миастения), псориаз, синдром Стивенса-Джонсона, обыкновенная пузырчатка, эксфолиативная пузырчатка, идиопатическая целиакия, аутоиммунная воспалительную болезнь кишечника (например, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и синдром раздраженной толстой кишки), эндокринная офтальмопатия, болезнь Грейвса, саркоидоз, рассеянный склероз, оптикомиелит, первичный билиарный цирроз, ювенильный диабет (сахарный диабет 1 типа), увеит (априорный, промежуточный и апостериорный, а также панувеит), сухой кератоконъюнктивит и весенний кератоконъюнктивит, интерстициальный фиброз легких, псориазический артрит и гломерулонефрит (вместе и без нефротического синдрома, например, включая идиопатический нефротический синдром или минимальное нефропатическое изменение), опухоли, воспалительное заболевание кожи и роговая оболочка глаза, миозит, ослабление костных имплантов, нарушения метаболизма, такие, как атеросклероз, диабет и дислипидемия.

[334] В одной реализации заявляемого изобретения представлено использование соединения с формулой (I) в терапии. В другой реализации терапия выбирается из заболевания, которое может быть излечено ингибированием РІЗК. В другой реализации заболевание выбирается из приведенного выше списка, подходит из аутоиммунных нарушений, воспалительных заболеваний, аллергических заболеваний, заболеваний дыхательных путей, таких, как астма и ХОБЛ; отторжение трансплантата; выработка антитела, представление антигена, выработка цитокина или лимфоидный органогенез неадекватны или нежелательны, включая ревматоидный артрит, обыкновенную пузырчатку, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, системную красную

волчанку, рассеянный склероз, синдром Шегрена, аутоиммунную гемолитическую анемию, АНЦА (антинейтрофильные цитоплазматические антитела)-связанные васкулиты, криоглобулинемия, тромбоцитопеническая тромбогемолитическая пурпура, хроническая аутоиммунная аллергическая сыпь, аллергия (атопические дерматиты, контактный дерматит, аллергический ринит), Синдром Гудпасчера, AMR (отторжение трансплантата, опосредованное антителом), гиперострое, острое и хроническое отторжение трансплантата, опосредованное В-клетками и карциномы гематопозитического происхождения, включая, без ограничения перечисленным далее, множественную миелому; острый миелоидный лейкоз (ОМЛ); хроническую миелоидную лейкемию; лимфолейкоз; миелоидную лейкемию; неходжкинскую лимфому; лимфому; истинную полицитемию; идиопатическую тромбоцитемию; миелофиброз с миелоидной метаплазией; и макроглобулинемию Вальденстрема; больше подходит из: ревматоидного артрита (РА), обыкновенной пузырчатки (PV), идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП), тромбоцитопенической тромбогемолитической пурпуры (ТТП), аутоиммунной гемолитической анемии (АИНА), приобретенной гемофилии типа А (АНА), системной эритематозной волчанки (SLE), рассеянного склероза (MS), myasthenia gravis (миастения) (MG), синдрома Шегрена (SS), АНЦА (антинейтрофильные цитоплазматические антитела)-связанных васкулитов, криоглобулинемии, хронической аутоиммунной аллергической сыпи (CAU), аллергии (атопический дерматит, контактный дерматит, аллергический ринит), синдрома Гудпасчера, отторжения трансплантата и карцином гематопозитического происхождения, а также в иммунопатологии, связанной с заболеванием или инфекцией, например, в тяжелой и церебральной малярии, трипаносомозе, лейшманиозе, токсоплазмозе и нейроцистицеркозе.

[335] Так, в еще одной реализации заявляемого изобретения представлено

использование соединения с формулой (I) для производства лекарственного средства. В другой реализации лекарственное средство используется для лечения заболевания, которое может быть излечено ингибированием Р13К. В другой реализации заболевание выбирается из приведенного выше списка, подходит из аутоиммунных нарушений, воспалительных заболеваний, аллергических заболеваний, заболеваний дыхательных путей, таких, как астма и ХОБЛ; отторжение трансплантата; выработка антитела, представление антигена, выработка цитокина или лимфоидный органогенез неадекватны или нежелательны, включая ревматоидный артрит, обыкновенную пузырчатку, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, системную красную волчанку, рассеянный склероз, синдром Шегрена, аутоиммунную гемолитическую анемию, АНЦА (антинейтрофильные цитоплазматические антитела)-связанные васкулиты, криоглобулинемия, тромбоцитопеническая тромбогемолитическая пурпура, хроническая аутоиммунная аллергическая сыпь, аллергия (атопические дерматиты, контактный дерматит, аллергический ринит), Синдром Гудпасчера, AMR (отторжение трансплантата, опосредованное антителом), гиперострое, острое и хроническое отторжение трансплантата, опосредованное В-клетками и карциномы гематопозитического происхождения, включая, без ограничения перечисленным далее, множественную миелому; острый миелоидный лейкоз (ОМЛ); хроническую миелоидную лейкемию; лимфолейкоз; миелоидную лейкемию; неходжкинскую лимфому; лимфому; истинную полицитемию; идиопатическую тромбоцитемию; миелофиброз с миелоидной метаплазией; и макроглобулинемию Вальденстрема; больше подходит из: ревматоидного артрита (РА), обыкновенной пузырчатки (PV), идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП), тромбоцитопенической тромбогемолитической пурпуры (ТТП), аутоиммунной гемолитической анемии (АИНА), приобретенной гемофилии типа А (АНА),

системной эритематозной волчанки (SLE), рассеянного склероза (MS), myasthenia gravis (миастения) (MG), синдрома Шегрена (SS), АНЦА (антинейтрофильные цитоплазматические антитела)-связанных васкулитов, криоглобулинемии, хронической аутоиммунной аллергической сыпи (CAU), аллергии (атопический дерматит, контактный дерматит, аллергический ринит), синдрома Гудпасчера, отторжения трансплантата и карцином гематопозитического происхождения, а также в иммунопатологии, связанной с заболеванием или инфекцией, например, в тяжелой и церебральной малярии, трипаносомозе, лейшманиозе, токсоплазмозе и нейроцистицеркозе.

ПРОЦЕДУРЫ ОБЩЕГО СИНТЕЗА

[336] Для иллюстрации заявляемого изобретения в заявку включены следующие примеры. Однако, следует иметь в виду, что эти примеры не ограничивают заявляемое изобретение, а означают только предлагаемый способ реализации заявляемого изобретения.

[337] Как правило, соединения по настоящему изобретению могут быть приготовлены заявляемыми способами, где заместители определены для приведенной выше формулы (I), за исключением дополнительных примечаний. Для дополнительного иллюстрирования заявляемого изобретения ниже приводятся схемы и примеры, не имеющие ограничительного характера. Специалистам будет очевидно, что приведенными химическими реакциями несложно воспользоваться для приготовления некоторого количества других соединений по настоящему изобретению, и альтернативные способы приготовления соединений по настоящему изобретению находятся в области заявляемого изобретения. Например, синтез соединений по заявляемому изобретению, не вошедших в приведенные примеры, может быть успешно осуществлен модификацией известных специалистам способов, скажем, соответствующей защитой реагирующих групп, использованием других подходящих реагентов, известных специалистам, но отличающихся от приведенных в настоящей заявке, и/или внесением общепринятых изменений в условия реакции. В качестве альтернативного варианта, как пригодные для приготовления других соединений по настоящему изобретению, будут установлены другие реакции, изложенные в настоящей заявке или известные специалистам.

[338] В отсутствие иных указаний все температуры приведенных ниже примеров указываются в градусах Цельсия. Реагенты были приобретены у коммерческих поставщиков, таких, как Aldrich Chemical Company, ARco Chemical Company и Alfa Chemical Company, Shanghai Medpep. Co Ltd, Aladdin-Shanghai Jinchun Reagents, Ltd, и применялись без дополнительной очистки, если не указано иное. Общераспространенные растворители были приобретены у коммерческих поставщиков, таких, как Shantou XiLong Chemical Factory, Guangdong Guanghua Reagent Chemical Factory Co. Ltd., Guangzhou Reagent Chemical Factory, Tainjin YuYu Fine Chemical Ltd., Qingdao Tenglong Reagent Chemical Ltd., и Qingdao Ocean Chemical Factory.

[339] Безводный THF, диоксан, толуол и эфир были получены возгонкой растворителя и натрия с обратным холодильником. Безводный CH_2Cl_2 и CHCl_3 были получены возгонкой растворителя с CaH_2 EtOAc обратным холодильником, PE, гексан, DMA и DMF были обработаны Na_2SO_4 перед применением.

[340] Изложенные ниже реакции производились, как правило, при избыточном давлении в атмосфере азота или аргона, или с помощью осушительной трубы (если не указано иное) в обезвоженных растворителях, и реакционные колбы обычно комплектовались каучуковой диафрагмой для ввода шприцем субстратов или реагентов.

Стеклянная химическая посуда подвергалась сушке в печи и/или сушке нагреванием.

[341] Колонная хроматография производилась с помощью силикагелевой колонны. Силикагель (300-400 меш) был приобретен у поставщика Qingdao Ocean Chemical Factory.

¹H NMR спектры были записаны спектрометром Bruker 400 МГц или спектрометром Bruker 600 МГц при окружающей температуре. ¹H NMR спектры были получены как CDCl₃, DMSO-d₆, CD₃OD или ацетон-d₆ растворы (зафиксированы в ppm или мд, миллионные доли), с помощью TMS (0 ppm) или хлороформа (7,26 ppm) как эталонного стандарта. При указании кратности пиковых значений используются следующие аббревиатуры: s (однократная), d (двойная), t (тройная), m (многократная), br (расширенная), dd (удвоенная двойная), dt (удвоенная тройная). Константы взаимодействия (J), при наличии, измеряются в герцах (Гц).

[342] Масс-спектральные данные низкого разрешения (MS) обычно определялись прибором Agilent 6120 Quadrupole HPLC-MS (Zorbax SB-C18, 2,1 × 30 мм; 3,5 микрона, 6-минутный прогон; номинальный расход 0,6 мл/мин, 5%-95% (0,1% муравьиная кислота в CH₃CN) в (0,1% муравьиная кислота в H₂O) с помощью УФ обнаружения на 210 нм/254 нм и в режиме электрораспылительной ионизации (ESI).

[343] Степень очистки компонентов анализировалась прибором Agilent 1260 Pre-HPLC или Caleser Pump 250 Pre-HPLC (колонна NOVASEP 50/80 мм DAC) с помощью УФ обнаружения на 210 нм/254 нм.

[344] В количественных характеристиках используются следующие аббревиатуры:

aq. гидратогенный

ATP аденозин трифосфат

AcOH, HAc, HOAc, CH₃COOH уксусная кислота

AcOK, CH₃COOK уксуснокислый калий

AIBN азодиизобутиронитрил

AlCl₃ хлористый алюминий

BBr₃ трехбромистый бор

BINAP 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил

BPO пероксид бензоила

Bu₄NF тетрабутиламмоний фторид

Реактив Берджесса (карбоксисульфамойл)триэтиламмоний гидрохлорид меотловый эфир внутренней соли

BSA альбумин бычьей сыворотки

BOC, Boc бутилоксикарбонил

n-BuOH бутиловый спирт

n-BuLi n-бутиллитий

(n-Bu)₃SnCl три-n-бутилтин хлорид

Ca(SO₃CF₃)₂ кальций трифторметил сульфат

Cs₂CO₃ карбонат цезия

CCl₄ тетрахлорид углерода

CH₂Cl₂, DCM метиленхлорид

CHCl₃ хлороформ

CH₂I₂ диодометан

CH₃CHO уксусный альдегид

	CH ₃ MgBr бромметилмагний
	CDCl ₃ дейтерированный хлороформ
	CH ₃ CN, MeCN ацетонитрил
5	CH ₃ SO ₃ Cl, MsCl метансульфонил хлорид
	Cu медь
	CuI йодид меди
	DCC N,N'-дициклогексилкарбодиимид
	DBU 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ин
10	DBDMH 1,3-двубромзамещенный-5,5-диметилгидантоин
	D ₂ газообразный дейтерий
	DIBAL гидрид диизобутилалюминия
	DIAD диизопропил азодикарбоксилат
	DIEA, DIPEA, iPR ₂ Net N,N-диизопропилэтиламин
15	DEAD диметилазодикарбоксилат
	DMF диметилформамид
	DMAP 4-диметиламинопиридин
	DMSO диметилсульфоксид
	DMFDMA N,N-диметилформамид диметил ацетал
20	DMP Десс-Мартена периодинан
	DPPA дифенилфосфорил азид
	DTT DL-дитиотреитол
	EDC, EDCI 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид
	EDTA этилендиаминетэтрауксусная кислота
25	Et ₃ N, TEA триэтиламин
	EtOAc, EA, этилацетат
	Et ₂ O диэтиловый эфир
	EtOH этанол
30	EtMgBr бромэтилмагний
	FBS эмбриональная бычья сыворотка
	Fe железо
	г грамм
	h час (ч)
35	HATU 2-(7-аза--1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурионий гексафторфосфат
	HBr бромистоводородная кислота
	HCl соляная кислота
	HOAc уксусная кислота
	HOAT 1-гидрокси-7-азабензотриазол
40	HOBT 1-гидроксибензотриазол гидрат
	H ₂ водород
	H ₂ O вода
	H ₂ NO ₂ перекись водорода
45	H ₃ PO ₄ ортофосфорная кислота
	H ₂ SO ₄ серная кислота
	HNO ₃ азотная кислота
	HCOOK муравьинокислый калий

HMDS гексаметилдисилазан

HPLC высокопроизводительная жидкостная хроматография или жидкостная хроматография высокого давления

I₂ йод

5 i-PrMgBr бромизопропилмагний
i-PrMgCl хлоризопропилмагний
LiHMDS литий бис(триметилсилил)-амид

LDA диизопропиламид лития

MBP основной миелиновый белок

10 MCPBA мета-хлорпербензойная кислота

MgSO₄ сульфат магния

MeOH, CH₃OH метанол

MeI, CH₃I йодистый метил

15 MOPS 3-(N-морфолино)пропансульфоновая кислота

2-MeTHF 2-метил тетрагидрофуран

мл миллилитр

мин минута

N₂ азот

20 NMP N-метилпирролидинон

NaHCO₃ двууглекислый натрий

NaBH₄, борогидрит натрия

NaBH₃CN цианоборгидрид натрия

25 NaOtBu терт-бутоксид натрия

NaOMe, CH₃ONa метоксид натрия

NaOH гидроокись натрия

NaClO₂ хлористый натрий

NaClO гипохлорит натрия

30 NaCl хлористый натрий

NaH₂PO₄ мононатрийфосфат

NaN гидрид натрия

NaI йодистый натрий

35 Na₂SO₄ сульфат натрия

NBS N-бромсукцинимид

NIS N-йодсукцинимид

NCS N-хлорсукцинимид

NEt₃ триэтиламин

40 NH₃ аммиак

NH₄Cl хлорид аммония

NH₂OH гидроксилламин

Pd/C палладий на углероде

45 PD₂(dba)₃ бис(добензилиденацетон) палладий

Pd(OAc)₂ ацетат палладия

Pd(OH)₂ гидроксид палладия

Pd(PPh₃)₄ тетраakis трифенилфосфин палладия

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II)

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ хлорид бис 1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен палладия

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II)

дихлорметан аддукт

$\text{P}(\text{t-Bu})_3$ три(терт-бутил)фосфин

PE петролейный эфир (60-90°C)

PBS фосфат забуференный физиологический раствор

POCl_3 хлорокись фосфора

PPA полифосфорная кислота

$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ иодбензола диацетат

K_2CO_3 углекислый калий

KOH гидроокись калия

RT rt r.t. комнатная температура

Rt время выдержки

SOCl_2 тионилхлорид

SNO_2Cl_2 сульфурилхлорид

t-BuOK терт-бутанолат калия

TBTU О-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилурониум тетрафторборат

TBS трис забуференный физиологический раствор

THF тетрагидрофуран

TFA трифторуксусная кислота

TEAC бис(тетра-этиламмоний)карбонат

TLC тонкослойная хроматография

Трис тригидроксиметил аминметан

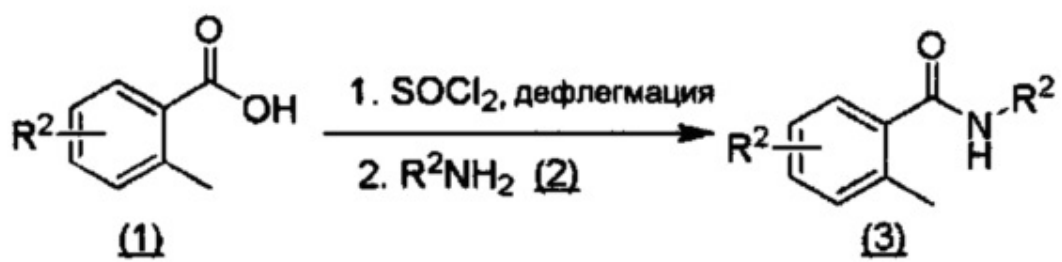
TsCl_4 -толуол сульфонил хлорид

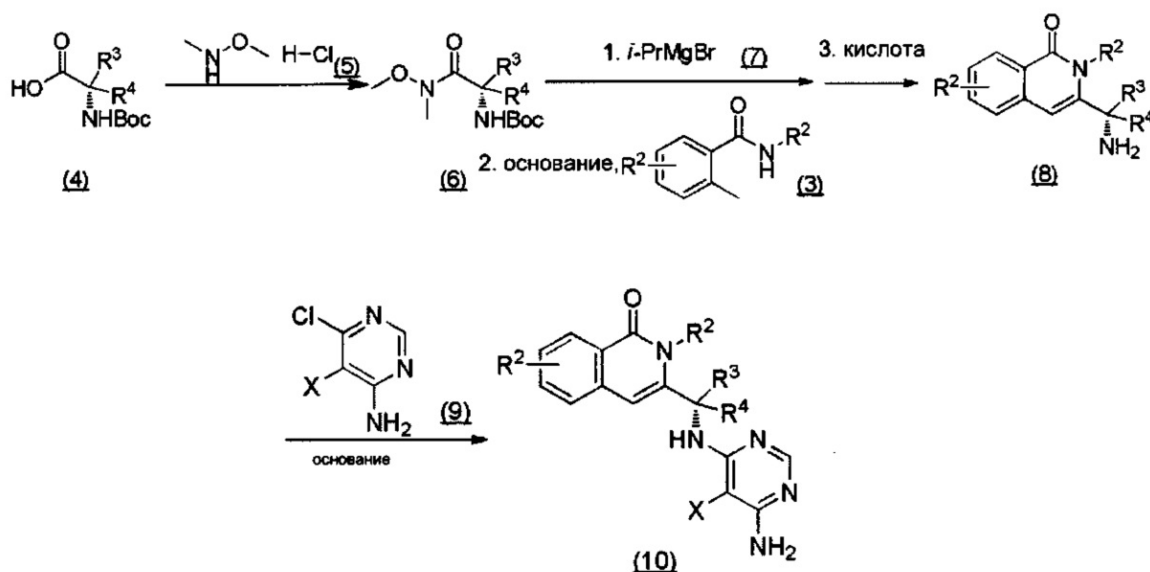
μL (мкл) микролитр

Zn цинк

[345] На следующих схемах представлены показательные процедуры синтеза для приготовления заявляемых соединений. В отсутствие иных указаний на каждый X, R^2 , R^3 и R^4 распространяются заданные выше определения в связи с формулой (I).

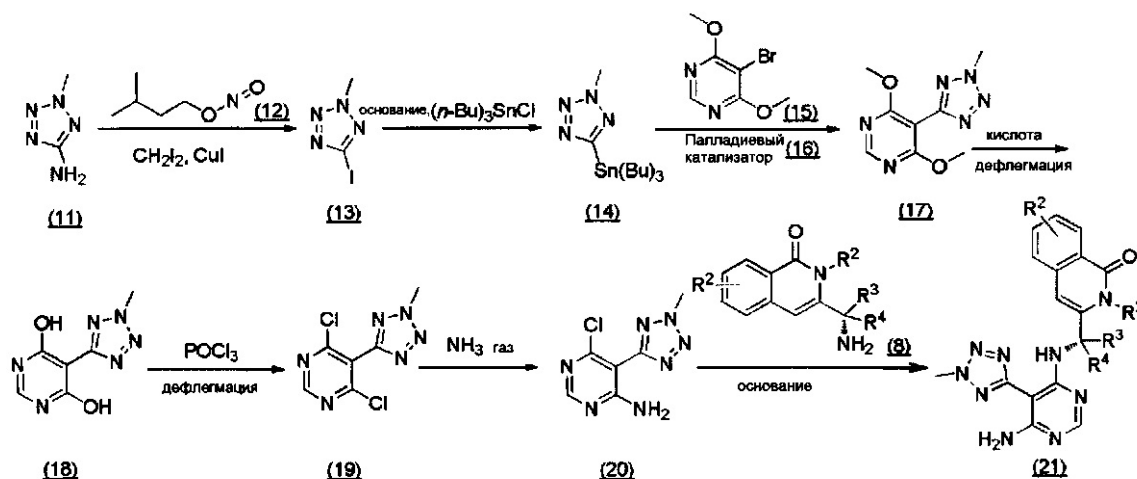
Схема 1





[346] Желаемый заявляемый ингибитор киназы может быть получен общим способом, иллюстрированным на схеме 1. Бензойная кислота (1) вначале реагирует с SOCl_2 при температуре дистилляции в неполяризованном растворителе, таком, как толуол; затем обрабатывается аминосоединением (2) для образования амида (3). Конденсация соединения (4) с промежуточным соединением (5) в присутствии основания, такого, как триэтиламин, приводит к образованию соединения (6). Соединение (6) реагирует с соединением (7) в атмосфере N_2 с образованием смеси А. Соединение (3) реагирует с основанием, таким, как $n\text{-BuLi}$ в атмосфере N_2 с образованием смеси В. Затем смесь А вначале обрабатывается смесью В, после чего подвергается обработке кислотой с образованием промежуточного соединения (8). Конденсация соединения (9) с промежуточным соединением (8) в присутствии основания, такого, как DIPEA, приводит к получению желаемого ингибитора киназы (10).

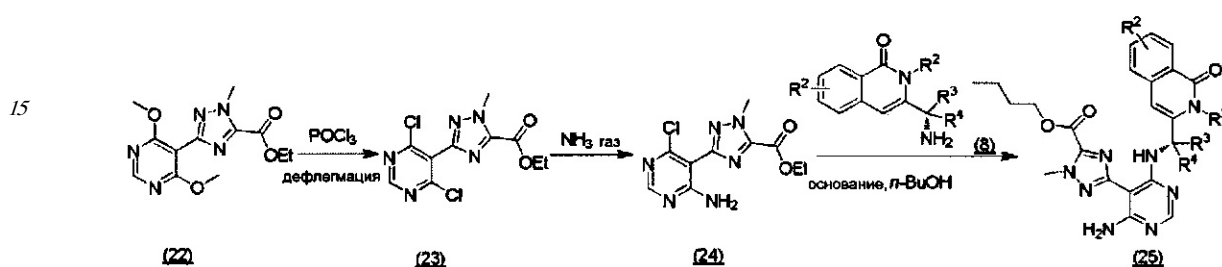
Схема 2



[347] Заявляемые соединения могут быть приготовлены общепринятыми способами синтеза, иллюстрированными на схеме 2 и подробно рассмотренными в примерах. Йодирование соединения (11) в присутствии CH_2I_2 , CuI и соединения (12) при температуре дистилляции приводит к образованию соединения (13). Соединение йода (13) реагирует

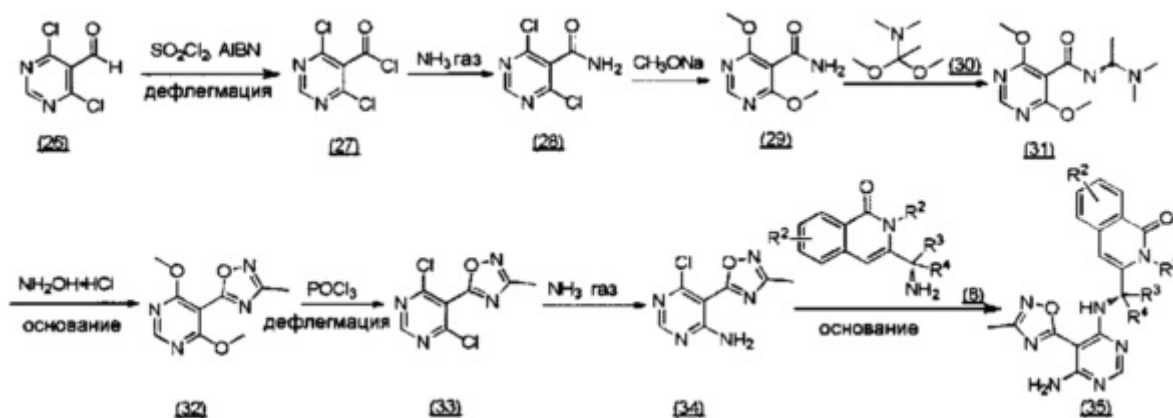
с трибутилтинхлоридом с помощью основания, такого, как *n*-бутиллитий для образования соединения (14). Затем соединение (14) связывается с соединением (15) с помощью подходящего комплекса Pd в качестве катализатора для образования соединения (17). Далее соединение (17) реагирует с концентрированной соляной и уксусной кислотой для образования соединения (18), которое преобразуется в соединение хлора (19) с помощью хлорирующего агента, такого, как POCl₃ или SOCl₂ в условиях нагревания. После чего соединение (19) стравливается через газообразный NH₃ для образования соединения (20), замещенного амином. Соединение (20) реагирует с промежуточным соединением (8) в присутствии основания, такого, как DIPEA, при температуре дистилляции для получения желаемого ингибитора киназы (21).

Схема 3



[348] На схеме 3 показан другой способ приготовления желаемого ингибитора киназы. Соединение (22) сначала преобразуется в соединение хлора (23) с помощью хлорирующего агента, такого, как POCl₃ или SOCl₂ при нагревании. После чего соединение (23) стравливается через газообразный NH₃ для образования соединения (24), (24) замещенного амином. Соединение (24) реагирует с промежуточным соединением (8) в присутствии основания, такого, как DIPEA, при температуре дистилляции для получения желаемого ингибитора киназы (25).

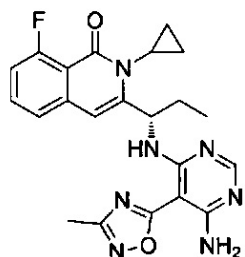
Схема 4



[349] Некоторые соединения структуры, определяемой формулой (I), можно также получить общепринятым способом, иллюстрированным на схеме 4. Соединение (26) преобразуется в хлористый ацил (27) в присутствии SNO_2Cl_2 и AIBN. Затем соединение (27) стравливается в течение суток через газообразный NH_3 для получения амида (28). Соединение (28) обрабатывается CH_3ONa для получения соединения (29). После чего соединение (29) сначала обрабатывается соединением (30), затем подвергается реакции циклизации с условием использования хлоргидрата гидроксиламина и основания для образования соединения (32). Вначале соединение (32) преобразуется в соединение хлора (33) с помощью хлорирующего агента, такого, как POCl_3 или SOCl_2 в условиях нагревания, затем соединение (33) стравливается через газообразный NH_3 в течение суток для образования соединения (34), замещенного амином. Соединение (34) реагирует с промежуточным соединением (8) в присутствии основания, такого, как DIPEA, при температуре дистилляции для получения желаемого ингибитора киназы (35).

ПРИМЕРЫ

Пример 1 (S)-3-(1-((6-амин-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)амин)пропил)-2-циклопропил-8-фторизохинолин-1(2H)-один



Шаг 1). N-циклопропил-2-фтор-6-метилбензамид

[350] К суспензии 2-фтор-6-метилбензойной кислоты (4,0 г; 25,95 ммоль) в толуоле (26 мл) было добавлено SOCl_2 (7,5 мл; 103,80 ммоль) при *rt*. Реакция производилась с перемешиванием при 90°C в течение суток, затем была охлаждена до *rt* и сконцентрирована *in vacuo*. Осадок был разведен в растворе NEt_3 (10,85 мл; 77,85 ммоль) в THF (30 мл). Затем покапельно был добавлен циклопропанамин (1,89 мл; 27,25 ммоль) при 0°C. Полученный раствор был нагрет до *rt* и перемешивался в течение последующих 5 часов, зам был сконцентрирован *in vacuo*. Осадок был разведен в H_2O (200 мл) и EtOAc (200 мл), сепарированная органическая фаза промыта насыщенным гидратогенным раствором NaHCO_3 (200 мл) и насыщенным минеральным раствором (200 мл), высушена над обезвоженным Na_2SO_4 , и сконцентрирована *in vacuo* для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде грязно-белого твердого вещества (4,25 г; 85%).

^1H NMR (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 7.23-7.17 (ddd, $J=8.0, 8.0, 6.0$ Гц, 1H), 6.97-6.95 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 6.89-6.85 (dd, $J=8.8, 8.8$ Гц, 1H), 6.00 (br. s, 1H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 0.88-0.83 (m, 2H), 0.62-0.58 (m, 2H).

Шаг 2) (S)-терт-бутил (1-(метокси(метил)амин)-1-оксобутан-2-ил)карбамат

[351] К смеси (S)-2-((терт-бутоксикарбонил)амин)бутановой кислоты (36,00 г; 177,13 ммоль), N,O-диметилгидрокеиламин гидрохлорид (20,73 г; 212,56 ммоль), DMAP (21,64 г; 177,13 ммоль) и триэтиламин (96,89 мл; 690,82 ммоль) в DCM (370 мл) был частями добавлен EDCI (40,75 г; 212,56 ммоль) при -5°C. Полученная смесь перемешивалась при *rt* в течение суток, затем была промыта H_2O (200 мл $\times 2$), насыщенным гидратогенным раствором NaHCO_3 (200 мл) и насыщенным минеральным раствором (200 мл). Отсепарированная органическая фаза была сконцентрирована *in vacuo* и осадок был очищен хроматографией на силикагельной колонне (PE/EtOAc (v/v) = 4/1) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде бесцветного масла (37,16 г; 85%).

^1H NMR (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 5.17-5.16 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.95-0.91 (t, $J=7.5$ Гц, 3H).

Шаг 3) (S)-3-(1-аминопропил)-2-циклопропил-8-фторизоквиналин-1(2H)-один

[352] К раствору N-циклопропил-2-фтор-6-метилбензамид (3,00 г; 15,53 ммоль) в THF (22 мл) был покапельно в течение 30 минут добавлен *n*-BuLi (15,5 мл; 38,82 ммоль) при -30°C в атмосфере N_2 . Полученный желтоватый раствор перемешивался при этой температуре в течение 30 минут для перехода системы на следующий шаг.

К раствору (S)-терт-бутил(1-(метокси(метил)амин)-1-оксобутан-2-ил)карбамат (5,74 г; 23,29 ммоль) в THF (110 мл) был покапельно в течение 30 минут добавлен *i*-PrMgBr

(25,6 мл; 25,6 ммоль) при -30°C в атмосфере N_2 , раствор перемешивался при -30°C в течение 30 минут, затем покапельно была добавлена смесь полученной выше системы. После добавления полученная смесь перемешивалась в течение 2 часов при -15°C , затем была резко охлаждена с помощью 5 мл H_2O , окислена концентрированной HCl до $\text{pH}=1$ при 0°C , и полученная смесь была сконцентрирована *in vacuo*. Осадок был разведен MeOH (45 мл) и концентрированной HCl (22 мл). Полученная смесь перемешивалась при 80°C в течение 1 часа, затем была охлаждена до *rt* и сконцентрирована *in vacuo*. Осадок был разведен в DCM (40 мл) и MeOH (20 мл), добавлен порошок NaHCO_3 (100 мг; 1,20 ммоль). Реагирующая смесь перемешивалась в течение 4 часов при *rt*, затем была профильтрована. Фильтрат был сконцентрирован *in vacuo*, и осадок был очищен хроматографией на силикагелевой колонне (DCM/MeOH (v/v) = 10/1) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде желтоватого твердого вещества (3,08 г; 76%).

MS (ESI, pos. ion) m/z : 261.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H NMR (600 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 7.53-7.50 (ddd, $J=8.4, 8.4, 4.8$ Гц, 1H), 7.35-7.34 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.07-7.04 (dd, $J=11.2, 8.2$ Гц, 1H), 5.22-5.20 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.39-3.32 (m, 1H), 2.21-2.15 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.34-1.29 (m, 1H), 1.22-1.17 (m, 1H), 1.04-1.01 (t, $J=7.8$ Гц, 3H), 0.66-0.62 (m, 1H).

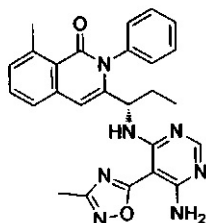
Шаг 4 (S)-3-(1-((6-амин-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)амин)пропил)-2-циклопропил-8-фторизоквинолин-1(2H)-один

[353] Смесь (S)-3-(1-аминпропил)-2-циклопропил-8-фторизоквинолин-1(2H)-один (35 мг; 0,13 ммоль), 6-хлор-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиримидин-4-амин (28 мг; 0,13 ммоль) и DIPEA (52 мг; 0,40 ммоль) в *n*-BuOH (1 мл) была нагрета до 130°C и дополнительно перемешивалась в течение 24 часов, затем была охлаждена до *rt*, и сконцентрирована *in vacuo*. Осадок был очищен хроматографией на силикагелевой колонне (DCM/MeOH (v/v) = 50/1) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде грязно-белого твердого вещества (23 мг; 40%).

MS (ESI, pos. ion) m/z : 436.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H NMR (600 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 8.60-8.59 (d, $J=5.4$ Гц, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.45 (ddd, $J=7.8, 7.8, 4.8$ Гц, 1H), 7.10-7.09 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7.01-6.98 (dd, $J=10.8, 87.8$ Гц, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.01-5.98 (ddd, $J=7.8, 7.8, 4.2$ Гц, 1H), 3.01-2.97 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.50-1.47 (m, 1H), 1.42-1.37 (m, 1H), 1.31-1.27 (m, 1H), 1.12-1.10 (t, $J=7.4$ Гц, 3H), 0.94-0.89 (m, 1H).

Пример 2 (S)-3-(1-((6-амин-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)амин)пропил)-8-метил-2-фенилизоквинолин-1(2H)-один



Шаг 1) 2,6-диметил-N-фенилбензамид

[354] К суспензии 2,6-диметилбензойной кислоты (5,0 г; 33,29 ммоль) в толуоле (100 мл) было добавлено SOCl_2 (12,08 мл; 166,47 ммоль) при *rt*. Реакция перемешивалась в

течение суток при дистилляции, затем была охлаждена до *rt* и сконцентрирована *in vacuo*. Осадок был разведен в DCM (50 мл), и полученный раствор непосредственно использовался в следующем шаге.

К смеси триэтиламина (6,73 г; 66,54 ммоль) и анилина (3,10 г; 33,27 ммоль) в DCM (50 мл) при 0°C был по капельно добавлен полученный выше раствор, а затем была добавлена вода (100 мл). Отсепарированная органическая фаза была промыта водой (2-кратно по 100 мл) и насыщенным минеральным раствором (50 мл), высушена над обезвоженным Na₂SNO₂, и сконцентрирована *in vacuo*. Осадок был очищен хроматографией на силикагелевой колонне (PE/EtOAc (v/v) = 6/1) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде бледно-желтого твердого вещества (4,9 г; 65,4%).

MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 226.3 [M+H]⁺;

¹H NMR (600 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.37 (s, 1H), 7.74 (d, J=7.6 Гц, 2H), 7.34 (t, J=7.9 Гц, 2H), 7.24 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.17-7.01 (m, 3H), 2.28 (s, 6H);

¹³C NMR (151 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 168.36 (s), 139.56 (s), 138.94 (s), 134.13 (s), 129.20 (s), 128.86 (s), 127.73 (s), 124.06 (s), 120.03 (s), 19.33 (s).

Шаг 2) (S)-3-(1-аминопропил)-8-метил-2-фенилизоквинолин-1(2H)-один

[355] К раствору 2,6-диметил-N-фенилбензамид (3,00 г; 13,32 ммоль) в THF (50 мл) был в течение 30 минут по капельно добавлен *n*-BuLi в гексане (2.4 М, 13.87 мл; 33.29 ммоль) при -30°C в атмосфере N₂. Полученная темно-желтая смесь перемешивалась при этой температуре в течение 30 минут, и полученный раствор использовался для следующего шага.

К раствору (S)-терт-бутил (1-(метокси(метил)амин)-1-оксобутан-2-ил)карбамат (4,92 г; 19,97 ммоль) в THF (50 мл) в течение 30 минут по капельно добавлялся *i*-PrMgCl в THF (2 М, 10,99 мл; 21,97 ммоль) при -30°C в атмосфере N₂. Полученная смесь перемешивалась в течение 30 минут при -30°C. Затем к этому раствору был по капельно добавлен полученный выше раствор при -30°C. После добавления полученная смесь перемешивалась в течение 3 часов при -15°C, затем была резко охлаждена с помощью 10 мл H₂O, окислена концентрированной HCl до pH=1-2 при 0°C, и сконцентрирована *in vacuo*. Осадок был разведен MeOH (50 мл) и концентрированной HCl (25 мл).

Полученная смесь перемешивалась при дистилляции в течение 3 часов, затем была остужена до *rt* и сконцентрирована *in vacuo* для удаления MeOH. Осадок был разведен H₂O (25 мл) и экстрагирован EtOAc (50 мл ×2). Отсепарированная гидратогенная фаза была нейтрализована до pH=7-8 насыщенным гидратогенным раствором NaHCO₃, и полученная смесь была экстрагирована EtOAc (100 мл ×3). Комбинированные органические фазы были промыты насыщенным минеральным раствором (100 мл), высушены над обезвоженным Na₂SO₄, и сконцентрированы *in vacuo*. Осадок был очищен хроматографией на силикагелевой колонне (PE/EtOAc (v/v) = 1/1) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде бледно-желтого твердого вещества (2,5 г; 64,2%).

MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 293.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (600 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.59-7.51 (m, 3H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.33 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.28 (d, J=6.8 Гц, 1H), 7.21 (d, J=7.2 Гц, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.14 (dd, J=7.2, 5.1 Гц, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.62-1.52 (m, 1H), 1.35-1.27 (m, 1H), 0.66 (t, J=13 Гц, 3H);

^{13}C NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ (ppm): 163.51 (s), 149.74 (s), 141.12 (s), 139.20 (d, $J=1.4$ Гц), 132.41 (s), 130.26 (s), 129.70 (s), 129.45 (d, $J=16.2$ Гц), 128.59 (s), 124.91 (s), 123.02 (s), 102.42 (s), 53.19 (s), 30.51 (s), 23.90 (s), 11.24 (s).

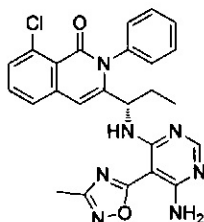
Шаг 3 (S)-3-(1-((6-амин-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)амин)пропил)-8-метил-2-фенилизоквинолин-1(2H)-один

[356] К суспензии 6-хлор-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиримидин-4-амин (31 мг; 0,147 ммоль) и (S)-3-(1-аминпропил)-8-метил-2-фенилизоквинолин-1(2H)-один (52 мг; 0,178 ммоль) в *n*-BuOH (2 мл) был добавлен DIPEA (38 мг; 0,293 ммоль). Реагирующая смесь была нагрета для дистилляции и перемешивалась в течение последующих 22 часов. Реакция контролировалась посредством TLC (PE/EtOAc, v/v, 1/3). После завершения реагирующая смесь была остужена до *rt* и сконцентрирована *in vacuo*. Осадок был растворен в EtOAc (15 мл), и полученная смесь была промыта водой (15 мл) и насыщенным минеральным раствором (10 мл). Отсепарированная органическая фаза была высушена над обезвоженным Na_2SO_4 , и сконцентрирована *in vacuo*. Осадок был очищен хроматографией на силикагельной колонне (PE/EtOAc (v/v) = 2/1) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде грязно-белого твердого вещества (50 мг; 73,0%).

MS (ESI, pos. ion): 468.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC: 99,2%;

^1H NMR (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 8.43 (d, $J=6.5$ Гц, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.59-7.51 (m, 3H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.34 (d, $J=1.1$ Гц, 1H), 7.30 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.21 (d, $J=13$ Гц, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.86 (td, $J=8.2, 4.5$ Гц, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.78-1.63 (m, 2H), 0.89 (t, $J=7.4$ Гц, 3H).

Пример 3 (S)-3-(1-((6-амин-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)амин)пропил)-8-хлор-2-фенилизоквинолин-1(2H)-один



Шаг 1) 2-хлор-6-метил-N-фенилбензамид

[357] К раствору 2-хлор-6-метилбензойной кислоты (6,00 г; 35,17 ммоль) в толуоле (40 мл) был добавлен SOCl_2 (10,21 мл; 140,69 ммоль) при *rt*. Полученная смесь перемешивалась при 110°C в течение 5 часов, затем была охлаждена до *rt* и сконцентрирована *in vacuo*. Осадок был разведен DCM (50 мл), а к полученному раствору были добавлены NEt_3 (14,71 мл; 105,51 ммоль) и затем анилин (2,95 г; 31,65 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивался в течение суток при *rt*, был промыт 200 мл H_2O , 200 мл насыщенного гидратогенного раствора NaHCO_3 и 200 мл насыщенного минерального раствора, после чего органическая фаза была сконцентрирована *in vacuo*. Осадок был очищен хроматографией на силикагельной колонне (PE/EtOAc (v/v) = 4/1) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде белого твердого вещества (7,4 г; 86%).

MS (ESI, pos. ion) m/z : 246.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H NMR (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 7.63-7.61 (d, $J=8.0$ Гц, 2H), 7.45 (br. s, 1H), 7.39-7.35

(t, J=8.0 Гц, 2H), 7.25-7.13 (m, 4H), 2.42 (s, 3H).

Шаг 2) (S)-3-(1-аминпропил)-8-хлор-2-фенилизоквинолин-1(2H)-один

[358] К раствору 2-хлор-6-метил-N-фенилбензамид (1,50 г; 6,10 ммоль) в THF (10 мл) в течение 30 минут покапельно был добавлен n-BuLi в THF (2,5 М; 6,10 мл; 15,26 ммоль) при -30°C в атмосфере N₂, затем полученный темно-желтый раствор перемешивался при этой температуре в течение 30 минут и был использован для следующего шага.

К раствору терт-бутил (1-(метокси(метил)амин)-1-оксобутан-2-ил)карбамат (2.26 г; 9.16 ммоль) в THF (15 мл) был покапельно в течение 30 минут добавлен i-PrMgCl (2 М; 5,04 мл; 10,08 ммоль) при -30°C в атмосфере N₂. Реакция происходила при перемешивании в течение последующих 30 минут при -30°C, затем была покапельно добавлена упомянутую выше систему -30°C. Полученный раствор перемешивался в течение 2 часов при -15°C, был резко охлажден 50 мл H₂O, и экстрагирован EtOAc (100 мл ×2).

Комбинированные органические фазы были промыты 100 мл насыщенного гидратогенного раствора NH₄Cl и 100 мл насыщенного минерального раствора, и сконцентрированы in vacuo для получения желтоватого масла, подвергнутого очистке на следующем шаге.

К раствору полученного выше желтоватого масла в 20 мл MeOH было добавлено 15 мл концентрированной HCl при rt. Полученный раствор перемешивался в течение суток при 95°C, был охлажден до rt, и сконцентрирован in vacuo для удаления органического растворителя. Осадок был экстрагирован с помощью PE/EtOAc (50 мл/25 мл). Ощелачивание гидратогенного слоя было повышено порошком NaHCO₃ до pH=8,5; затем была произведена экстракция посредством DCM (80 мл ×3).

Комбинированные органические фазы были промыты 100 мл насыщенного минерального раствора, и сконцентрированы in vacuo, осадок был очищен хроматографией на силикагельной колонне (DCM/MeOH (v/v) = 20/1) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде желтоватого масла (1,2 г; 63%).

MS (ESI, pos. ion) m/z: 313.0 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 7.53-7.39 (m, 6H), 7.25-7.23 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 3.42-3.38 (dd, J=7.2, 5.2 Гц, 0H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 0.80-0.76 (t, J=7.2 Гц, 1H).

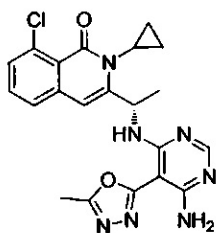
Шаг 3) (S)-3-(1-((6-амин-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)амин)пропил)-8-хлор-2-фенилизоквинолин-1(2H)-один

[359] Смесь (S)-3-(1-аминпропил)-8-хлор-2-фенилизоквинолин-1(2H)-один (44 мг; 0,14 ммоль), 6-хлор-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиримидин-4-амин (30 мг; 0,14 ммоль) и DIPEA (55 мг; 0,42 ммоль) в n-BuOH (1 мл) нагревалась до 125°C в течение 16 часов, была остужена до rt, и сконцентрирована in vacuo. Осадок был очищен хроматографией на силикагельной колонне (DCM/MeOH (v/v) = 200/4) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде желтоватого твердого вещества (43 мг; 62%).

MS (ESI, pos. ion) m/z: 488.0 [M+1]⁺; HPLC: 98%;

¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.53 (d, J=6.4 Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.58-7.42 (m, 8H), 6.65 (s, 1H), 4.56-4.51 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 1H), 0.78-0.74 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Пример 4 (S)-3-(1-((6-амин-5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиримидин-4-ил)амин)этил)-8-хлор-2-циклопропилизоквинолин-1(2H)-один



Шаг 1) 2-хлор-N-циклопропил-6-метилбензамид

[360] К суспензии 2-хлор-6-метилбензойной кислоты (4,0 г; 23,45 ммоль) в толуоле (30 мл) был добавлен SOCl_2 (8,0 мл; 106,54 ммоль) при rt. Реакция производилась с перемешиванием при 90°C в течение суток, затем была охлаждена до rt и сконцентрирована *in vacuo*. Осадок был разведен DCM (30 мл), и к полученному раствору были добавлены NEt_3 (13,00 мл; 93,79 ммоль) и циклопропанамин (2,95 г; 31,65 ммоль) при 0°C. Полученная смесь перемешивалась в течение суток при rt, затем была резко охлаждена 50 мл насыщенного минерального раствора. Органическая фаза была промыта 100 мл насыщенного гидратогенного раствора NaHCO_3 и 100 мл насыщенного минерального раствора, высушена над безводным Na_2SO_4 , и сконцентрирована *in vacuo*. Осадок был очищен хроматографией на силикагельной колонне (PE/EtOAc (v/v) = 1/1) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде белого твердого вещества (4,5 г; 90%).

^1H NMR (600 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 7.16-7.15 (m, 2H), 7.06-7.05 (m, 1H), 5.93 (br. s, 1H), 2.90-2.87 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 0.87-0.84 (m, 2H), 0.64-0.61 (m, 2H).

Шаг 2 (S)-2-((терт-бутоксикарбонил)амин)пропановая кислота

[361] К взвеси (S)-2-аминопропионовой кислоты (10,00 г; 112,24 ммоль) в H_2O (56 мл) был добавлен NaOH (6,73 г; 168,36 ммоль) при 0°C, затем через воронку было добавлено 56 мл THF и $(\text{Boc})_2\text{O}$ (31,85 г; 145,91 ммоль). Полученная смесь перемешивалась при rt в течение 17 часов, затем была промыта водой (100 мл $\times 2$). Гидратогенный слой был окислен до pH=1 гидратогенным раствором 4 М HCl и экстрагирован посредством EtOAc (100 мл $\times 4$). Комбинированная органическая фаза была промыта насыщенным минеральным раствором (100 мл), высушена над обезвоженным Na_2SO_4 , и сконцентрирована *in vacuo* для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде бесцветного масла, которое было использовано на следующем шаге без дополнительной очистки (21,2 г; 100%).

^1H NMR (600 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 9.95 (br. s, 1H), 5.19-5.18 (d, $J=5.5$ Гц, 1H), 4.32-4.31 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.41-1.39 (d, $J=7.8$ Гц, 3H).

Шаг 3) (S)-терт-бутил (1-(метокси(метил)амин)-1-оксопропан-2-ил)карбамат

[362] К смеси (S)-2-((терт-бутоксикарбонил)амин)пропановой кислоты (22,00 г; 116,27 ммоль), N,O-диметилгидроксиамин гидрохлорид (12,35 г; 127,90 ммоль) и HOAT (18,99 г; 139,53 ммоль) в DCM (232 мл) был добавлен NEt_3 (64,8 мл; 465,09 ммоль) при 0°C, затем частями был добавлен EDCI (26,75 г; 139,53 ммоль) при -10°C. Полученная после добавления смесь перемешивалась в течение 1 часа при -10°C, затем перемешивалась при rt в течение 2 дней, и была резко охлаждена 200 мл H_2O . Органическая фаза была промыта 200 мл насыщенного гидратогенного раствора NaHCO_3 и 200 мл насыщенного минерального раствора, высушена над безводным Na_2SO_4 , и сконцентрирована *in vacuo*. Осадок был очищен хроматографией на силикагельной колонне (PE/EtOAc (v/v) = 4/1)

для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде белого твердого вещества (7,4 г; 86%).

MS (ESI, pos. ion) m/z : 177.0 $[M-C_4H_8+H]^+$, 133.0 $[M-Boc+H]^+$;

¹H NMR (600 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 5.24 (d, $J=5.4$ Гц, 1H), 4.68 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.31-1.30 (d, $J=6.6$ Гц, 3H).

Шаг 4) (S)-3-(1-аминэтил)-8-хлор-2-циклопропилизоквинолин-1(2H)-один

[363] К раствору 2-хлор-N-циклопропил-6-метилбензамид (1,50 г; 7,15 ммоль) в THF (10 мл) был покапельно в течение 30 минут добавлен n-BuLi (2,5 М; 7,15 мл; 17,87 ммоль) при -30°C в атмосфере N₂, после чего полученный темно-желтый раствор перемешивался при этой температуре в течение 30 минут и был непосредственно использован на следующем шаге.

К раствору (S)-терт-бутил (1-(метокси(метил)амин)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (2,49 г; 10,73 ммоль) в THF (15 мл) в течение 30 минут покапельно добавлялся i-PrMgCl в THF (2 М; 10,99 мл; 21,97 ммоль) при -30°C в атмосфере N₂. Реакция происходила при перемешивании в течение последующих 30 минут при -30°C, затем была покапельно добавлена в упомянутую выше систему при -30°C. Полученный раствор перемешивался в течение 3 часов при -15°C, был резко охлажден 40 мл H₂O, и добавлено 60 мл of EtOAc и 60 мл насыщенного гидратогенного раствора NH₄Cl. Гидратогенный слой был экстрагирован посредством EtOAc (100 мл $\times$ 2), затем комбинированные органические фазы были промыты 100 мл насыщенного гидратогенного раствора NH₄Cl и 100 мл насыщенного минерального раствора, сконцентрированы in vacuo для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде желтоватого масла, которое было использовано в следующем шаге без дополнительной очистки.

К раствору полученного выше желтоватого масла в 15 мл MeOH было добавлено 15 мл концентрированной HCl при rt. Реакция производилась с перемешиванием при 95°C в течение суток, затем была охлаждена до rt и сконцентрирована in vacuo. Осадок был экстрагирован с помощью PE/EtOAc (50 мл/25 мл). Ощелачивание гидратогенного слоя было доведено до pH=8,5 порошком NaHCO₃, затем была произведена экстракция посредством DCM (100 мл $\times$ 3). Комбинированные органические фазы были промыты насыщенным минеральным раствором (100 мл) и сконцентрированы in vacuo. Осадок был очищен хроматографией на силикагелевой колонне (DCM/MeOH (v/v) = 20/1) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде желтоватого твердого вещества (1,67 г; 89%).

MS (ESI, pos. ion) m/z : 263.0 $[M+H]^+$;

¹H NMR (600 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.53-7.50 (t, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.48-7.46 (dd, $J=7.8$, 1.0 Гц, 1H), 7.38-7.37 (dd, $J=7.8$, 1.2 Гц, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.61-4.57 (q, $J=6.6$ Гц, 1H), 2.97 (m, 1H), 1.31-1.30 (d, $J=6.6$ Гц, 3H), 1.18-1.16 (m, 2H), 0.78-0.75 (m, 1H), 0.65-0.62 (m, 1H).

Шаг 5) (S)-3-(1-((6-амин-5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиримидин-4-ил)амин)этил)-8-хлор-2-циклопропилизоквинолин-1(2H)-один

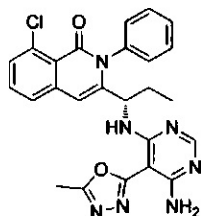
[364] Смесь (S)-3-(1-аминэтил)-8-хлор-2-циклопропил изоквинолин-1(2H)-один (39 мг; 0,148 ммоль), 6-хлор-5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиримидин-4-амин (30 мг; 0,142 ммоль) и DIPEA (55 мг; 0,42 ммоль) в n-BuOH (1 мл) была нагрета до 130°C и дополнительно перемешивалась последующие 24 часа, затем была охлаждена до rt и сконцентрирована in vacuo. Осадок был очищен хроматографией на силикагелевой колонне (DCM/MeOH (v/v) = 100/1) для получения соединения, указанного в заголовке

шага, в виде желтоватого твердого вещества (35 мг; 56%).

MS (ESI, pos. ion) m/z : 438.0 $[M+H]^+$; HPLC: 98%;

1H NMR (400 МГц, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.41 (d, $J=4.4$ Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.48-7.40 (m, 3H), 7.28 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.95 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.22 (m, 4H).

Пример 5 (S)-3-(1-((6-амин-5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиримидин-4-ил)амин)пропил)-8-хлор-2-фенилизоквинолин-1(2H)-один

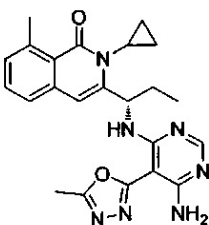


[365] Смесь (S)-3-(1-аминпропил)-8-хлор-2-фенилизоквинолин-1(2H)-один (46 мг; 0,14 ммоль), 6-хлор-5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиримидин-4-амин (30 мг; 0,14 ммоль) и DIPEA (55 мг; 0,42 ммоль) в *n*-BuOH (1,5 мл) нагревалась до 125°C в течение 16 часов, была остужена до rt, и сконцентрирована *in vacuo*. Осадок был очищен хроматографией на силикагельной колонне (DCM/MeOH (v/v) = 50/1) для получения полуфабриката, который затем был дополнительно очищен подготовительным TLC для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде бледно-желтого твердого вещества (39 мг; 56%).

MS (ESI, pos. ion) m/z : 488.0 $[M+H]^+$; HPLC: 97%;

1H NMR (400 МГц, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.35 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.55-7.24 (m, 8H), 6.62 (s, 1H), 4.52 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.82 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 0.74 (m, 3H).

Пример 6 (S)-3-(1-((6-амин-5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиримидин-4-ил)амин)пропил)-2-циклопропил-8-метилизоквинолин-1(2H)-один



Шаг 1) N-циклопропил-2,6-диметилбензамид

[366] К суспензии 2,6-диметилбензойной кислоты (4,0 г; 26,64 ммоль) в толуоле (30 мл) было добавлено $SOCl_2$ (8,0 мл; 106,54 ммоль) при rt. Реакция производилась с перемешиванием при 90°C в течение суток, затем была охлаждена до rt и сконцентрирована *in vacuo*. Осадок был разведен DCM (30 мл), и к полученному раствору были по капельно добавлены NEt_3 (14,85 мл; 106,54 ммоль) и циклопропанамин (2,03 мл; 29,30 ммоль) при 0°C. Полученная смесь перемешивалась в течение 2 часов при rt, затем была резко охлаждена 50 мл насыщенного минерального раствора.

Отсепарированная органическая фаза была промыта 100 мл насыщенного гидратогенного раствора $NaHCO_3$ и 100 мл насыщенного минерального раствора, высушена над безводным Na_2SO_4 , и сконцентрирована *in vacuo*. Осадок был очищен хроматографией на силикагельной колонне (PE/EtOAc (v/v) = 4/1) для получения

соединения, указанного в заголовке шага, в виде грязно-белого твердого вещества (4,0 г; 80%).

^1H NMR (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 7.14-7.10 (dd, $J=7.6$, 7.6 Гц, 1H), 6.99-6.97 (d, $J=7.6$ Гц, 2H), 5.81 (br. s, 1H), 3.92-2.86 (m, 1H), 2.28 (s, 6H), 0.88-0.84 (m, 2H), 0.60-0.56 (m, 2H).

Шаг 2) (S)-3-(1-аминпропил)-2-циклопропил-8-метилизоквинолин-1(2H)-дин

[367] К раствору N-циклопропил-2,6-диметилбензамид (2,00 г; 10,57 ммоль) в THF (20 мл) в течение 30 минут покапельно был добавлен n-BuLi (10.57 мл; 26.42 ммоль) при -30°C в атмосфере N_2 , после чего полученный темно-желтый раствор перемешивался при этой температуре в течение 30 минут и был непосредственно использован на следующем шаге.

К раствору (S)-терт-бутил (1-(метокси(метил)амин)-1-оксобутан-2-ил)карбамат (3.90 г; 15.85 ммоль) в THF (20 мл) в течение 30 минут покапельно был добавлен i-PrMgBr (1M; 17,44 мл; 17,44 ммоль) при -30°C в атмосфере N_2 . Реакция происходила при

перемешивании в течение последующих 30 минут при -30°C , затем была покапельно добавлена в упомянутую выше систему при -30°C . Полученный раствор перемешивался в течение 3 часов при -15°C , был резко охлажден 50 мл H_2O , экстрагирован посредством EtOAc (100 мл $\times 2$), и комбинированные органические фазы были промыты 100 мл насыщенного гидратогенного раствора NH_4Cl и 100 мл насыщенного минерального раствора, сконцентрированы in vacuo с получением желтоватого масла, использованного в следующем шаге без дополнительной очистки.

К раствору полученного выше желтоватого масла в 20 мл MeOH было добавлено 20 мл концентрированной HCl при rt. Полученная смесь перемешивалась при 80°C в течение 1 часа, затем была охлаждена до rt и сконцентрирована in vacuo. Осадок был экстрагирован с помощью PE/EtOAc (50 мл/25 мл). Ощелачивание гидратогенного слоя было доведено до $\text{pH}=8,5$ порошком NaHCO_3 , затем была произведена экстракция посредством DCM (100 мл $\times 3$). Комбинированные органические фазы были промыты насыщенным минеральным раствором (100 мл) и сконцентрированы in vacuo. Осадок был очищен хроматографией на силикагельной колонне (DCM/MeOH (v/v) = 10/1) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде желтоватого масла (1,7 г; 62%).

MS (ESI, pos. ion) m/z : 257.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H NMR (600 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 7.40-7.37 (dd, $J=7.8$, 7.2 Гц, 1H), 7.25-7.23 (d, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.14-7.13 (d, $J=7.2$ Гц, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.55-4.53 (dd, $J=7.2$, 5.4 Гц, 1H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.33-1.22 (m, 3H), 0.99 (t, $J=7.4$ Гц, 3H), 0.85-0.76 (m, 2H).

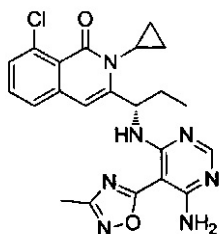
Шаг 3) (S)-3-(1-((6-амин-5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиримидин-4-ил)амин)пропил)-2-циклопропил-8-метилизоквинолин-1(2H)-дин

[368] Смесь (S)-3-(1-аминпропил)-2-циклопропил-8-метилизоквинолин-1(2H)-дин (38 мг; 0,148 ммоль), 6-хлор-5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиримидин-4-амин (30 мг; 0,142 ммоль) и DIPEA (55 мг; 0,42 ммоль) в n-BuOH (1.5 мл) была нагрета до 130°C и затем перемешивалась в течение последующих 16 часов, затем была охлаждена до rt, и сконцентрирована in vacuo. Осадок был очищен хроматографией на силикагельной колонне (DCM/MeOH (v/v) = 50/1) для получения полуфабриката, который затем был дополнительно очищен подготовительным TLC для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде бледно-желтого твердого вещества (39 мг; 63,6%).

MS (ESI, pos. ion) m/z : 432.0 $[M+H]^+$; HPLC: 94%;

^1H NMR (400 МГц, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.47 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.39-7.14 (m, 3H), 6.38 (s, 1H), 5.84 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.22 (m, 4H), 1.04 (m, 3H).

Пример 7 (S)-3-(1-((6-амин-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)амин)пропил)-8-хлор-2-циклопропилизоквинолин-1(2H)-один



Шаг 1) 2-хлор-N-циклопропил-6-метилбензамид

[369] К суспензии 2-хлор-6-метилбензойной кислоты (4,0 г; 23,45 ммоль) в толуоле (30 мл) был добавлен SOCl_2 (8,0 мл; 106,54 ммоль) при rt. Реакция производилась с перемешиванием при 90°C в течение суток, затем была охлаждена до rt и сконцентрирована *in vacuo*. Осадок был разведен DCM (30 мл), и к полученному раствору были по капельно добавлены NEt_3 (13,00 мл; 93,79 ммоль) и циклопропанамин (1,80 мл; 25,79 ммоль) при 0°C. Полученная смесь перемешивалась в течение суток при rt, затем была резко охлаждена 50 мл насыщенного минерального раствора. Органическая фаза была промыта 100 мл насыщенного гидратогенного раствора NaHCO_3 и 100 мл насыщенного минерального раствора, высушена над безводным Na_2SO_4 , и сконцентрирована *in vacuo*. Осадок был очищен хроматографией на силикагельной колонне (PE/EtOAc (v/v) = 1/1) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде белого твердого вещества (4,5 г; 90%).

^1H NMR (600 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 7.16-7.15 (m, 2H), 7.06-7.05 (m, 1H), 5.93 (br. s, 1H), 2.90-2.87 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 0.87-0.84 (m, 2H), 0.64-0.61 (m, 2H).

Шаг 2) (S)-3-(1-аминпропил)-8-хлор-2-циклопропилизоквинолин-1(2H)-один

[370] К раствору 2-хлор-N-циклопропил-6-метилбензамид (2,00 г; 9,54 ммоль) в THF (20 мл) был по капельно в течение 30 минут добавлен *n*-BuLi (10,50 мл; 25,75 ммоль) при -30°C в атмосфере N_2 , затем полученный темно-желтый раствор перемешивался при этой температуре в течение 30 минут, после чего был непосредственно использован для следующего шага.

К раствору (S)-tert-бутил (1-(метокси(метил)амин)-1-оксобутан-2-ил)карбамат (3.99 г; 16.22 ммоль) в THF (20 мл) был по капельно в течение 30 минут добавлен *i*-PrMgBr (2M; 9,54 мл; 19,08 ммоль) при -30°C в атмосфере N_2 . Реакция происходила при перемешивании в течение последующих 30 минут при -30°C, затем была по капельно добавлена в упомянутую выше систему при -30°C. Полученный раствор перемешивался в течение 3 часов при -15°C, был резко охлажден 50 мл H_2O , и экстрагирован посредством EtOAc (100 мл $\times$ 2). Комбинированные органические фазы были промыты 100 мл насыщенного гидратогенного раствора NH_4Cl и 100 мл насыщенного минерального раствора, и сконцентрированы *in vacuo* для получения желтоватого масла, использованного без дополнительной очистки на следующем шаге.

К раствору полученного выше желтоватого масла в 20 мл MeOH было добавлено

20 мл концентрированной HCl при rt. Полученная смесь перемешивалась при 80°C в течение 1 часа, затем была охлаждена до rt и сконцентрирована *in vacuo*. Осадок был экстрагирован с помощью PE/EtOAc (50 мл/25 мл). Ощелачивание гидратогенного слоя было доведено до pH=8,5 порошком NaHCO₃, затем была произведена экстракция

посредством DCM (100 мл ×3). Комбинированные органические фазы были промыты насыщенным минеральным раствором (100 мл) и сконцентрированы *in vacuo*. Осадок был очищен хроматографией на силикагельной колонне (DCM/MeOH (v/v) = 20/1) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде желтоватого масла (2,5 г; 95%).

MS (ESI, pos. ion) m/z: 277.0 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 7.38-7.35 (m, 2H), 7.29-7.27 (dd, 6.8, 2.4 Гц, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.56-4.53 (dd, J=7.2, 5.2 Гц, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.34-1.29 (m, 1H), 1.28-1.23 (m, 2H), 1.02-0.96 (t, J=7.6 Гц, 3H), 0.86-0.80 (m, 2H).

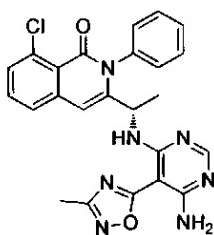
Шаг 3) (S)-3-(1-((6-амин-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)амин)пропил)-8-хлор-2-циклопропилизоквинолин-1(2H)-один

[371] Смесь (S)-3-(1-аминпропил)-8-хлор-2-циклопропил изоквинолин-1(2H)-один (47 мг; 0,17 ммоль), 6-хлор-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиримидин-4-амин (30 мг; 0,14 ммоль) и DIPEA (55 мг; 0,42 ммоль) в n-BuOH (1 мл) была нагрета до 130°C и затем перемешивалась в течение 24 часов, после чего была охлаждена до rt, и сконцентрирована *in vacuo*. Осадок был очищен хроматографией на силикагельной колонне (DCM/MeOH (v/v) = 100/1) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде желтоватого твердого вещества (46 мг; 72%).

MS (ESI, pos. ion) m/z: 452.0 [M+H]⁺; HPLC: 96%;

¹H NMR (600 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 8.59-8.58 (d, J=5.4 Гц, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.22-7.21 (dd, J=6.6, 2.4 Гц, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.00-5.97 (td, J=7.8, 4.8 Гц, 1H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.51-1.47 (m, 1H), 1.42-1.37 (m, 1H), 1.33-1.28 (m, 1H), 1.12-1.09 (t, J=7.8 Гц, 3H), 0.90-0.86 (m, 1H).

Пример 8 (S)-3-(1-((6-амин-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)амин)этил)-8-хлор-2-фенилизоквинолин-1(2H)-один



Шаг 1) 2-хлор-6-метил-N-фенилбензамид

[372] К раствору 2-хлор-6-метилбензойной кислоты (6,00 г; 35,17 ммоль) в толуоле (40 мл) был добавлен SOCl₂ (10,21 мл; 140,69 ммоль) при rt. Полученная смесь перемешивалась при 110°C в течение 5 часов, затем была охлаждена до rt и сконцентрирована *in vacuo*. Осадок был разведен DCM (50 мл), и к полученному раствору были добавлены NEt₃ (14,71 мл; 105,51 ммоль) и затем анилин (2,95 г; 31,65 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивался в течение суток при rt, был промыт 200 мл H₂O, 200 мл насыщенного гидратогенного раствора NaHCO₃ и 200 мл насыщенного минерального раствора. Отсепарированная органическая фаза была сконцентрирована

in vacuo. Осадок был очищен хроматографией на силикагельной колонне (PE/EtOAc (v/v) = 4/1) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде белого твердого вещества (7,4 г; 86%).

MS (ESI, pos. ion) m/z: 246.0 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 7.63-7.61 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.45 (br. s, 1H), 7.39-7.35 (t, J=8.0 Гц, 2H), 7.25-7.13 (m, 4H), 2.42 (s, 3H).

Шаг 2) (S)-3-(1-аминэтил)-8-хлор-2-фенилизоквинолин-1(2H)-один

[373] К раствору 2-хлор-6-метил-N-фенилбензамид (2.00 г; 8.14 ммоль) в THF (15 мл) был добавлен по капельно в течение 30 минут n-BuLi (8,14 мл; 20,35 ммоль) при -30°C в атмосфере N₂, затем полученный темно-желтый раствор перемешивался в течение 30 минут при этой температуре, и был использован для следующего шага.

К раствору (S)-терт-бутил (1-(метокси(метил)амин)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (2,84 г; 12,21 ммоль) в THF (20 мл) был добавлен по капельно в течение 30 минут i-PrMgCl (2 M; 6,72 мл; 13,43 ммоль) при -30°C в атмосфере N₂. Реакция происходила при перемешивании в течение последующих 30 минут при -30°C, затем была по капельно добавлена в упомянутую выше систему при -30°C. Полученный раствор перемешивался в течение 3 часов при -15°C, был резко охлажден 40 мл H₂O, и добавлено 100 мл EtOAc и 100 мл насыщенного гидратогенного раствора NH₄Cl. Гидратогенный раствор был экстрагирован посредством EtOAc (100 мл × 2). Комбинированные органические фазы были промыты 100 мл насыщенного гидратогенного раствора NH₄Cl и 100 мл насыщенного минерального раствора, и сконцентрированы in vacuo для получения желтоватого масла, использованного без дополнительной очистки на следующем шаге.

К раствору полученного выше желтоватого масла в 15 мл MeOH было добавлено 15 мл концентрированной HCl при rt. Полученный раствор перемешивался в течение 14 часов при 95°C, был охлажден до rt, и сконцентрирован in vacuo для удаления органического растворителя. Осадок был экстрагирован с помощью PE/EtOAc (50 мл/25 мл). Ощелачивание гидратогенного слоя порошком NaHCO₃ было повышено до

pH=8,5; затем была произведена экстракция посредством DCM (100 мл × 3).

Комбинированные органические фазы были промыты 100 мл насыщенного минерального раствора, и сконцентрированы in vacuo, осадок был очищен хроматографией на силикагельной колонне (DCM/MeOH (v/v) = 10/1) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде желтоватого твердого вещества (2,0 г; 78,6%).

MS (ESI, pos. ion) m/z: 299.0 [M+H]⁺;

¹H NMR (600 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 7.54-7.41 (m, 6H), 7.27-7.26 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 3.72-3.69 (q, J=6.6 Гц, 1H), 1.25-1.24 (d, J=66 Гц, 3H).

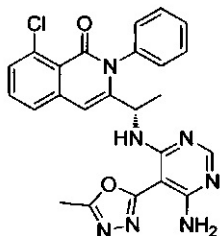
Шаг 3) (S)-3-(1-((6-амин-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)амин)этил)-8-хлор-2-фенилизоквинолин-1(2H)-один

[374] Смесь (S)-3-(1-аминэтил)-8-хлор-2-фенилизоквинолин-1(2H)-один (42 мг; 0,13 ммоль), 6-хлор-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиримидин-4-амин (25 мг; 0,12 ммоль) и DIPEA (46 мг; 0,35 ммоль) в n-BuOH (1 мл) нагревалась до 125°C в течение 7 часов, была остужена до rt, и сконцентрирована in vacuo. Осадок был очищен хроматографией на силикагельной колонне (DCM/MeOH (v/v) = 50/1) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде грязно-белого твердого вещества (17 мг; 30%).

MS (ESI, pos. ion) m/z: 474.0 [M+H]⁺; HPLC: 98%;

^1H NMR (600 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 8.29-8.28 (d, $J=5.4$ Гц, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.54-7.43 (m, 6H), 7.38-7.36 (dd, $J=7.2, 1.2$ Гц, 1H), 7.34-7.33 (d, $J=7.2$ Гц, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.00-4.98 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.47 (d, $J=6.8$ Гц, 3H).

Пример 9 (S)-3-(1-((6-амин-5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиримидин-4-ил)амин)этил)-8-хлор-2-фенилизоквинолин-1(2H)-один

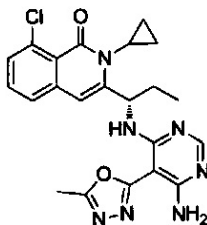


[375] К суспензии (S)-3-(1-аминэтил)-8-хлор-2-фенилизоквинолин-1(2H)-один (50 мг; 0,16 ммоль) и 6-хлор-5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиримидин-4-амин (45 мг; 0,21 ммоль) в *n*-BuOH (5 мл) был добавлен DIPEA (45 мг; 0,35 ммоль). Реагирующая смесь нагревалась при дистилляции в течение 16 часов и контролировалась посредством TLC (PE/EtOAc, *v/v*, 1/2). Затем реагирующая смесь была остужена до комнатной температуры и сконцентрирована *in vacuo*. Осадок был очищен хроматографией на силикагельной колонне (PE/EtOAc (*v/v*) = 1/2) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде белого твердого вещества (65 мг; 86%).

MS (ESI, pos, ion): 474.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC: 99,3%;

^1H NMR (600 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 8.88 (d, $J=6.6$ Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.60-7.11 (m, 7H), 6.56 (s, 1H), 6.45 (s, 2H), 5.03 (dd, $J=13.4, 6.7$ Гц, 1H), 4.14 (q, $J=7.1$ Гц, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.49 (d, $J=6.8$ Гц, 3H).

Пример 10 (S)-3-(1-((6-амин-5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиримидин-4-ил)амин)пропил)-8-хлор-2-циклопропилизоквинолин-1(2H)-один



[376] К суспензии (S)-3-(1-аминпропил)-8-хлор-2-циклопропилизоквинолин-1(2H)-один (80 мг; 0,29 ммоль) и 6-хлор-5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиримидин-4-амин (60 мг; 0,28 ммоль) в *n*-BuOH (5 мл) был добавлен DIPEA (90 мг; 0,58 ммоль).

Реагирующая смесь нагревалась при дистилляции в течение 24 часов и контролировалась посредством TLC (PE/EtOAc, *v/v*, 1/2). Затем реагирующая смесь была остужена до комнатной температуры и сконцентрирована *in vacuo*. Осадок был очищен хроматографией на силикагельной колонне (PE/EtOAc (*v/v*) = 1/2) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде белого твердого вещества (51 мг; 39%).

MS (ESI, pos, ion): 452.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC: 96,8%;

^1H NMR (600 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 8.83 (d, $J=7.0$ Гц, 1H), 8.13 (d, $J=11.5$ Гц, 1H), 7.37 (dd, $J=6.8, 3.6$ Гц, 2H), 7.22 (dd, $J=5.9, 3.2$ Гц, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.14 (s, 2H), 6.01 (td, $J=8.5, 4.1$ Гц, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.69 (d, $J=10.6$ Гц, 3H), 1.87 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.45 (m, 1H),

1.32 (m, 1H), 1.13 (t, J=7.4 Гц, 3H). 0.91(m,2H).

Пример 11 (S)-3-(1-((6-амин-5-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиримидин-4-ил)амин)этил)-8-хлор-2-циклопропилизоквинолин-1(2H)-один

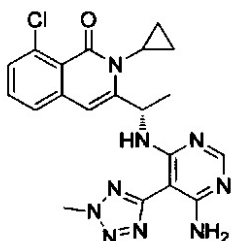


[377] К суспензии (S)-3-(1-аминэтил)-8-хлор-2-циклопропилизоквинолин-1(2H)-один (80 мг; 0,30 ммоль) и 6-хлор-5-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиримидин-4-амин (60 мг; 0,28 ммоль) в n-BuOH (5 мл) был добавлен DIPEA (90 мг; 0,58 ммоль). Реагирующая смесь нагревалась при дистилляции в течение 24 часов и контролировалась посредством TLC (PE/EtOAc, v/v, 1/2). Затем реагирующая смесь была остужена до комнатной температуры и сконцентрирована in vacuo. Осадок был очищен хроматографией на силикагельной колонне (PE/EtOAc (v/v) = 1/2) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде белого твердого вещества (42 мг; 35%).

MS (ESI, pos, ion): 438.1 [M+H]⁺; HPLC: 96,3%;

¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 8.35 (d, J=6.5 Гц, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.51-7.33 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.20-6.07 (m, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.65 (m, 3H), 1.44 (m, 2H), 0.91 (m 2H).

Пример 12 (S)-3-(1-((6-амин-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)пиримидин-4-ил)амин)этил)-8-хлор-2-циклопропилизоквинолин-1(2H)-один



Шаг 1) 5-йод-2-метил-2H-тетразол

[378] К смеси 2-метил-2H-тетразол-5-амин (15.0 г; 153 ммоль), CH₂I₂ (62 мл; 765 ммоль) и CuI (29,0 г; 153 ммоль) в THF (160 мл) был добавлен изопентилловый нитрит (62 мл; 549 ммоль). Реагирующая смесь была нагрета для дистилляции и перемешивалась в течение 1 часа, затем была остужена до rt и сконцентрирована in vacuo. Осадок был растворен с помощью EtOAc (150 мл). Отсепарированная органическая фаза была промыта гидроокисью аммония (20 мл; 25% водный раствор) и насыщенным минеральным раствором (10 мл), высушена над безводным Na₂SO₄ и сконцентрирована in vacuo. Осадок был очищен хроматографией на силикагельной колонне (PE/EtOAc (v/v) = 20/1) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде белого твердого вещества (21,2 г; 76%).

MS (ESI, pos. ion.) m/z: 211.0 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 4.42 (s, 3H).

Шаг 2) 2-метил-5-(трибутилстаннил)-2H-тетразол

[379] К раствору 5-йод-2-метил-2H-тетразол (3.0 г; 14.3 ммоль) в безводном THF (70

мл) при -78°C был добавлен по капле $n\text{-BuLi}$ (2,5 М в гексане, 7,15 мл; 17,9 ммоль) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивалась в течение 30 минут при -78°C , затем по капле был добавлен трибутилтинхлорид (4,3 мл; 15,7 ммоль). Реакция происходила при перемешивании в течение последующих 30 минут при -78°C , затем была нагрета до комнатной температуры и перемешивалась в течение последующих 2 часов. Смесь была резко охлаждена добавлением 5% гидратогенным раствором NH_4Cl (30 мл) и экстрагирована посредством EtOAc (30 мл $\times$ 3). Отсепарированная органическая фаза была промыта водой (2 мл) и насыщенным минеральным раствором (2 мл), высушена над обезвоженным Na_2SNO_2 , и сконцентрирована *in vacuo*. Осадок был очищен хроматографией на силикагельной колонне (PE/EtOAc (v/v) = 20/1) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде бесцветной жидкости (3,6 г; 68%).

MS (ESI, pos. ion.) m/z: 375.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Шаг 3) 4,6-диметокси-5-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)пиримидин

[380] Смесь 2-метил-5-(трибутилстаннил)-2Н-тетразол (1,85 г; 4,96 ммоль), 5-бром-4,6-диметоксипиримидин (543 мг; 2,48 ммоль) и 1,1'-бис(дифенил- фосфин)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметан комплекс (204 мг; 0,25 ммоль) в безводном DMF (10 мл) была нагрета до 120°C и перемешивалась в течение 24 часов в атмосфере N_2 , после чего была охлаждена до комнатной температуры. Реагирующая смесь была сконцентрирована *in vacuo*. Осадок был очищен хроматографией на силикагельной колонне (PE/EtOAc (v/v) = 10/1) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде белого твердого вещества (300 мг; 55%).

MS (ESI, pos. ion.) m/z: 223.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H NMR (600 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 8.55 (s, 1H), 4.45 (s, 3H), 4.00 (s, 6H).

Шаг 4) 5-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)пиримидин-4,6-диол

[381] К раствору 4,6-диметокси-5-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)пиримидин (65 мг; 0,29 ммоль) в уксусной кислоте (1 мл) была добавлена концентрированная соляная кислота (12 М, 1 мл). Реагирующая смесь дистиллировалась в течение 4 часов, затем была остужена до комнатной температуры. Фильтрат был сконцентрирован *in vacuo* для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде белого твердого вещества (53 мг; 95%).

MS (ESI, pos. ion.) m/z: 195.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Шаг 5) 4,6-дихлор-5-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)пиримидин

[382] К раствору 5-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)пиримидин-4,6-диол (53 мг; 0,27 ммоль) в POCl_3 (2 мл) был добавлен DMF (0,3 мл), реагирующая смесь была нагрета до дистилляции и перемешивалась в течение последующих 5 часов, затем была сконцентрирована *in vacuo* для удаления избытка POCl_3 . К осадку было добавлено 2 г ледяной воды и полученная смесь была экстрагирована посредством EtOAc (5 мл $\times$ 3). Комбинированные органические фазы были промыты H_2O (1 мл), высушены над обезвоженным Na_2SO_4 , и сконцентрированы *in vacuo* для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде коричневого сиропа (57 мг; 91%), который был использован в следующем шаге без дополнительной обработки.

MS (ESI, pos. ion.) m/z: 231.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Шаг 6) 6-хлор-5-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)пиримидин-4-амин

[383] Раствор 4,6-дихлор-5-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)пиримидин (65 мг; 0,28 ммоль)

в THF (3 мл) стравливался в течение суток через газообразный NH_3 при помешивании. Смесь была сконцентрирована *in vacuo* и осадок растворен в EtOAc (5 мл). Полученная смесь была промыта H_2O (1 мл) и насыщенным минеральным раствором (1 мл), и отсепарированная органическая фаза была высушена над обезвоженным Na_2SO_4 , и сконцентрирована *in vacuo*. Осадок был очищен хроматографией на силикагелевой колонне (PE/EtOAc (v/v) = 2/1) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде белого твердого вещества (34 мг; 56%).

MS (ESI, pos. ion.) m/z: 212.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H NMR (600 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 8.40 (s, 1H), 4.51 (s, 3H).

Шаг 7) (S)-3-(1-((6-амин-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)пиримидин-4-ил)амин)этил)-8-хлор-2-циклопропилизоквинолин-1(2H)-один

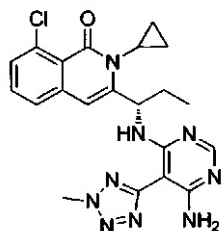
[384] К раствору 6-хлор-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)пиримидин-4-амин (60 мг; 0,284 ммоль) и (S)-3-(1-аминэтил)-8-хлор-2-циклопропилизоквинолин-1(2H)-один (78,3 мг; 0,298 ммоль) в 5 мл n-BuOH был добавлен DIPEA (0.2 мл; 0,568 ммоль). Полученная смесь перемешивалась при 120°C в течение 36 часов, затем была охлаждена до rt и сконцентрирована *in vacuo*. Осадок был растворен в EtOAc (20 мл), и полученная смесь была промыта водой (15 мл) и насыщенным минеральным раствором (15 мл).

Отсепарированная органическая фаза была высушена над обезвоженным Na_2SO_4 , и сконцентрирована *in vacuo*. Осадок был очищен хроматографией на силикагелевой колонне (PE/EtOAc (v/v) = 3/1) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде грязно-белого твердого вещества (66 мг; 53%).

MS (ESI, pos. ion) m/z: 438.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H NMR (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 8.57 (d, J=6.8 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.23 (dd, J=6.5, 2.6 Гц, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.22-6.12 (m, 1H), 4.50 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.06-2.97 (m, 1H), 1.68 (d, J=6.8 Гц, 3H), 1.51-1.39 (m, 2H), 0.97-0.89 (m, 2H).

Пример 13 (S)-3-(1-((6-амин-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)пиримидин-4-ил)амин)пропил)-8-хлор-2-циклопропилизоквинолин-1(2H)-один



[385] К суспензии 6-хлор-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)пиримидин-4-амин (60 мг; 0,284 ммоль) и (S)-3-(1-аминпропил)-8-хлор-2-циклопропилизоквинолин-1(2H)-один (82,5 мг; 0,298 ммоль) в 5 мл n-BuOH был добавлен DIPEA (0,2 мл; 0,568 ммоль).

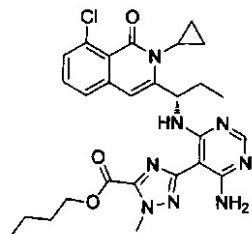
Полученная смесь перемешивалась при 120°C в течение 36 часов, затем была охлаждена до rt и сконцентрирована *in vacuo*. Осадок был растворен в EtOAc (20 мл), и полученная смесь была промыта водой (15 мл) и насыщенным минеральным раствором (15 мл).

Органическая фаза была высушена над обезвоженным Na_2SO_4 , и сконцентрирована *in vacuo*. Осадок был очищен хроматографией на силикагелевой колонне (DCM/MeOH (v/v) = 20/1) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде грязно-белого твердого вещества (32 мг; 24,9%).

MS (ESI, pos. ion.) m/z: 452.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H NMR (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 8.66 (d, $J=7.3$ Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.43-7.32 (m, 2H), 7.20 (dd, $J=6.8, 2.2$ Гц, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.05 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 4.52 (s, 3H), 3.65-3.42 (m, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.07 (s, 2H), 1.42 (dd, $J=13.2, 7.1$ Гц, 2H), 1.15 (t, $J=1.4$ Гц, 2H), 0.90 (t, $J=6.7$ Гц, 3H).

Пример 14 (S)-бутил 3-(4-амин-6-((1-(8-хлор-2-циклопропил-1-оксо-1,2-дигидроизоквинолин-3-ил)пропил)амин)пиримидин-5-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилат



Шаг 1) этил 3-(4,6-дихлорпиримидин-5-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилат [386] К раствору этил 3-(4,6-диметокси-пиримидин-5-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилат (500 мг; 1,70 ммоль) в толуоле (25 мл) были добавлены POCl_3 (2 мл; 17,0 ммоль) и DMF (4 мл). Полученная смесь перемешивалась при 120°C в течение 48 часов, затем была охлаждена до комнатной температуры и сконцентрирована *in vacuo*. Осадок был очищен хроматографией на силикагельной колонне (PE/EtOAc (v/v) = 10/1) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде бледно-желтого твердого вещества (375 мг; 73%).

MS (ESI, pos, ion): 303.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Шаг 2) этил 3-(4-амин-6-хлорпиримидин-5-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилат

[387] Раствор этил 3-(4,6-дихлорпиримидин-5-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилат (375 мг; 1,24 ммоль) в осушенном THF (20 мл) струился через газообразный NH_3 и перемешивался при комнатной температуре в течение 5 часов.

Реакция контролировалась посредством TLC (DCM). Смесь была профильтрована, фильтрат промыт EtOAc (10 мл). Фильтрат был сконцентрирован *in vacuo* для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде белого твердого вещества (320 мг; 91,2%).

MS (ESI, pos, ion): 283.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H NMR (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 8.35 (s, 1H), 4.53 (q, $J=7.1$ Гц, 2H), 4.36 (s, 3H), 1.69 (s, 2H), 1.49 (t, $J=7.1$ Гц, 3H).

Шаг 3) (S)-бутил 3-(4-амин-6-((1-(8-хлор-2-циклопропил-1-оксо-1,2-дигидроизоквинолин-3-ил)пропил)амин)пиримидин-5-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилат

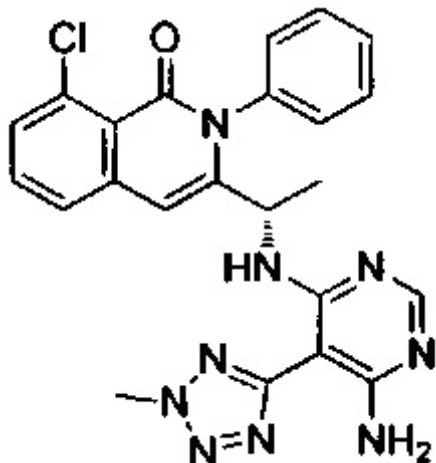
[388] К суспензии этил 3-(4-амин-6-хлорпиримидин-5-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилат (60 мг; 0,212 ммоль) и (S)-3-(1-аминпропил)-8-хлор-2-циклопропилизоквинолин-1(2H)-один (61,4 мг; 0,222 ммоль) в 5 мл n-BuOH был добавлен DIPEA (0.2 мл; 0,424 ммоль). Смесь перемешивалась при 160°C в герметичной колбе в течение 24 часов, затем была сконцентрирована *in vacuo*, и осадок был разведен в EtOAc (15 мл). Полученная смесь была промыта водой (15 мл) и насыщенным минеральным раствором (15 мл). После чего отсепарированная органическая фаза была очищена хроматографией на силикагельной колонне (PE/EtOAc (v/v) = 3/1) для получения

соединения, указанного в заголовке шага, в виде белого твердого вещества (34 мг; 29%).

MS (ESI, pos. ion.) m/z: 551.2 $[M+H]^+$; HPLC: 95,6%;

^1H NMR (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 9.32 (d, $J=6.8$ Гц, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.35 (q, $J=7.3$ Гц, 2H), 7.20 (dd, $J=7.0, 2.1$ Гц, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.01 (m, 1H), 4.47-4.40 (m, 2H), 4.36 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 2.13-2.00 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.77 (dd, $J=14.7, 6.8$ Гц, 3H), 1.63 (m, 1H), 1.53-1.38 (m, 3H), 1.38-1.32 (m, 1H), 1.14 (t, $J=7.4$ Гц, 3H), 0.95 (t, $J=7.4$ Гц, 3H), 0.93-0.84 (m, 1H).

Пример 15 (S)-3-(1-((6-амин-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)пиримидин-4-ил)амин)этил)-8-хлор-2-фенилизоквинолин-1(2H)-один

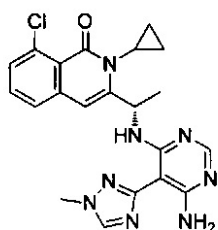


[389] К суспензии 6-хлор-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)пиримидин-4-амин (30 мг; 0,142 ммоль) и (S)-3-(1-аминэтил)-8-хлор-2-фенилизоквинолин-1(2H)-один (44 мг; 0,149 ммоль) в *n*-BuOH (3 мл) был добавлен DIPEA (37 мг; 0,284 ммоль). Полученная смесь нагревалась при дистилляции в течение 42 часов и контролировалась посредством TLC (PE/EtOAc, v/v, 1/3). Смесь была остужена до комнатной температуры и сконцентрирована *in vacuo*. Осадок был разведен EtOAc (15 мл), промыт водой (15 мл) и насыщенным минеральным раствором (10 мл). Органическая фаза была высушена над обезвоженным Na_2SO_4 , и сконцентрирована *in vacuo*. Осадок был очищен подготовительным TLC (PE/EtOAc (v/v) = 1/4) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде бледно-желтого твердого вещества (35 мг; 52,1%).

MS (ESI, pos, ion): 474.1 $[M+H]^+$; HPLC: 91,4%;

^1H NMR (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 8.79 (d, $J=6.8$ Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.56-7.32 (m, 8H), 6.58 (s, 1H), 5.11 (d, $J=6.9$ Гц, 1H), 4.52 (s, 3H), 1.53 (d, $J=6.8$ Гц, 3H).

Пример 16 (S)-3-(1-((6-амин-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиримидин-4-ил)амин)этил)-8-хлор-2-циклопропилизоквинолин-1(2H)-один



[390] К суспензии 6-хлор-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиримидин-4-амин (31

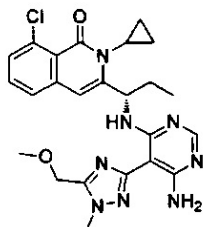
мг; 0,147 ммоль) и (S)-3-(1-аминэтил)-8-хлор-2-циклопропилизоквинолин-1(2H)-один (41 мг; 0,155 ммоль) в n-BuOH (3 мл) был добавлен DIPEA (38 мг; 0,294 ммоль).

Полученная смесь нагревалась при дистилляции в течение 20 часов. Реакция контролировалась посредством TLC (CH₂Cl₂/MeOH, v/v, 25/1). Смесь была остужена до комнатной температуры и сконцентрирована *in vacuo*. Осадок был растворен в EtOAc (15 мл), и полученная смесь была промыта водой (15 мл) и насыщенным минеральным раствором (10 мл). Отсепарированная органическая фаза была высушена над обезвоженным Na₂SO₄, и сконцентрирована *in vacuo*. Осадок был очищен хроматографией на силикагелевой колонне (DCM/MeOH (v/v) = 200/3) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде бледно-желтого твердого вещества (32 мг; 51,4%).

MS (ESI, pos, ion): 437.2 [M+H]⁺; HPLC: 94,9%;

¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 9.59 (d, J=6.9 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.25 (dd, J=6.5, 2.5 Гц, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.20-6.09 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.98 (dt, J=6.8, 5.7 Гц, 1H), 1.68 (d, J=6.7 Гц, 3H), 1.34-1.30 (m, 2H), 0.96-0.86 (m, 2H).

Пример 17 (S)-3-(1-((6-амин-5-(5-(метоксиметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиримидин-4-ил)амин)пропил)-8-хлор-2-циклопропилизоквинолин-1(2H)-один

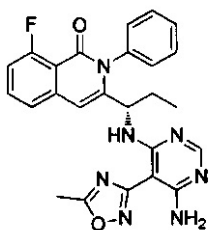


[391] К суспензии 6-хлор-5-(5-(метоксиметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиримидин-4-амин (25 мг; 0,098 ммоль) and (S)-3-(1-аминпропил)-8-хлор-2-циклопропилизоквинолин-1(2H)-один (40 мг; 0,145 ммоль) в n-BuOH (3 мл) был добавлен DIPEA (25 мг; 0,196 ммоль). Полученная смесь нагревалась при дистилляции в течение 16 часов. Реакция контролировалась посредством TLC (CH₂Cl₂/MeOH, v/v, 25/1). Смесь была остужена до комнатной температуры и сконцентрирована *in vacuo*. Осадок был растворен в EtOAc (15 мл), и полученная смесь была промыта водой (15 мл) и насыщенным минеральным раствором (10 мл). Отсепарированная органическая фаза была высушена над обезвоженным Na₂SO₄, и сконцентрирована *in vacuo*. Осадок был очищен подготовительным TLC (CH₂Cl₂/MeOH (v/v) = 25/1) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде бледно-желтого твердого вещества (19 мг; 39,1%).

MS (ESI, pos, ion): 495.2 [M+H]⁺; HPLC: 93,7%;

¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 9.26 (d, J=6.6 Гц, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.42-7.32 (m, 2H), 7.20 (dd, J=6.7, 2.3 Гц, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.99 (td, J=7.5, 4.5 Гц, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.09-2.95 (m, 1H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.65-1.56 (m, 1H), 1.36-1.32 (m, 2H), 1.13 (t, J=7.3 Гц, 3H), 0.90-0.82 (m, 2H).

Пример 18 (S)-3-(1-((6-амин-5-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиримидин-4-ил)амин)пропил)-8-фтор-2-фенилизоквинолин-1(2H)-один



Шаг 1) 2-фтор-6-метил-N-фенилбензамид

[392] К суспензии 2-фтор-6-метилбензойной кислоты (7,7 г; 50,0 ммоль) в толуоле (50 мл) было добавлено SOCl_2 (23,8 г; 200 ммоль), затем смесь была нагрета до дистилляции и перемешивалась в течение последующих 12 часов. Реагирующая смесь была сконцентрирована *in vacuo*, и осадок был растворен в обезвоженном THF (30 мл), затем покапельно был добавлен раствор анилина (4,7 г; 50 ммоль) и Et_3N (15,2 г; 150 ммоль) в обезвоженном THF (30 мл) при 0°C в атмосфере N_2 . После этого смесь была подогрета до *rt* и перемешивалась в течение последующих 5 часов. Затем смесь была профильтрована, фильтрат сконцентрирован *in vacuo* для получения коричневого твердого вещества, которое было промыто этиловым эфиром (10 мл $\times 3$) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде белого твердого вещества (10,7 г; 93%).

MS (ESI, pos. ion) m/z : 230.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H NMR (600 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 7.65 (d, $J=7.9$ Гц, 2H), 7.59 (br. s, 1H), 7.40 (t, $J=7.8$ Гц, 2H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.19 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 7.07 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 6.99 (t, $J=8.9$ Гц, 1H), 2.49 (s, 3H).

Шаг 2) (S)-3-(1-аминпропил)-8-фтор-2-фенилизоквинолин-1(2H)-один

[393] К перемешиваемому раствору 2-фтор-6-метил-N-фенилбензамид (2,3 г; 10,0 ммоль) в обезвоженном THF (40 мл) был покапельно в течение 10 минут добавлен раствор *n*-бутиллития в THF (25 ммоль; 2,5 М) при -30°C в атмосфере азота. Затем полученная смесь перемешивалась в течение 30 минут при -30°C , этот раствор был использован в следующем шаге.

К перемешиваемому раствору (S)-терт-бутил (1-(метокси(метил)амин)-1-оксобутан-2-ил)карбамат (3,7 г; 15 ммоль) в обезвоженном THF (40 мл) был покапельно в течение 10 минут добавлен раствор изопропилмагниевого хлорида в THF (16,5 ммоль; 2,0 М) при -30°C в атмосфере азота. Смесь перемешивалась в течение 30 минут при -30°C , затем покапельно был добавлен полученный выше раствор. Затем полученный раствор перемешивался в течение 4 часов при -15°C , после чего был резко охлажден водой (20 мл) и оттитрован до $\text{pH}=1-3$ концентрированной HCl . Смесь была сконцентрирована *in vacuo* и осадок растворен в MeOH (40 мл) и концентрированной HCl (20 мл).

Полученная смесь нагревалась для дистилляции в течение 2 часов, затем сконцентрирована *in vacuo* для удаления основной части MeOH , и экстрагирована посредством этилацетата (100 мл). Основность гидратогенного слоя была доведена до $\text{pH}=7-8$ посредством насыщенного гидратогенного раствора NaHCO_3 , а затем экстрагирована посредством этилацетата (100 мл $\times 3$). Комбинированные органические фазы были высушены над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрированы *in vacuo* для получения осадка, который был очищен хроматографией на силикагельной колонне (этилацетат) для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (2,32 г; 78%).

MS (ESI, pos. ion) m/z : 297.2 $[M+H]^+$;

1H NMR (600 МГц, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.70 (td, $J=8.0, 4.9$ Гц, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.50 (d, $J=7.4$ Гц, 1H), 7.47 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.36 (dd, $J=7.2, 1.6$ Гц, 1H), 7.31 (dd, $J=5.4, 4.2$ Гц, 1H), 7.17 (dd, $J=11.5, 8.1$ Гц, 1H), 6.87 (d, $J=1.6$ Гц, 1H), 3.16 (dd, $J=7.6, 4.8$ Гц, 1H), 1.81 (br. s, 2H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.30 (tt, $J=14.7, 7.3$ Гц, 1H), 0.65 (t, $J=7.3$ Гц, 3H);

^{13}C NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ (ppm): 163.0, 161.3, 159.82, 159.79, 151.5, 140.3, 138.4, 134.4, 134.3, 130.2, 129.8, 129.6, 129.4, 128.8, 122.6, 122.5, 113.53, 113.47, 113.0, 112.9, 101.59, 101.58, 53.3, 30.5, 11.2.

Шаг 3) (S)-3-(1-((6-амин-5-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиримидин-4-ил)амин)пропил)-8-фтор-2-фенилизоквинолин-1(2H)-один

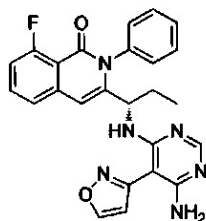
[394] Смесь 6-хлор-5-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиримидин-4-амин (23.0 мг; 0,11 ммоль), (S)-3-(1-аминпропил)-8-фтор-2-фенилизоквинолин-1(2H)-один (39,0 мг; 0,13 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (42.6 мг; 0,33 ммоль) в n-бутанол (2.0 мл) нагревалась до 150°C в герметичной колбе в течение 12 часов, затем была сконцентрирована *in vacuo*, и осадок был очищен хроматографией на силикагельной колонне (PE/EtOAc (v/v) = 1/2) для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (47 мг; 91%).

MS (ESI, pos. ion) m/z : 472.2 $[M+H]^+$; HPLC: 99,61%;

1H NMR (600 МГц, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.32 (d, $J=6.3$ Гц, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (br. s, 1H), 7.62 (d, $J=7.3$ Гц, 1H), 7.57-7.50 (m, 3H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.21 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.05 (dd, $J=11.2, 8,1$ Гц, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.56 (br. s, 1H), 4.85-4.79 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.85 (ddt, $J=14.7, 11.4, 7.4$ Гц, 1H), 1.67 (dq, $J=22.3, 7.4$ Гц, 1H), 0.87 (t, $J=7.4$ Гц, 3H);

^{13}C NMR (151 МГц, $CDCl_3$) δ (ppm): 174.3, 166.0, 163.6, 161.8, 161.3, 160.83, 160.79, 159.7, 158.5, 147.1, 139.7, 137.5, 133.33, 133.25, 129.43, 129.36, 129.1, 128.7, 121.7, 121.6, 114.4, 114.3, 113.1, 112.0, 101.63, 101.60, 82.6, 53.3, 28.3, 12.4, 10.7.

Пример 19 (S)-3-(1-((6-амин-5-(изоксазол-3-ил)пиримидин-4-ил)амин)пропил)-8-фтор-2-фенилизоквинолин-1(2H)-один



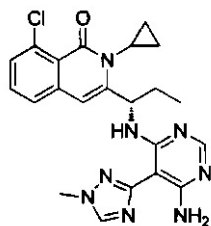
[395] Смесь 6-хлор-5-(изоксазол-3-ил)пиримидин-4-амин (49,1 мг; 0,25 ммоль), (S)-3-(1-аминпропил)-8-фтор-2-фенилизоквинолин-1(2H)-один (88,9 мг; 0,30 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (96,9 мг; 0,75 ммоль) в n-бутаноле (2.0 мл) нагревалась до 150°C в герметичной колбе на протяжении 36 часов. После завершения реагирующая смесь была сконцентрирована *in vacuo*, и осадок был очищен хроматографией на силикагельной колонне (EtOAc) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде белого твердого вещества (15 мг; 13%).

MS (ESI, pos. ion) m/z : 457.2 $[M+H]^+$; HPLC: 96,41%;

1H NMR (600 МГц, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.60 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.60-7.43 (m, 5H), 7.31 (d, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.24 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.06 (dd, $J=11.1, 8.2$ Гц, 1H), 6.85 (d, $J=1.1$ Гц, 1H), 6.48 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 5.58 (br. s, 2H), 4.77 (dd, $J=11.5, 7.7$ Гц, 1H), 1.87-1.79 (m,

1H), 1.62 (dq, J=22.3, 7.3 Гц, 1H), 0.83 (t, J=7.3 Гц, 3H).

Пример 20 (S)-3-(1-((6-амин-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиримидин-4-ил)амин)пропил)-8-хлор-2-циклопропилизоквинолин-1(2H)-один

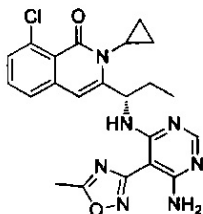


[396] К суспензии (S)-3-(1-аминпропил)-8-хлор-2-циклопропилизоквинолин -1(2H)-один (55.4 мг; 0,2 ммоль) и 6-хлор-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиримидин-4-амин (42 мг; 0,2 ммоль) в n-BuOH (2 мл) было добавлено DIPEA (51,7 мг; 0,4 ммоль). Реагирующая смесь была нагрета до дистилляции и перемешивалась в течение последующих 24 часов, затем была охлаждена до комнатной температуры и сконцентрирована in vacuo. Осадок был растворен в EtOAc (10 мл), и полученная смесь была промыта водой (10 мл) и насыщенным минеральным раствором (10 мл). Отсепарированная органическая фаза была высушена над Na₂SO₄, и сконцентрирована in vacuo. Осадок был очищен хроматографией на силикагельной колонне (CH₂Cl₂/MeOH (v/v) = 100/2) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде белого твердого вещества (26,7 мг; 29,6%).

MS (ESI, neg. ion) m/z: 451.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 8.17 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.20 (dd, J=6.8, 2.2 Гц, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.99 (td, J=7.7, 4.1 Гц, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.02 (ddd, J=11.0, 7.1, 4.2 Гц, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.33 (m, 2H), 1.13 (t, J=7.4 Гц, 3H), 0.93 (m, 2H).

Пример 21 (S)-3-(1-((6-амин-5-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиримидин-4-ил)амин)пропил)-8-хлор-2-циклопропилизоквинолин-1(2H)-один



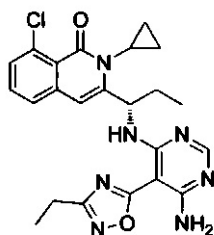
[397] К суспензии (S)-3-(1-аминпропил)-8-хлор-2-циклопропилизоквинолин-1(2H)-один (55.4 мг; 0,2 ммоль) и 6-хлор-5-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиримидин-4-амин (42,3 мг; 0,2 ммоль) в n-BuOH (2 мл) было добавлено DIPEA (51,7 мг; 0,4 ммоль). Смесь была подвергнута дистилляции в течение суток, затем остужена до комнатной температуры и сконцентрирована in vacuo. Осадок был растворен в EtOAc (10 мл), и полученная смесь была промыта водой (10 мл ×2) и насыщенным минеральным раствором (10 мл). Отсепарированная органическая фаза была высушена над Na₂SO₄, и сконцентрирована in vacuo. Осадок был очищен хроматографией на силикагельной колонне (CH₂Cl₂/MeOH (v/v) = 80/1) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде бледно-желтого твердого вещества (43 мг; 47,6%).

MS (ESI, neg. ion) m/z: 452.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 8.42 (d, J=6.8 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.23 (dd, J=6.3, 2.9 Гц, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.00 (td, J=7.9, 4.2 Гц, 1H), 3.02 (ddd, J=11.0, 7.2, 4.1 Гц,

1H), 2.75 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.13 (t, J=7.4 Гц, 3H).

Пример 22 (S)-3-(1-((6-амин-5-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)амин)пропил)-8-хлор-2-циклопропилизоквинолин-1(2H)-один



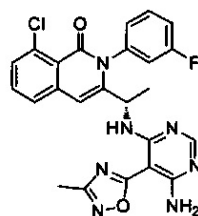
[398] К суспензии (S)-3-(1-аминпропил)-8-хлор-2-циклопропилизоквинолин-1(2H)-один (70 мг; 0,252 ммоль) и 6-хлор-5-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил) пиримидин-4-амин (55 мг; 0,243 ммоль) в n-BuOH (4 мл) было добавлено DIPEA (75 мг; 0,580 ммоль).

Полученная смесь нагревалась до дистилляции в течение 12 часов. Реакция контролировалась посредством TLC (PE/EtOAc, v/v, 1/1). После завершения реакции смесь была остужена до комнатной температуры и сконцентрирована in vacuo. Осадок был очищен хроматографией на силикагельной колонне (PE/EtOAc (v/v) = 2/1) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде белого твердого вещества (62 мг; 55%).

MS (ESI, neg. ion) m/z: 466.2 [M+H]⁺; HPLC: 98,9%;

¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 8.71 (d, J=5.6 Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.05-6.00 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.90 (q, J=7.4 Гц, 2H), 2.06 (s, 2H), 1.85-1.81 (m, 1H), 1.51-1.48 (m, 1H), 1.42 (t, J=7.4 Гц, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.13 (t, J=7.1 Гц, 3H), 0.96-0.88 (m, 2H).

Пример 23 (S)-3-(1-((6-амин-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)амин)этил)-8-хлор-2-(3-фторфенил)изоквинолин-1(2H)-один



Шаг 1) 2-хлор-N-(3-фторфенил)-6-метилбензамид

[399] К суспензии 2-хлор-6-метилбензойной кислоты (2,0 г; 11,72 ммоль) в толуоле (20 мл) было добавлено SOCl₂ (3,4 мл; 46,90 ммоль) при rt. Реагирующая смесь была нагрета для дистилляции и перемешивалась в течение 6 часов, затем была остужена до rt и сконцентрирована in vacuo. Осадок был разведен в DCM (20 мл), и к полученному раствору были по капельно добавлены триэтиламин (3,4 мл; 24,66 ммоль) и 3-фторанилин (1,3 г; 11,74 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивалась при rt в течение суток, затем была промыта насыщенным гидратогенным раствором NaHCO₃ (25 мл) и насыщенным минеральным раствором (20 мл). Отсепарированная органическая фаза была высушена над обезвоженным Na₂SO₄, и сконцентрирована in vacuo. Осадок был очищен хроматографией на силикагельной колонне (PE/EtOAc (v/v) = 10/1) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде белого твердого вещества (2,55 г; 82,3%).

^1H NMR (400 МГц, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.79 (s, 1H), 7.69 (dt, $J=11.6, 2.2$ Гц, 1H), 7.44 (ddd, $J=7.5, 4.5, 2.9$ Гц, 1H), 7.41-7.35 (m, 3H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.00-6.93 (m, 1H), 2.32 (s, 3H).

Шаг 2) (S)-3-(1-аминэтил)-8-хлор-2-(3-фторфенил)изоквинолин-1(2H)-один

[400] К раствору 2-хлор-N-(3-фторфенил)-6-метилбензамид (2.5 г; 9.48 ммоль) в THF (30 мл) было покапельно добавлено 2,4 М n-BuLi в гексане (9,88 мл; 23,70 ммоль) при -30°C в атмосфере N_2 . Реагирующая темно-оранжевая смесь перемешивалась при этой температуре на протяжении 30 минут. К раствору (S)-tert-бутил (1-(метокси(метил)амин)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (3.3 г; 14.22 ммоль) в THF (30 мл) было добавлено покапельно 2 М i-PrMgCl в THF (7,11 мл; 14,22 ммоль) при -30°C в атмосфере N_2 .

Полученная смесь перемешивалась в течение последующих 30 минут при -30°C . Это раствор был покапельно добавлен к предыдущей реагирующей смеси при -30°C .

Полученная смесь была доведена до -15°C и перемешивалась в течение последующих 4 часов, затем была резко охлаждена H_2O (20 мл). Смесь была окислена до $\text{pH}=1-2$

посредством концентрированной HCl при 0°C и сконцентрирована in vacuo. Осадок был разведен MeOH (50 мл), после чего был добавлен гидратогенный раствор концентрированной HCl (30 мл). Полученная смесь дистиллировалась в течение 1,5

часов, затем была остужена до rt и сконцентрирована in vacuo. Осадок был разведен H_2O (40 мл), затем смесь была нейтрализована до $\text{pH}=7-8$ посредством твердого Na_2CO_3

и экстрактирована посредством EtOAc (100 мл $\times 2$). Комбинированная органическая фаза была промыта насыщенным минеральным раствором (100 мл), высушена над Na_2SO_4 , и сконцентрирована in vacuo. Осадок был очищен хроматографией на

силикагельной колонне (DCM/MeOH (v/v) = 100/1) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде оранжево-желтого твердого вещества (2,5 г; 64,2%).

MS (ESI, pos. ion) m/z: 317.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Шаг 3) (S)-3-(1-((6-амин-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)амин)этил)-8-хлор-2-(3-фторфенил)изоквинолин-1(2H)-один

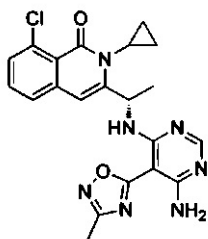
[401] К суспензии 6-хлор-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиримидин-4-амин (50 мг; 0,236 ммоль) и (8)-3-(1-аминэтил)-8-хлор-2-(3-фторфенил)изоквинолин-1(2H)-один (85 мг; 0,268 ммоль) было добавлено DIPEA (61 мг; 0,473 ммоль). Реагирующая смесь была нагрета для дистилляции и перемешивалась в течение последующих 4 часов. Реакция контролировалась посредством TLC (PE/EtOAc, v/v, 1/3). Реагирующая смесь была остужена до rt и сконцентрирована in vacuo. Осадок был растворен DCM (20 мл), и полученная смесь была промыта водой (15 мл) и насыщенным минеральным раствором (10 мл). Отсепарированная органическая фаза была высушена над Na_2SO_4 , и

сконцентрирована in vacuo. Осадок был очищен подготовительным TLC (PE/EtOAc (v/v) = 1/3) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде бледно-желтого твердого вещества (51 мг; 43,9%).

MS (ESI, pos. ion): 492.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC: 96,9%;

^1H NMR (600 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 8.30 (d, $J=5.6$ Гц, 1H), 8.06 (d, $J=11.9$ Гц, 1H), 7.57-7.44 (m, 3H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.19-7.08 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.07-4.91 (m, 1H), 2.5.1 (d, $J=1.5$ Гц, 3H), 1.49 (dd, $J=6.7, 5.4$ Гц, 3H).

Пример 24 (S)-3-(1-((6-амин-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)амин)этил)-8-хлор-2-циклопропилизоквинолин-1(2H)-один



Шаг 1) 4,6-дихлорпиримидин-5-карбонил хлорид

[402] К раствору 4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегид (10 г; 56,50 ммоль) в тетрахлориде углерода (100 мл) были добавлены сульфурилхлорид (11,44 г; 84,75 ммоль) и 2,2-азобис(2-метилпропионитрил) (0,464 г; 2,83 ммоль). Полученная смесь перемешивалась при 80°C в течение 4,5 часов, затем была охлаждена до комнатной температуры и профильтрована. Фильтрат был сконцентрирован *in vacuo* и осадок был высушен под сниженным давлением для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде желтого коллоида (12,22 г; выход: 100%).

Шаг 2) 4,6-дихлорпиримидин-5-карбоксамид

[403] Раствор 4,6-дихлорпиримидин-5-карбонил хлорид (36 г; 170 ммоль) в THF (200 мл) в атмосфере газообразного NH₃ перемешивался при rt. Реакция контролировалась TLC вплоть до исчезновения упомянутого вещества. Реагирующая смесь была сконцентрирована *in vacuo* и осадок поделен между EtOAc (300 мл) и H₂O (100 мл). Гидратогенная фаза была экстрагирована посредством EtOAc (100 мл × 2). Комбинированная органическая фаза была промыта насыщенным минеральным раствором (100 мл), высушена над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрирована *in vacuo* для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде желтого твердого вещества (27,2 г; выход: 83,2%).

MS (ESI, pos. ion) m/z: 191.9 [M+H]⁺;

¹H NMR (600 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 8.85 (s, 1H), 6.23 (br. s, 1H), 5.96 (br. s, 1H).

Шаг 3) 4,6-диметоксипиримидин-5-карбоксамид

[404] К раствору 4,6-дихлорпиримидин-5-карбоксамид (24,6 г; 128 ммоль) в метаноле (200 мл) был добавлен раствор метилата натрия (15,2 г; 282 ммоль) в MeOH (100 мл). Полученная смесь перемешивалась при rt в течение 4,5 часов и была сконцентрирована *in vacuo*. Осадок был очищен хроматографией на силикагельной колонне (EtOAc/MeOH (v/v) = 25/1)) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде бледно-желтого твердого вещества (18,3 г; выход: 71,1%).

MS (ESI, pos. ion) m/z: 184.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (600 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 8.47 (s, 1H), 6.30 (br. s, 1H), 5.98 (br. s, 1H), 4.07 (s, 6H).

Шаг 4) N-(1-(диметиламин)этилиден)-4,6-диметоксипиримидин-5-карбоксамид

[405] Смесь 4,6-диметоксипиримидин-5-карбоксамид (5,0 г; 27,3 ммоль) и 1,1-диметокси-N,N-диметилэтанамин (15 мл) была нагрета до 110°C и перемешивалась в течение 1 часа. Реакция контролировалась посредством TLC (DCM). После завершения реакции реагирующая смесь была сконцентрирована *in vacuo* для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде желто-коричневого твердого вещества (6,89 г; 100%), которое без дополнительной очистки использовалось в следующем шаге.

Шаг 5) 5-(4,6-диметоксипиримидин-5-ил)-3-метид-1,2,4-оксадиазол

[406] К раствору N-(1-(диметиламин)этилиден)-4,6-диметоксипиримидин-5-

карбоксамид (6,89 г; 27,31 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) был добавлен раствор хлоргидрата гидроксилamina (2,0 г; 28,7 ммоль) и гидратогенный раствор 5 М NaOH (6 мл), а затем H₂O (14 мл) и AcOH (50 мл). Смесь была доведена до 110°C и перемешивалась в течение 1 часа, затем была охлаждена до rt и разведена H₂O (150 мл).

Полученная смесь была экстрагирована посредством EtOAc (150 мл ×3). Комбинированные органические фазы были промыты насыщенным минеральным раствором (100 мл), высушены над обезвоженным Na₂SO₄, и сконцентрированы *in vacuo*. Осадок был очищен хроматографией на силикагельной колонне (PE/EtOAc (v/v) = 10/1) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде грязно-белого твердого вещества (5,14 г; выход 84,7% для двух шагов).

MS (ESI, pos. ion) m/z: 223.1 [M+H]⁺.

Шаг 6) 5-(4,6-дихлорпиримидин-5-ил)-3-метил-1,2,4-оксадиазол

[407] К суспензии 5-(4,6-диметокси-пиримидин-5-ил)-3-метил-1,2,4-оксадиазол (5.14 г; 23.1 ммоль) в обезвоженном толуоле (100 мл) было добавлено POCl₃ (21 мл; 231 ммоль) и DMF (10 мл). Реагирующая смесь была нагрета для дистилляции и перемешивалась в течение последующих 24 часов. Супернатант был отсепарирован и сконцентрирован *in vacuo* для получения части полуфабриката в виде желтого масла. Темно-коричневый осадок был взвешен в H₂O (150 мл), и результирующая смесь была экстрагирована посредством EtOAc (150 мл). Комбинированная органическая фаза была промыта насыщенным минеральным раствором (50 мл) и сконцентрирована *in vacuo*. Две части полуфабриката были объединены и очищены хроматографией на силикагельной колонне (PE/EtOAc (v/v) = 40/1) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде белого порошка (4,76 г; выход 89,1%).

MS (ESI, pos, ion): 231.0 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 8.98 (s, 1H), 2.60 (s, 3H);

¹³C NMR (101 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 168.70 (s), 168.16 (s), 161.87 (s), 159.61 (s), 120.81 (s), 11.68 (s).

Шаг 7) 6-хлор-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиримидин-4-амин

[408] Раствор 5-(4,6-дихлорпиримидин-5-ил)-3-метил-1,2,4-оксадиазол (4.76 г; 20.6 ммоль) в THF (100 мл) в атмосфере газообразного NH₃ перемешивался при rt в течение 1 часа. Реакция контролировалась посредством TLC (PE/EtOAc, v/v, 4/1). Смесь была профильтрована, фильтрат промыт EtOAc (20 мл). Фильтрат был сконцентрирован *in vacuo* для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде белого твердого вещества, напоминающего хлопок (4,22 г; выход: 96,8%).

MS (ESI, pos, ion): 212.0 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 8.81 (br. s, 1H), 8.43 (s, 1H), 6.16 (br. s, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.63 (s, 1H).

Шаг 8) (S)-3-(1-((6-амин-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)амин)этил)-8-хлор-2-циклопропилизоквинолин-1(2H)-один

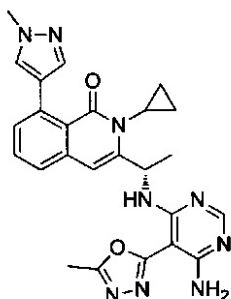
[409] Смесь (S)-3-(1-аминэтил)-8-хлор-2-циклопропилизоквинолин-1(2H)-один (30 мг; 0,114 ммоль), 6-хлор-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиримидин-4-амин (24 мг; 0,114 ммоль) и DIPEA (29 мг; 0,228 ммоль) в n-BuOH (1 мл) была нагрета до 125°C и перемешивалась в течение последующих 4 часов, затем была охлаждена до rt, и сконцентрирована *in vacuo*. Осадок был очищен хроматографией на силикагельной

колонне (DCM/MeOH (v/v) = 100/1) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде грязно-белого твердого вещества (24 мг; 48%).

MS (ESI, Pos. ion.), m/z: 438.0 [M+H]⁺; HPLC: 99%;

¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 8.45 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.38 (m, 3H), 6.40 (s, 1H), 6.08 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.64-1.63 (d, J=4.0 Гц, 3H), 1.39 (m, 2H), 1.31 (m, 1H), 0.88 (m, 1H).

Пример 25 (S)-3-(1-((6-амин-5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиримидин-4-ил)амин)этил)-2-циклопропил-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)изоквинолин-1(2H)-один

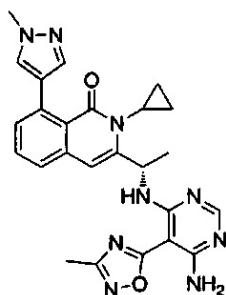


[410] К раствору (S)-3-(1-((6-амин-5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиримидин-4-ил)амин)этил)-8-хлор-2-циклопропилизоквинолин-1(2H)-один (51 мг; 0,1165 ммоль) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (48 мг; 0,230 ммоль) в DMAC/H₂O (0.6 мл/0.3 мл) были добавлены Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (22 мг; 0,0264 ммоль) и Na₂CO₃ (38 мг; 0,3585 ммоль) при rt. Реагирующая смесь была трехкратно дегазирована посредством N₂ и подвергнута нагреванию до 120°C в течение 100 минут. Раствор черного цвета был охлажден до rt, затем был добавлен EtOAc (60 мл). Отсепарированный органический слой был промыт H₂O (20 мл x2), высушен над обезвоженным Na₂SO₄, и сконцентрирован in vacuo. Осадок был очищен хроматографией на силикагельной колонне (DCM/MeOH (v/v) = 50/1) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде желтого твердого вещества (29,6 мг; 52,6%).

MS (ESI, pos. ion) m/z: 483.9 [M+H]⁺;

¹H NMR (600 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.44 (d, J=7.0 Гц, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.55 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.26 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.26 (br s, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.06-5.98 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.64 (d, J=6.7 Гц, 3H), 1.38 (d, J=9.4 Гц, 1H), 1.24-1.17 (m, 2H), 0.91-0.87 (m, 1H), 0.84-0.80 (m, 1H).

Пример 26 (S)-3-(1-((6-амин-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)амин)этил)-2-циклопропил-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)изоквинолин-1(2H)-один



Шаг 1) (S)-терт-бутил (1-(8-хлор-2-циклопропил-1-оксо-1,2-дигидроизоквинолин-3-

ил)этил)карбамат

[411] К раствору (S)-3-(1-аминэтил)-8-хлор-2-циклопропилизоквинолин-1(2H)-один (1,00 г; 3,81 ммоль) и углекислого натрия (806,7 мг; 50,29 ммоль) в THF (6 мл) и воде (6 мл) был покапельно добавлен ди-tert-бутил дикарбонат (1,1 мл) при rt, реагирующая смесь перемешивалась при rt в течение 2,5 часов, затем была разведена H₂O (20 мл) и EtOAc (25 мл). Отсепарированная органическая фаза была промыта гидратогенным раствором HCl (1M, 12 мл), и насыщенным минеральным раствором (25 мл), высушена над обезвоженным Na₂SO₄, и сконцентрирована in vacuo для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде желтоватого твердого вещества (1,69 г), которое было использовано без дополнительной очистки для следующего шага.

MS (ESI, pos. ion) m/z: 362.9 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 7.40-7.39 (d, J=4.4 Гц, 2H), 7.30-7.29 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.55-5.51 (m, 1H), 4.88-4.87 (d, J=6.0 Гц, 1H), 2.96-2.91 (m, 1H), 1.48-1.47 (d, J=7.2 Гц, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.37-1.30 (m, 2 H), 1.10 (m, 1H), 0.87-0.81 (m, 1H).

Шаг 2) (S)-tert-бутил (1-(2-циклопропил-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-оксо-1,2-дигидроизоквинолин-3-ил)этил)карбамат

[412] Смесь (S)-tert-бутил (1-(8-хлор-2-циклопропил-1-оксо-1,2-дигидроизоквинолин-3-ил)этил)карбамат (1,69 г; 4,66 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (1,46 г; 7,02 ммоль) и карбоната натрия (990 мг; 9,34 ммоль) в воде (7 мл) и N,N-диметилацетамид (7 мл) была нагрета до 120°C и перемешивалась в течение последующих 3,5 часов, затем была охлаждена до rt, и разведена H₂O (60 мл) и EtOAc (60 мл). Отсепарированная органическая фаза была промыта H₂O (60 мл), насыщенным минеральным раствором (60 мл), и сконцентрирована in vacuo. Осадок был очищен хроматографией на силикагельной колонне (PE/EtOAc (v/v) = 1/6) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде желтоватого твердого вещества (1,4 г; 90,3% для двух шагов).

MS (ESI, pos. ion) m/z: 408.9 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 7.60 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51-7.47 (dd, J=7.6, 7.6 Гц, 1H), 7.34-7.32 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.28-7.26 (d, J=8.0 Гц, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.54-5.51 (m, 1H), 4.79-4.77 (d, J=6.4 Гц, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.91-2.85 (m, 1H), 1.48-1.46 (d, J=6.8 Гц, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.28-1.25 (m, 2H), 1.04 (m, 1H), 0.78-0.73 (m, 1H).

Шаг 3) (S)-3-(1-аминэтил)-2-циклопропил-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)изоквинолин-1(2H)-один

[413] К раствору (S)-tert-бутил (1-(2-циклопропил-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-оксо-1,2-дигидроизоквинолин-3-ил)этил)карбамат (1,40 г; 3,43 ммоль) в дихлорметане (4 мл) был добавлен раствор соляной кислоты в EtOAc (3 M, 20 мл), смесь перемешивалась при rt в течение 2 дней, затем сконцентрирована in vacuo. Осадок был разведен в H₂O (30 мл), и полученная смесь была экстрагирована посредством EtOAc (20 мл × 2). Ощелачивание гидратогенного слоя было доведено до pH=8,5 порошком NaHCO₃, и экстрагировано посредством DCM (30 мл × 2). Комбинированные органические фазы были промыты насыщенным минеральным раствором (30 мл), высушены над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрированы in vacuo для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде белого твердого вещества (800 мг; 75,7%).

^1H NMR (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 7.61 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52-7.48 (d, $J=7.6$, 7.6 Гц, 1H), 7.37-7.35 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.27-7.26 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.79 (q, $J=6.4$ Гц, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.93-2.88 (m, 1H), 1.46-1.44 (d, $J=6.5$ Гц, 3H), 1.30-1.22 (m, 2H), 0.80-0.77 (m, 2H).

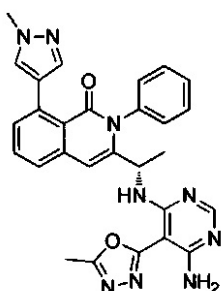
Шаг 4) (S)-3-(1-((6-амин-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)амин)этил)-2-циклопропил-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)изоквинолин-1(2H)-один

[414] К раствору (S)-3-(1-аминэтил)-2-циклопропил-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)изоквинолин-1(2H)-один (40 мг; 0,1297 ммоль) в бутан-1-ол (0,5 мл) и N-этил-N-изопропил-пропан-2-амин (0,1 мл) был добавлен 6-хлор-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиримидин-4-амин (30 мг; 0,14 ммоль) при rt. Реагирующая смесь была доведена до 100°C и перемешивалась в течение последующих 4 часов, затем была охлаждена до rt. К реагирующей смеси была добавлена вода (30 мл), и полученная смесь была экстрагирована посредством DCM (20 мл $\times$ 3). Комбинированные органические слои были высушены над обезвоженным Na_2SO_4 , и сконцентрированы *in vacuo*. Осадок был очищен хроматографией на силикагельной колонне (DCM/MeOH (v/v) = 30/1) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде желтого твердого вещества (46,6 мг; 74%).

MS (ESI, pos. ion) m/z : 483.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H NMR (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 8.45 (d, $J=6.8$ Гц, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (t, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.19-6.09 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.65 (d, $J=6.8$ Гц, 3H), 1.36-1.30 (m, 2H), 0.89-0.81 (m, 2H).

Пример 27 (S)-3-(1-((6-амин-5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиримидин-4-ил)амин)этил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-фенилизоквинолин-1(2H)-один



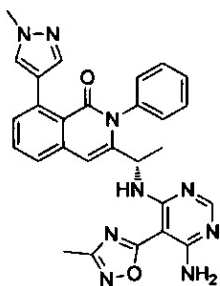
[415] К раствору (S)-3-(1-((6-амин-5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиримидин-4-ил)амин)этил)-8-хлор-2-фенилизоквинолин-1(2H)-один (144 мг; 0,30 ммоль) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (124 мг; 0,60 ммоль) в N,N-диметилацетамид (3 мл) и воде (1 мл) был добавлен карбонат натрия (102 мг; 0,96235 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (47 мг; 0,0564 ммоль) при rt. Реагирующая смесь была трехкратно дегазирована посредством N_2 , затем нагрета до 120°C и перемешивалась в течение последующих 3 часов. К смеси была добавлена H_2O (30 мл), и гидратогенный слой был экстрагирован посредством DCM (20 мл $\times$ 3). Комбинированные органические слои были высушены над обезвоженным Na_2SO_4 , и сконцентрированы *in vacuo*. Осадок был очищен хроматографией на силикагельной колонне (DCM/MeOH (v/v) = 30/1) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде желтого твердого вещества (28 мг; 18%).

MS (ESI, pos. ion) m/z : 520.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H NMR (600 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 8.60 (d, $J=7.0$ Гц, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.57

(s, 1H), 7.54 (t, J=7.7 Гц, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.99-4.95 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.46 (d, J=6.8 Гц, 3H).

Пример 28 (S)-3-(1-((6-амин-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)амин)этил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-фенилизоквинолин-1(2H)-один



Шаг 1) (S)-терт-бутил (1-(8-хлор-1-оксо-2-фенил-1,2-дигидроизоквинолин-3-ил)этил)карбамат

[416] К раствору (S)-3-(1-аминэтил)-8-хлор-2-фенилизоквинолин-1(2H)-один (201 мг; 0,6727 ммоль) в DCM (8 мл) был добавлен N,N-диэтилэтанами́н (0,28 мл; 2,0 ммоль) и ди-терт-бутил бикарбонат (0,23 мл; 1,0 ммоль) при rt. Реагирующая смесь перемешивалась при rt в течение 3,5 часов, затем была добавлена H₂O (20 мл), и гидратогенный слой был экстрагирован посредством DCM (10 мл × 3). Комбинированные органические слои были высушены над обезвоженным Na₂SO₄, и сконцентрированы in vacuo. Осадок был очищен хроматографией на силикагельной колонне (DCM/MeOH (v/v) = 20/1) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде белого твердого вещества (262 мг; 98%).

MS (ESI, pos. ion) m/z: 399.9 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 7.56-7.39 (m, 6H), 7.31-7.26 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.67 (brs, 1H), 4.38 (br s, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.24 (d, J=6.8 Гц, 3H).

Шаг 2) (S)-терт-бутил(1-(8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-оксо-2-фенил-1,2-дигидроизоквинолин-3-ил)этил)карбамат

[417] К раствору (S)-терт-бутил(1-(8-хлор-1-оксо-2-фенил-1,2-дигидроизоквинолин-3-ил)этил)карбамат (270 мг; 0,6769 ммоль) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (283 мг; 1,360 ммоль) в N,N-диметилацетамид (4 мл) и воды (2 мл) был добавлен карбонат натрия (210 мг; 1,98 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (95 мг; 0,114 ммоль; 98,0% по массе) при rt. Реагирующая смесь была трехкратно дегазирована посредством N₂, затем нагрета до 120°C и перемешивалась в течение последующих 2 часов. К смеси была добавлена H₂O (30 мл), и гидратогенный слой был экстрагирован посредством DCM (20 мл × 3). Комбинированные органические слои были высушены над обезвоженным Na₂SO₄, и сконцентрированы in vacuo. Осадок был очищен хроматографией на силикагельной колонне (DCM/MeOH (v/v) = 30/1) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде желтого твердого вещества (285 мг; 95%).

MS (ESI, pos. ion) m/z: 445.9 [M+H]⁺.

Шаг 3) (S)-3-(1-аминэтил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-фенилизоквинолин-1(2H)-один

[418] К смеси (S)-терт-бутил (1-(8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-оксо-2-фенил-1,2-дигидроизоквинолин-3-ил)этил)карбамат (280 мг; 0,63 ммоль) в DCM (1 мл) был добавлен

раствор HCl в EtOAc (3M, 3 мл) при rt. Реагирующая смесь перемешивалась при rt в течение 3 часов, затем к смеси был добавлен насыщенный гидратогенный раствор NaHCO₃ (20 мл), и гидратогенный слой был экстрагирован посредством EtOAc (20 мл × 7). Комбинированные органические слои были высушены над обезвоженным Na₂SO₄,
 5 и сконцентрированы in vacuo. Осадок был очищен хроматографией на силикагельной колонне (DCM/MeOH (v/v) = 20/1) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде желтого твердого вещества (96 мг; 44,3%).

MS (ESI, pos. ion) m/z: 345.0 [M+H]⁺;

10 ¹H NMR (600 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 7.61-7.56 (m, 3H), 7.55-7.41 (m, 5H), 7.32 (dd, J=7.5, 1.2 Гц, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.66 (q, J=6.5 Гц, 1H), 1.27 (d, J=6.5 Гц, 3H).

Шаг 4) (S)-3-(1-((6-амин-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)амин)этил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-фенилизоквинолин-1(2H)-один

15 [419] К раствору (S)-3-(1-аминэтил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-фенилизоквинолин-1(2H)-один (95 мг; 0,276 ммоль) в N-этил-N-изопропил-пропан-2-амин (0,2 мл) и бутан-1-ол (1,5 мл) был добавлен 6-хлор-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиримидин-4-амин (85 мг; 0,402 ммоль) при rt. Смесь была нагрета до 100°C и перемешивалась в течение последующего часа, затем к смеси была добавлена H₂O (30 мл), и гидратогенный слой
 20 был экстрагирован посредством DCM (20 мл × 3). Комбинированные органические слои были высушены над обезвоженным Na₂SO₄, и сконцентрированы in vacuo. Осадок был очищен хроматографией на силикагельной колонне (DCM/MeOH (v/v) = 30/1) для получения соединения, указанного в заголовке шага, в виде белого твердого вещества
 25 (112 мг; 78%).

MS (ESI, pos. ion) m/z: 520.8 [M+H]⁺;

30 ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 8.23 (d, J=6.9 Гц, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 4H), 7.34-7.27 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 5.04-4.93 (m, 1H), 4.72 (br s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.46 (d, J=6.8 Гц, 3H).

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

[420] Система LC/MS/MS, применяемая для анализа, состоит из вакуумного дегазатора серии Agilent 1200, бинарного насоса, автоматического устройства отбора проб луночно-пластинчатого типа, термостатированного отсека колонны, трехполюсного
 35 квадрупольного масс-спектрометра Agilent G6430 с источником электроионизационного распыления (ESI). Количественный анализ выполнялся в режиме MRM. Параметры переходов MRM приведены в таблице А.

Таблица А

MRM	490.2→383.1
Фрагментатор	230 В
CE	55 В
Температура осушающего газа	350 °C
Распыление	40 psi
Расход осушающего газа	10 л/мин

[421] Для анализа использовалась колонна Agilent XDB-C₁₈, 2,1 × 30 мм, 3,5 μМ. Было впрыснуто 5 мкл проб. Условия анализа: мобильная фаза представляла собой 0,1% раствор муравьиной кислоты в воде (А) и 0,1% раствор муравьиной кислоты в метаноле (В). Расход равнялся 0,4 мл/мин. Значения градиента мобильной фазы приведены в таблице В.

Таблица В

Время	Градиент мобильной фазы В
0,5 мин	5%

1,0 мин	95%
2,2 мин	95%
2,3 мин	5%
5,0 мин	останов

[422] В качестве альтернативного оборудования для анализа использовался спектрометр LC/MS/MS серии Agilent 6330, оснащенный бинарными насосами G1312A, автоматическим устройством отбора проб G1367A и УФ детектором G1314C. На

спектрометре LC/MS/MS использовался источник ESI. Анализ проводился в режиме позитивных ионов, как подходящем, и переход MRM для каждого анализа был оптимизирован с помощью стандартного раствора. В процессе анализа использовалась 5 мкМ колонна Carcell MP-C18 100 × 4,6 мм (внутренний диаметр), 5 мкМ (поставщик Phenomenex, город Torrance, Калифорния, США), и Мобильная фаза представляла собой 5 мМ нашатырный спирт; 0,1 % раствор MeOH в воде (А): 5 мМ нашатырный спирт, 0,1 % раствор MeOH в ацетонитриле (В) (70:30, v/v). Расход равнялся 0,6 мл/мин. Температура колонны поддерживалась равной окружающей температуре. Было впрыснуто 20 мкл проб.

Пример А: Стабильность соединения в микросомах печени человека и крысы

[423] Инкубирование микросом печени человека и крысы было произведено с дублированием в полипропиленовых пробирках. Типовые инкубационные смеси содержали микросомы печени человека и крысы (0,5 мг белка/мл), исследуемые соединения (5 (мкМ) и NADPH (1,0 мМ) в общем объеме 200 мкл буфера

фосфорнокислого калия (PBS, 100 мМ, pH 7,4). Соединения были растворены в DMSO и разведены посредством PBS так, что окончательная концентрация DMSO была равна 0,05%. Ферментативные реакции производились с добавкой белка после 3-минутной предварительной инкубации, инкубирование производилось в открытой водяной бане при 37°C. Реакции прекращались на разных отсчетах времени (0, 5, 10, 15, 30, 60 мин) посредством добавки равного объема ледяного ацетонитрила. Пробы хранились при -80°C вплоть до исследования LC/MS/MS.

[424] Концентрации соединений в инкубационных смесях микросом печени человека или крысы определялись способом LC/MS/MS. Границы линейности диапазона концентрации определялись для каждого тестируемого соединения.

[425] Производилась также параллельная инкубация с использованием денатурированных микросом в качестве подтверждающего контроля, и реакции прекращались на разных отсчетах времени (0, 15, 60 мин) после инкубирования при 37°C.

[426] В качестве подтверждающего регулятора был выбран декстрометорфан (70 мкМ), и реакции прекращались на разных отсчетах времени (0, 5, 10, 15, 30, 60 мин) после инкубирования при 37°C. Как положительные, так и отрицательные контрольные пробы были включены в каждое исследование для обеспечения единства микросомной инкубационной системы.

Анализ данных

[427] Концентрации соединений в инкубированных микросомах печени человека или крысы были представлены в виде процента соответствующего нулевого контрольного отсчета времени каждой реакции. Значения *in vivo* CL_{int} были экстраполированы (литература: Наритоми, Я.; Терашита, С.; Кимура, С.; Сузукц, А.; Кагаяма, А.; и Сугияма, Я.; Прогноз печеночного клиренса человека по результатам экспериментов *in vivo* на животных и по метаболическим исследованиям *in vitro* микросом печени животных и людей. Drug Metab. *dupos.*, 2001, 29: 1316-1324).

Таблица 2 Стабильность микросом печени человека и крысы

Пример №	Человек		Крыса	
	$T_{1/2}$ (мин)	CL_{int} (мл/мин/кг)	$T_{1/2}$ (мин)	CL_{int} (мл/мин/кг)
Прим. 1	10,21	243,26	11,33	219,22
Прим. 2	2,07	839,77	5,94	418,13
Прим. 3	12,93	134,44	16,73	148,46
Прим. 4	20,38	85,30	24,42	101,71
Прим. 5	59,61	29,16	23,10	107,52
Прим. 6	18,68	93,06	7,66	324,24
Прим. 7	11,84	146,82	9,92	250,42
Прим. 8	8,88	195,76	10,86	228,70
Прим. 9	20,78	83,65	13,44	184,80
Прим. 10	20,01	86,87	14,69	169,08
Прим. 11	3,19	544,93	7,83	317,20
Прим. 13	11,06	157,17	18,18	136,62
Прим. 14	7,73	224,88	19,92	124,68
Прим. 15	6,06	286,85	24,87	99,87
Прим. 16	7,92	219,49	14,33	173,32
Прим. 18	7,70	225,76	7,53	329,84
Прим. 20	6,93	250,91	24,85	99,95
Прим. 21	6,73	258,29	19,17	129,56
Прим. 22	12,56	138,40	9,58	259,23
Прим. 23	3,63	478,74	5,45	456,06
Прим. 24	15,28	113,76	13,09	189,74

Пример В: Оценка фармакокинетики в мышах, крысах, собаках и обезьянах после внутривенного или орального приема заявляемых соединений

[428] Фармакокинетические исследования заявляемых соединений производились на мышах, крысах, собаках и обезьянах. Соединения принимались в виде водного раствора, 2% НРМС + 1% TWEEN®80 в водном растворе, 5% DMSO + 5% концентрация в физиологическом растворе, 4% МС суспензия или капсула. Доза внутривенной инъекции животным производилась обычно из расчета 1 или 2 мг/килограмм веса. Доза орального приема (р.о.) для мышей и крыс составляла обычно 5 или 10 мг/килограмм веса, доза для собак и обезьян составляла, как правило, 10 мг/килограмм веса. Пробы крови (0,3 мл) отбирались с интервалом 0,25; 0,5; 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 6,0; 8,0; 12 и 24 часа или 0,083; 0,25; 0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 8,0 и 24 часа и обрабатывались на центрифуге при 3000 или 4000 об/мин от 2 до 10 мин. Растворы плазмы собирались и хранились при -20°C или -70°C вплоть до вышеупомянутого анализа LC/MS/MS.

Таблица 3 Фармакокинетические профили в крысах

Пример №	Дозирование <i>in vivo</i>					F (%)
	доза (мг/кг)	T _{1/2} (ч)	AUC _{last} (нг.ч/мл)	Cl/F (л/ч/кг)	V _{ss} (л/кг)	
Прим. 1	1	0,63	178	5,58	3,99	46,34
Прим. 2	1	1,16	215	4,74	4,42	46,57
Прим. 3	1	0,74	131	7,68	4,96	12,71
Прим. 4	1	0,98	498	2,00	2,40	78,78
Прим. 5	1	0,53	320	3,13	1,87	106,3
Прим. 6	1	0,86	266	3,74	4,08	48,66
Прим. 7	1	2,30	307	3,26	7,96	42,95
Прим. 8	1	0,92	291	3,47	1,94	93,06
Прим. 9	1	1,38	964	1,04	1,04	66,87
Прим. 10	1	1,44	333	3,00	5,35	81,33
Прим. 12	1	0,70	555	1,80	1,42	32,09
Прим. 13	1	1,66	465	2,17	4,42	67,9
Прим. 15	1	0,86	758	1,36	0,92	48,92
Прим. 16	1	0,61	186	5,36	2,94	11,44
Прим. 18	1	0,775	323	3,10	1,66	38,15
Прим. 20	1	0,81	341	2,92	2,65	64,61
Прим. 22	1	1,32	167	5,99	6,07	16,23
Прим. 24	1	0,75	139	7,20	5,46	12,28

Таблица 4 Фармакокинетические профили в мышах, собаках и обезьянах

Пример №	Проба	Дозирование <i>in vivo</i>					F (%)
		доза (мг/кг)	T _{1/2} (ч)	AUC _{last} (нг.ч/мл)	Cl/F (л/ч/кг)	V _{ss} (л/кг)	
Прим. 8	Собака	1	1,70	1350	0,73	1,43	52,85
	Обезьяна	1	0,65	711	1,46	1,20	13,1
Прим. 9	Собака	1	1,25	695	1,42	2,04	72,99
	Обезьяна	1	1,23	1120	0,89	1,17	179,7

Пример С: Исследование активности киназы

[429] Эффективность заявляемых соединений в качестве ингибиторов PI3-киназ и

mTOR-киназа может быть оценена следующим образом.

Общее описание анализа киназы

[430] Анализ киназы может быть выполнен измерением встраивания γ - ^{33}P АТФ в иммобилизованный основной белок миеллина (MBP). Высоковязкие белые 384 пластины с лунками (Greiner) покрыты MBP (Sigma #M-1891) инкубацией 60 мкл/лунка 20 мкг/мл MBP в физрастворе тройной буферизации (TBS; 50 mM Tris pH 8,0; 138 mM NaCl; 2,7 mM KCl) на 24 часа при 4°C. Пластины промыты 3 раза 4 мкл TBS. Реакции киназы осуществлялись в общем объеме 34 мкл в буфере киназы (5 mM HEPES pH 7,6; 15 mM NaCl; 0,01% бычий гамма-глобулин (Sigma #1-5506), 10 mM MgCl_2 , 1 mM DTT; 0,02% TritonX-100). Растворы соединений приготавливались в DMSO и были добавлены в аналитические лунки в окончательной концентрации DMSO 1%. Данные в каждой исследуемой точке измерялись дважды, и по меньшей мере два дублирующих исследования производились для определения каждого соединения. Окончательная концентрация добавляемых ферментов равнялась, например, 10 нМ или 20 нМ. Смесь не-меченого АТФ и γ - ^{33}P АТФ была добавлена, чтобы начать реакцию (2 $\times$ 10 см/мин γ - ^{33}P АТФ на лунку (3000 Ci/ммоль) и 10 мкМ не-меченого, как правило, АТФ. Реакции производились в течение 1 часа при rt со встряхиванием. Пластины были промыты 7 раз с помощью TBS, затем была добавлена сцинтилляционная жидкость из расчета 50 мкл/лунка (Wallac). Пластины были считаны счетчиком Wallac Trilux. Это единственно возможный вариант такого исследования; возможны другие варианты, известные специалистам.

[431] Рассмотренная выше процедура исследования может быть использована для определения IC_{50} для ингибирования и/или константы ингибирования K_i . Параметр IC_{50} представляет собой концентрацию соединения, требуемую для снижения на 50% активности фермента в условиях исследования. Значение IC_{50} определяется построением 10-точечной кривой с помощью серий разведения в 1/2-логарифмическом масштабе (например, типовая кривая может быть построена с использованием следующих концентраций соединения: 10 μM , 3 μM ; 1 μM ; 0,3 μM ; 0,1 μM ; 0,03 μM ; 0,01 μM ; 0,003 μM ; 0,001 μM и 0 μM).

ОБЩИЙ ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ PI3 КИНАЗЫ

PI3K (p110/p85 α) (ч) [не-радиологическое исследование]

[432] PI3K (p110/p85 α) (ч) инкубирована в исследовательском буфере, содержащем 10 мкМ фосфатидилинозитол-4, 4,5-бифосфата и MgATP (концентрация по необходимости). Реакция начинается добавлением раствора АТФ. После 30-минутной инкубации при комнатной температуре реакция прекращается добавлением стоп-раствора, содержащего EDTA биотинилированный фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат. Под конец добавляется детектирующий буфер, содержащий меченое европием анти-GST моноклональное антитело, GST-меченый GRP1 PH домен и стрептавидин аллофикоцианин. Затем пластина считывается во флуоресцентном режиме с разрешением по времени и гомогенный флуоресцентный сигнал с разрешением по времени (HTRF) определяется по формуле $\text{HTRF} = 10000 \times (\text{Em}665 \text{ нм} / \text{Em}620 \text{ нм})$.

PI3K (p110/p85 α) (h) [не-радиологическое исследование]

[433] PI3K (p110/p85 α) (ч) инкубирована в исследовательском буфере, содержащем 10 мкМ фосфатидилинозитол-4, 5-бифосфата и MgATP (концентрация по необходимости). Реакция начинается добавлением смеси MgATP. После 30-минутной инкубации при комнатной температуре реакция прекращается добавлением стоп-

раствора, содержащего EDTA биотинилированный фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат. Под конец добавляется детектирующий буфер, содержащий меченое европием анти-GST моноклональное антитело, GST-меченый GRP1 РН домен и стрептавидин аллофикоцианин. Затем пластина считывается во флюоресцентном режиме с разрешением по времени и гомогенный флюоресцентный сигнал с разрешением по времени (HTRF) определяется по формуле $HTRF = 10000 \times (Em665 \text{ нм} / Em620 \text{ нм})$.

PI3K (p110δ/p85α) (h) [не-радиологическое исследование]

[434] PI3K (p110δ/p85α) (ч) инкубирована в исследовательском буфере, содержащем 10 мкМ фосфатидилинозитол-4, 5-бифосфата и MgATP (концентрация по необходимости). Реакция начинается добавлением смеси MgATP. После 30-минутной инкубации при комнатной температуре реакция прекращается добавлением стоп-раствора, содержащего EDTA биотинилированный фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат. Под конец добавляется детектирующий буфер, содержащий меченое европием анти-GST моноклональное антитело, GST-меченый GRP1 РН домен и стрептавидин аллофикоцианин. Затем пластина считывается во флюоресцентном режиме с разрешением по времени и гомогенный флюоресцентный сигнал с разрешением по времени (HTRF) определяется по формуле $HTRF = 10000 \times (Em665 \text{ нм} / Em620 \text{ нм})$.

PI3K (p120γ) (ч) [не-радиологическое исследование]

[435] PI3K (p120γ) (h) инкубирована в исследовательском буфере, содержащем 10 мкМ фосфатидилинозитол-4, 5-бифосфата и MgATP (концентрация по необходимости). Реакция начинается добавлением смеси MgATP. После 30-минутной инкубации при комнатной температуре реакция прекращается добавлением стоп-раствора, содержащего EDTA биотинилированный фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат. Под конец добавляется детектирующий буфер, содержащий меченое европием анти-GST моноклональное антитело, GST-меченый GRP1 РН домен и стрептавидин аллофикоцианин. Затем пластина считывается во флюоресцентном режиме с разрешением по времени и гомогенный флюоресцентный сигнал с разрешением по времени (HTRF) определяется по формуле $HTRF = 10000 \times (Em665 \text{ нм} / Em620 \text{ нм})$.

mTOR (ч)

[436] mTOR (ч) инкубируется с 50 мМ HEPES pH 7,5; 1 мМ EDTA; 0,01% TWEEN®20, 2 мг/мл субстратом, 3 мМ хлористым марганцем и [gamma-33P-ATP] (специфическая активность примерно 500 см в мин/pmol, концентрация по необходимости). Реакция начинается добавлением смеси MgATP. После 40-минутной инкубации при комнатной температуре реакция прекращается добавлением 3% раствора фосфорной кислоты. 10 мкл реагирующей смеси наносится затем на P30 фильтровальный материал и промывается три раза по 5 минут в 75 мМ фосфорной кислоты и один раз в метаноле до сушки и подсчета сцинтилляций.

[437] Изложенное исследование киназы было выполнено на базе Millipore UK Ltd, Dundee Technology Park, Dundee DD2 1SW, UK.

Таблица 5 **Данные ингибирования киназы**

Пример №	IC ₅₀ (nM)			
	PI3K (ч)			
	p110α/p85α	p110β/p85α	p110δ/p85α	p120γ
Прим. 1	NT	NT	5	NT
Прим. 2	NT	NT	2	NT
Прим. 3	NT	NT	2	NT
Прим. 4	1472	30	11	387
Прим. 5	3000	259	6	388
Прим. 6	NT	NT	18	NT
Прим. 7	NT	NT	4	NT
Прим. 8	276	33	1	74
Прим. 9	2678	226	4	255
Прим. 11	1482	102	13	375
Прим. 12	NT	NT	12	NT
Прим. 16	NT	NT	190	NT
Прим. 18	NT	NT	32	NT
Прим. 19	NT	NT	46	NT
Прим. 21	NT	NT	15	NT
Прим. 22	NT	NT	3	NT
Прим. 23	NT	NT	3	NT
Прим. 24	307	38	3	15

NT - Не тестировалось

[438] В качестве альтернативного варианта воздействие соединений на активность киназы может быть измерена с помощью KINOMEscan™, основанном на исследовании конкурирующего связывания, в котором количественно измеряется способность соединения конкурировать с иммобилизованным, направленным на активный участок лигандом.. Исследование выполняется сочетанием трех компонентов: DNA-меченая киназа; иммобилизованный лиганд; и тестируемое соединение. Способность тестируемого соединения конкурировать с иммобилизованным лигандом измеряется количественным PCR метки DNA.

[439] Для большинства исследований, меченые киназой штаммы бактериофагов T7 были приготовлены в E. coli host, выведенном из штамма BL21. E. coli выращивались до логарифмической фазы и были инфицированы фагом T7, и инкубированы со встряхиванием при 32°C вплоть до лизиса. Лизаты были обработаны на центрифуге и профильтрованы для удаления продуктов разрушения клеток. Оставшиеся киназы были воспроизведены в HEK-293 клетках, а затем помечены DNA для qPCR

обнаружения. Магнитные бусины, покрытые стрептавидином, были обработаны биотинилированными маломолекулярными лигандами в течение 30 минут при комнатной температуре для формирования аффинных смол для исследования киназы. Лигандированные бусины были блокированы избыточным биотином и промыты блокирующим буфером (SEABLOCK™ (Pierce), 1% BSA; 0,05% TWEEN®20, 1 mM DTT) для удаления несвязанного лиганда и для уменьшения неспецифического связывания. Реакции связывания были собраны комбинированием киназ, лигандированных аффинных бусин и тестируемыми соединениями в 1х связывающем буфере (20% SEABLOCK™; 0,17х PBS; 0,05% TWEEN®20; 6 mM DTT). Все реакции производились в полистиреновых 96-луночных пластинах в окончательном объеме 0,135 мл. Исследовательские пластины были инкубированы при комнатной температуре со встряхиванием в течение 1 часа и аффинные бусины были промыты промывочным буфером (1 х PBS; 0,05% TWEEN®20). Затем бусины были повторно помещены в суспензию буфера элюирования (1 х PBS; 0,05% TWEEN®20; 0,5 мкМ не-биотинилированный аффинный лиганд) и инкубированы при комнатной температуре со встряхиванием в течение 30 минут. Концентрация киназы в элюатах измерялась посредством qPCR.

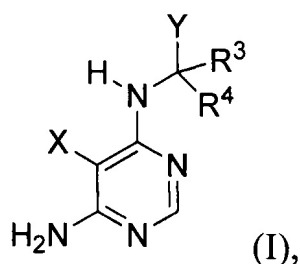
[440] Изложенные исследования киназы производились с использованием

KINOMEScan™ Profiling Service компании DiscoverX Corporation, 42501 Albr^ae St. Fremont, CA 94538, USA.

[441] В завершение следует отметить наличие альтернативных способов внедрения заявляемого изобретения. Соответственно, представленные реализации следует считать иллюстративными и не ограничивающими область заявляемого изобретения изложенными деталями, однако эти детали могут быть модифицированы без нарушения области заявляемого изобретения и эквивалентов пунктов патентной формулы. Все упоминаемые в настоящей заявке патенты и публикации включены в качестве справочного материала.

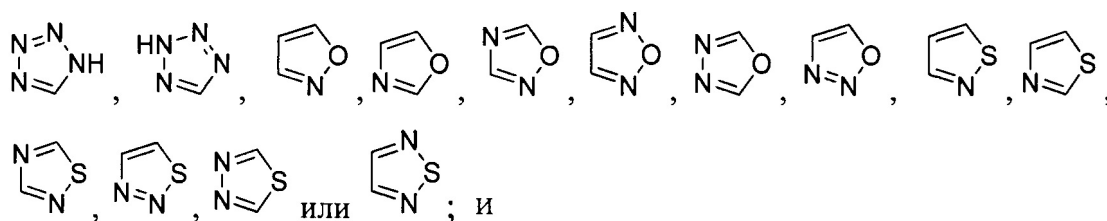
(57) Формула изобретения

1. Соединение с формулой (I)

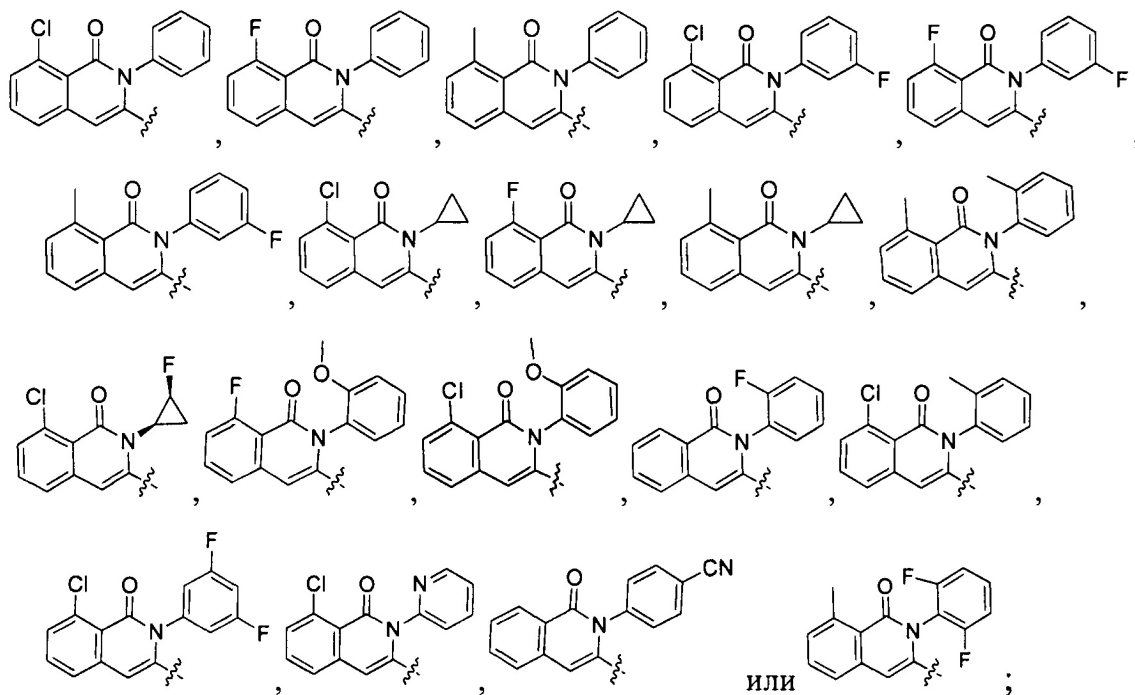


или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой моновалентный гетероцикл или гетероарильную группу, выбранную из одной из следующих структур



где X может замещаться 1 или 2 R¹ группами; Y представляет собой



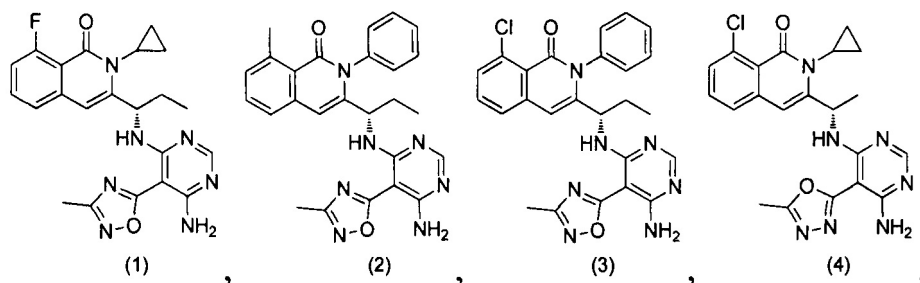
каждый R^1 представляет собой Н или (C_1-C_6) алкил; каждый из R^3 и R^4 представляет собой Н или (C_1-C_6) алкил.

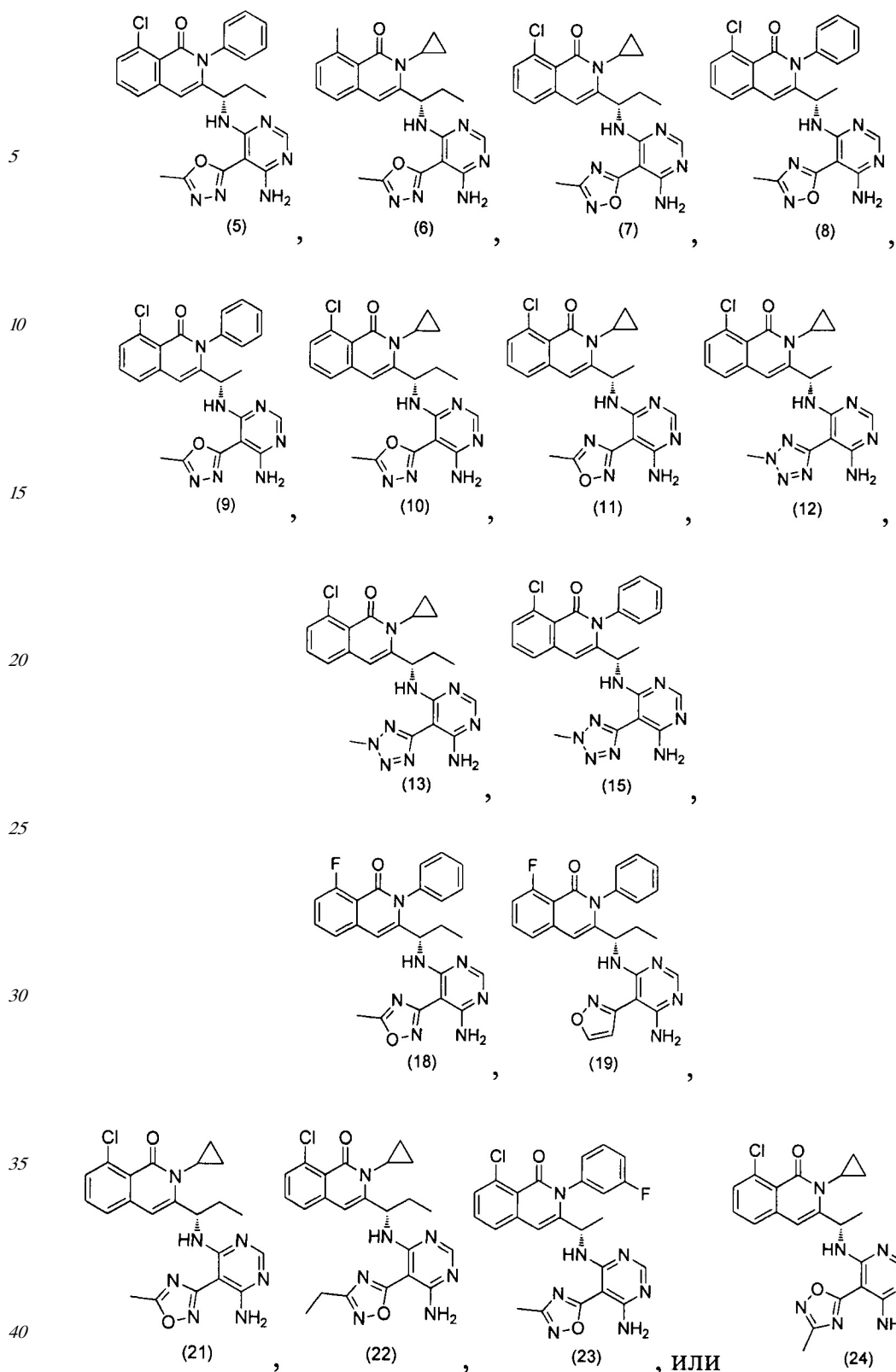
2. Соединение по п. 1, где каждый из R^3 и R^4 представляет собой Н или (C_1-C_4) алкил.

3. Соединение по п. 1, где каждый из R^3 и R^4 представляет собой Н или (C_1-C_3) алкил.

4. Соединение по п. 1, где каждый R^1 представляет собой Н или (C_1-C_4) алкил.

5. Соединение по п. 1 с одной из следующих структурных формул





6. Фармацевтическая композиция, обладающая свойствами ингибитора PI3-киназы, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-5, и один или более фармацевтически приемлемый носитель, инертный наполнитель, разбавитель, активатор, основу или их сочетание.

7. Соединение по любому из пп. 1-5, используемое для профилактики, регулирования,

лечения или облегчения тяжести заболевания, вызванного неадекватной активностью РІЗ-киназы.

8. Соединение по п. 7, где заболеванием является астма, хроническая обструктивная болезнь легких (COPD, ХОБЛ), вирусные респираторные инфекции, вирусные обострения респираторных заболеваний, аспергиллез, лейшманиоз, аллергические риниты, атопические дерматиты, ревматоидные артриты, рассеянный склероз, воспалительная болезнь кишечника, тромбоз, атеросклероз, гемобластозы, панкреатит, нефропатия, карцинома, отторжение трансплантата, отторжение ткани, поражение легких, боль, вызываемая ревматоидным артритом или остеоартритом, боль в пояснице, боль, вызываемая общим воспалительным процессом, постгепатитная невралгия, диабетическая нейропатия, воспалительная нейропатическая боль (травма), тригеминальная невралгия или центральная боль.

9. Фармацевтическая композиция по п. 6, используемая для профилактики, регулирования, лечения или облегчения тяжести заболевания, вызванного неадекватной активностью РІЗ-киназы.

10. Фармацевтическая композиция по п. 9, где заболеванием является астма, хроническая обструктивная болезнь легких (COPD, ХОБЛ), вирусные респираторные инфекции, вирусные обострения респираторных заболеваний, аспергиллез, лейшманиоз, аллергические риниты, атопические дерматиты, ревматоидные артриты, рассеянный склероз, воспалительная болезнь кишечника, тромбоз, атеросклероз, гемобластозы, панкреатит, нефропатия, карцинома, отторжение трансплантата, отторжение ткани, поражение легких, боль, вызываемая ревматоидным артритом или остеоартритом, боль в пояснице, боль, вызываемая общим воспалительным процессом, постгепатитная невралгия, диабетическая нейропатия, воспалительная нейропатическая боль (травма), тригеминальная невралгия или центральная боль.

11. Соединение по любому из пп. 1-5 для регулирования активности РІЗ-киназы в терапевтически эффективном количестве.

12. Соединение по п. 11 для регулирования активности РІЗ-киназы, где РІЗ-киназа представляет собой РІЗКδ.

13. Фармацевтическая композиция по п. 6, обладающая свойством ингибитора активности РІЗ-киназы, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) по п. 1.

14. Фармацевтическая композиция по п. 13 для регулирования активности РІЗ-киназы, где РІЗ-киназа представляет собой РІЗКδ.