

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) **201590721** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2015.09.30

(22) Дата подачи заявки
2013.11.07

(51) Int. Cl. **A61K 45/06** (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ИНГИБИТОР PDE4 И
ИНГИБИТОР PI3-ДЕЛЬТА ИЛИ ДВОЙНОЙ ИНГИБИТОР PI3-ДЕЛЬТА-ГАММА
КИНАЗЫ**

(31) **2762/CHE/2012; 4688/CHE/2012**

(32) **2012.11.08**

(33) **IN**

(86) **PCT/IB2013/059983**

(87) **WO 2014/072937 2014.05.15**

(71) Заявитель:
**РИЗЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ СА
(CH)**

(72) Изобретатель:
**Ваккаланка Сваруп Кумар Венката
Сатъя (CH), Висванадха Срикант (IN)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способу лечения аутоиммунного, респираторного и/или воспалительного заболевания или состояния (например, псориаза, ревматоидного артрита, астмы, ХОБЛ). Указанный способ включает введение ингибитора PI3К-дельта или двойного ингибитора PI3К-дельта-гамма и ингибитора PDE4. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим ингибитор PI3К-дельта или двойной ингибитор PI3К-дельта-гамма и ингибитор PDE4.

A1

201590721

201590721

A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ИНГИБИТОР PDE4 И ИНГИБИТОР PI3-ДЕЛЬТА ИЛИ ДВОЙНОЙ ИНГИБИТОР PI3-ДЕЛЬТА-ГАММА КИНАЗЫ

[01] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании заявок на патент
5 Индии №2762/CHE/2012, поданной 8 ноября 2012 года, и 4688/CHE/2012, поданной 8 ноября 2012 года, содержание каждой из которых включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[02] Настоящее изобретение относится к способу лечения аутоиммунного,
10 респираторного и/или воспалительного заболевания или состояния (такого как псориаз, ревматоидный артрит, астма и ХОБЛ) путем введения ингибитора PI3К-дельта или двойного ингибитора PI3К-дельта-гамма и ингибитора PDE4. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим ингибитор PI3К-дельта или двойной ингибитор PI3К-дельта-гамма и ингибитор PDE4.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[03] Аутоиммунные, респираторные и воспалительные заболевания, такие как
ревматоидный артрит (РА), псориаз, системная красная волчанка (СКВ), хроническая
обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и астма, являются хроническими, а во многих
случаях и прогрессирующими заболеваниями, связанными с нарушенной регуляцией или
20 повышенной активностью иммунной системы. Причины и определяющие факторы
указанных заболеваний до конца не выяснены. Они характеризуются сложными
клеточными взаимодействиями между множеством воспалительных клеток врожденной и
адаптивной иммунной системы. Соответственно, гетерогенность и сложность этиологии
заболевания при указанных состояниях затрудняет поиск новых клеточных мишеней,
25 поскольку неясно, какой компонент клеточного инфильтрата играет ключевую роль, а
какой является лишь «сторонним наблюдателем».

[04] Ревматоидный артрит (РА) является прогрессирующим системным
аутоиммунным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением множества
суставов, сопровождающимся системными симптомами, такими как усталость. Такое
30 воспаление вызывает суставную боль, скованность и отеки, что приводит к потере
функции сустава из-за разрушения кости и хряща и часто ведет к развитию инвалидности.
Пациенты с РА также подвержены развитию других системных осложнений, таких как

остеопороз, анемия, и других нарушений, поражающих легкие и кожу. Заболевание также влияет на среднюю предполагаемую продолжительность жизни, сокращая ее на срок от трех до семи лет.

[05] Для борьбы с РА доступен ряд способов лечения. Некоторые направлены на признаки и симптомы РА, задачей других является модификация течения заболевания и положительное воздействие на системные эффекты РА, такие как усталость и анемия.

[06] Существующие на данный момент способы лечения включают применение следующих средств.

[07] **Биологические средства:** представляют собой лекарственные средства, полученные методами генной инженерии, направленно действующие на специфические маркеры на поверхности клетки или вещества-переносчики информации в иммунной системе, называемые цитокинами, которые вырабатываются в клетках для регуляции других клеток при воспалительном ответе. Примером специфического цитокина, на который направленно действует биологическое средство, является фактор некроза опухоли альфа (ФНО α).

[08] **Традиционные противоревматические лекарственные средства, модифицирующие заболевание (DMARD):** представляют собой неспецифические иммуноподавляющие лекарственные средства, предназначенные для борьбы с признаками и симптомами РА, а также для замедления прогрессирующего разрушения сустава. Указанные способы лечения часто используют в комбинации друг с другом или в комбинации с биологическим агентом для улучшения ответа у пациента.

[09] **Глюкокортикоиды (кортикостероиды):** представляют собой противовоспалительные лекарственные средства, родственные кортизолу - стероиду, вырабатываемому в организме, действие которого заключается в противостоянии воспалению. Тем не менее, побочные эффекты глюкокортикоидов, включая гипергликемию, остеопороз, гипертензию, набор веса, катаракту, проблемы со сном, атрофию мышц и подверженность инфекционным заболеваниям, ограничивают их применение.

[10] **Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС):** направленно действуют на признаки и симптомы РА, например, путем снижения боли, отека и воспаления, но не изменяют течение заболевания или не замедляют прогрессирование разрушения сустава.

[11] Также существует ряд способов лечения РА, направленно действующих на другие компоненты иммунной системы. Они включают биологические способы лечения, направленно действующие на альтернативные цитокины, такие как интерлейкин-6 (IL-6), которые способствуют снижению воспаления и прогрессирования РА в суставах и организме.

[12] Астма является наиболее распространенным хроническим заболеванием у детей, которое также поражает миллионы взрослых. Примерно 235 миллионов человек по всему миру страдают от этого заболевания. Причины астмы, тем не менее, до конца не изучены.

[13] Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является очень распространенным состоянием и основной причиной заболеваемости и смертности по всему миру. В случае прогрессирования заболевания пациенты с ХОБЛ могут становиться склонными к частым обострениям, вызывающим состояние тревоги у пациента, ухудшение состояния здоровья, снижение функции легких и увеличение уровня смертности. Указанные эпизоды ухудшения дыхательной функции приводят к увеличению частоты случаев обращения за медицинской помощью, случаев госпитализации и расходов на оказание врачебной помощи. Что хуже, частые обострения связаны с ускоренным снижением функции легких, что тем самым снижает предполагаемую продолжительность жизни.

[14] Согласно рекомендациям Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (GOLD) терапией первой линии при ХОБЛ являются β -агонисты длительного действия, мускариновые антагонисты длительного действия и ингалируемые кортикостероиды. Однако указанные лекарственные средства облегчают симптомы и обострения, связанные с заболеванием, но не воздействуют направленно на причины заболевания на молекулярном и клеточном уровне. Соответственно, сохраняется необходимость в дополнительном усовершенствовании способов лечения ХОБЛ.

[15] Фосфоинозитид-3-киназа (PI3K) принадлежит к классу внутриклеточных липидных киназ, которые фосфорилируют гидроксильную группу в положении 3 инозитольного кольца фосфоинозитидных липидов (PI) с образованием липидных вторичных мессенджеров. Существует четыре изоформы PI3K I класса – альфа, бета, дельта и гамма.

[16] IC87114 (2-(((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-5-метил-3-о-толуилхиназолин-4(3H)-он) является специфическим ингибитором PI3K δ (Sadhu, *J. Immunology*,

1;170(5):2647-2654, 2003; международная публикация WO 2010/111432 и публикации заявок на патент США №2010/0249155 и 2010/0168139).

[17] CAL-101 (иделалисиб), TGR-1202, AMG-319 и INCB040093 описаны как ингибиторы PI3K δ и находятся в стадии активных клинических испытаний. IPI-145 (дувелисиб) и CAL130 описаны как двойные ингибиторы PI3K δ/γ , в настоящее время проходят клинические испытания IPI-145 в отношении лечения рака и астмы, а также РА - в комбинации с метотрексатом.

[18] Ингибирование фосфодиэстеразы-4 (PDE4) является одним из подходов для лечения ХОБЛ. Рофлумиласт, новый ингибитор PDE4, снижает воспаление дыхательных путей при ХОБЛ, что определено по количеству нейтрофилов и эозинофилов в мокроте. Тем не менее, рофлумиласт обладает зависящей от дозы токсичностью, что ограничивает применение рофлумиласта в высоких дозировках. Calverley, P, Rabe K, et. al, Roflumilast in Symptomatic Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Two Randomized Clinical Trials. The Lancet 2009; 374: 685-694, и Fabbri, L, Calverley, P, et. al, Roflumilast in Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treated with Longacting Bronchodilators: Two Randomized Clinical Trials. The Lancet 2009; 374: 695-703.

[19] Кроме того, Celgene в двух испытаниях III фазы ингибитора PDE-4 апремиласта (aprelimilast) показаны положительные результаты при лечении псориатического артрита.

[20] Другим ингибитором PDE4 является AN2728 производства Anacor Pharmaceuticals, который прошел испытания II фазы в отношении атопического дерматита. Недавно Chiesi Group объявили об успешном завершении испытания I фазы CHF6001, ингалируемого ингибитора PDE4, разработанного для лечения воспалительных респираторных нарушений, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и астма.

[21] Тем не менее, ингибиторы PDE4 имеют узкое терапевтическое окно, обусловленное проблемами, связанными с эффективностью и токсичностью.

[22] Несмотря на существование доступных способов терапевтического вмешательства, сохраняется необходимость в усовершенствованных способах лечения аутоиммунных нарушений, таких как РА и псориаз, и респираторных нарушений, таких как астма и ХОБЛ.

[23] Соответственно, задачей настоящего изобретения является обеспечение новых фармацевтических композиций и способов для лечения респираторных и/или воспалительных заболеваний и состояний, обладающих повышенной активностью.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 [24] Настоящее изобретение относится к способу лечения аутоиммунного, респираторного и/или воспалительного заболевания или состояния, такого как ревматоидный артрит (РА) или хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Способ включает введение комбинации (i) ингибитора PI3K-дельта или двойного ингибитора PI3K-дельта и гамма и (ii) ингибитора PDE4. Неожиданно было обнаружено,
10 что ингибитор PI3K-дельта или двойной ингибитор PI3K-дельта и гамма действует синергически с ингибитором PDE4 (т.е. активность комбинации значительно превосходит активность, которую можно было бы ожидать на основании значений активности каждого из ингибитора PI3K-дельта или двойного ингибитора PI3K-дельта и гамма и ингибитора PDE4 по отдельности). Ингибитор PI3K-дельта или двойной ингибитор PI3K-дельта и гамма и ингибитор PDE4 можно вводить совместно (например, в одной лекарственной форме или путем одновременного или последовательного введения отдельных лекарственных форм). Указанная комбинация особенно подходит для лечения астмы, аллергического ринита, неаллергического ринита, РА, ХОБЛ и атопического дерматита.

[25] Один из вариантов реализации представляет собой способ лечения аутоиммунного, респираторного и/или воспалительного заболевания или состояния (такого как РА или ХОБЛ), включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, ингибитора PI3K-дельта и ингибитора PDE4. Предпочтительно вводят терапевтически эффективные количества ингибитора PI3K-дельта и ингибитора PDE4.
20

[26] Другой вариант реализации представляет собой способ лечения аутоиммунного, респираторного и/или воспалительного заболевания или состояния (такого как РА или ХОБЛ), включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, двойного ингибитора PI3K-дельта и гамма и ингибитора PDE4. Предпочтительно вводят терапевтически эффективные количества двойного ингибитора PI3K-дельта и гамма и ингибитора PDE4.
25

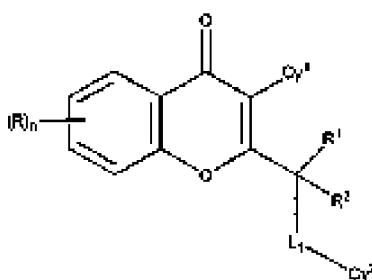
[27] Другой вариант реализации представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую (i) ингибитор PI3K-дельта или двойной ингибитор PI3K-дельта и гамма и (ii) ингибитор PDE4. Фармацевтическую композицию можно применять для
30

лечения аутоиммунных, респираторных и воспалительных заболеваний и состояний, например, для лечения РА и ХОБЛ.

[28] В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция содержит ингибитор PI3K-дельта и ингибитор PDE4. В другом варианте реализации фармацевтическая композиция содержит двойной ингибитор PI3K-дельта и гамма и ингибитор PDE4. В одном из предпочтительных вариантов реализации фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективные количества ингибитора PI3K-дельта или двойного ингибитора PI3K-дельта и гамма и ингибитора PDE4.

[29] Способы и композиции, описанные в настоящей заявке, позволяют проводить лечение аутоиммунных, респираторных и/или воспалительных заболеваний и состояний с использованием небольших количеств активного агента, что тем самым сокращает затраты, снижает побочные эффекты и позволяет увеличивать продолжительность лечения при более высокой эффективности.

[30] В одном из вариантов реализации ингибитор PI3K-дельта или двойной ингибитор PI3K-дельта и гамма представляет собой соединение формулы (I):



(I)

или его таутомер, N-оксид, фармацевтически приемлемый сложный эфир, пролекарство или фармацевтически приемлемую соль, где

в каждом случае R независимо выбран из водорода, галогена, $-OR^a$, CN, замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила, замещенного или незамещенного C_{2-6} алкенила, замещенного или незамещенного C_{2-6} алкинила, замещенного или незамещенного C_{3-8} циклоалкила и замещенной или незамещенной гетероциклической группы;

R^1 и R^2 могут быть одинаковыми или различными и независимо выбраны из водорода, галогена и замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила, или оба R^1 и R^2 ,

непосредственно связанные с общим атомом, могут быть объединены с образованием оксо-группы ($=O$) или замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца (включающего атом углерода, с которым связаны R^1 и R^2), которое
5 одинаковыми или различными и выбраны из O , NR^a и S ;

Sy^1 представляет собой моноциклическую группу, выбранную из замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенной или незамещенной гетероциклической группы, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

10 Sy^2 выбран из замещенной или незамещенной гетероциклической группы, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

L_1 отсутствует или выбран из $-(CR^aR^b)_q-$, $-O-$, $-S(=O)_q-$, $-NR^a-$ или $-C(=Y)-$;

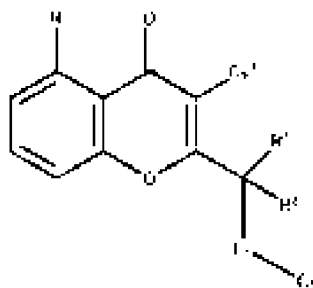
в каждом случае R^a и R^b могут быть одинаковыми или различными и независимо
выбраны из водорода, галогена, гидроксид, циано, замещенного или незамещенного
(C_{1-6})алкила, $-NR^cR^d$ (где R^c и R^d независимо представляют собой водород, галоген,
15 гидроксид, циано, замещенный или незамещенный (C_{1-6})алкил и (C_{1-6})алкокси) и $-OR^c$ (где
 R^c представляет собой замещенный или незамещенный (C_{1-6})алкил), или если R^a и R^b
непосредственно связаны с общим атомом, то они могут быть объединены с образованием
оксо-группы ($=O$) или с образованием замещенного или незамещенного насыщенного или
ненасыщенного 3-10-членного кольца (включающего общий атом, с которым
20 непосредственно связаны R^a и R^b), которое необязательно может содержать один или
более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или различными и выбраны из O ,
 NR^d (где R^d представляет собой водород или замещенный или незамещенный (C_{1-6})алкил)
или S ;

Y выбран из O , S и NR^a ;

25 n равен 1, 2, 3 или 4; и

q равен 0, 1 или 2.

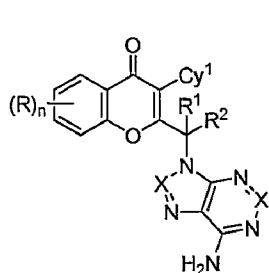
[31] В одном из вариантов реализации соединение формулы (I) представляет собой
соединение формулы (II):



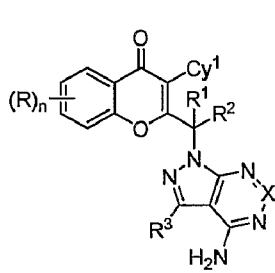
(II)

или его таутомер, N-оксид, фармацевтически приемлемый сложный эфир, пролекарство или фармацевтически приемлемую соль, где R, R¹, R², L₁, Cy¹ и Cy² такие, как описано выше для формулы (I).

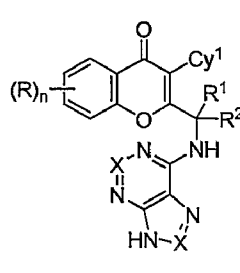
[32] В дополнительных вариантах реализации соединения формулы (I) выбрано из соединения формул (IA-I), (IA-II), (IA-III) и (IA-IV):



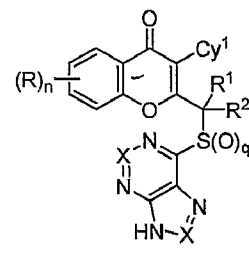
(IA-I)



(IA-II)



(IA-III)



(IA-IV)

или его таутомера, N-оксида, фармацевтически приемлемого сложного эфира, пролекарства или фармацевтически приемлемой соли, где

R, Cy¹, R¹, R², n и q такие, как определено выше;

в каждом случае X независимо выбран из CR³ или N; и

в каждом случае R³ независимо выбран из водорода, гидроксид, галогена, карбоксила, циано, нитро, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного гетероарилалкила, замещенного или незамещенного гетероциклического кольца, замещенного гетероциклилалкильного

кольца, замещенного или незамещенного гуанидина, $-\text{COOR}^x$, $-\text{C(O)R}^x$, $-\text{C(S)R}^x$, $-\text{C(O)NR}^x\text{R}^y$, $-\text{C(O)ONR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{NR}^x\text{CONR}^y\text{R}^z$, $-\text{N(R}^x\text{)SOR}^y$, $-\text{N(R}^x\text{)SO}_2\text{R}^y$, $-(=\text{N}-\text{N(R}^x\text{)R}^y)$, $-\text{NR}^x\text{C(O)OR}^y$, $-\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C(O)R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C(S)R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C(S)NR}^y\text{R}^z$, $-\text{SONR}^x\text{R}^y$, $-\text{SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{OR}^x$, $-\text{OR}^x\text{C(O)NR}^y\text{R}^z$, $-\text{OR}^x\text{C(O)OR}^y$, $-\text{OC(O)R}^x$, $-\text{OC(O)NR}^x\text{R}^y$, $-\text{R}^x\text{NR}^y\text{C(O)R}^z$, $-\text{R}^x\text{OR}^y$, $-\text{R}^x\text{C(O)OR}^y$, $-\text{R}^x\text{C(O)NR}^y\text{R}^z$, $-\text{R}^x\text{C(O)R}^x$, $-\text{R}^x\text{OC(O)R}^y$, $-\text{SR}^x$, $-\text{SOR}^x$, $-\text{SO}_2\text{R}^x$ и $-\text{ONO}_2$, где R^x , R^y и R^z в каждой из приведенных выше групп могут представлять собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкокси, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный ариалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный циклоалкилалкил, замещенный или незамещенный циклоалкенил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный гетероарилалкил, замещенное или незамещенное гетероциклическое кольцо, замещенное или незамещенное гетероциклилалкильное кольцо или замещенный или незамещенный амина, или любые два из R^x , R^y и R^z могут быть объединены с образованием замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое необязательно может содержать гетероатомы, которые могут быть одинаковыми или различными и выбраны из O, NR^f (где R^f представляет собой водород или замещенный или незамещенный алкил) или S.

[33] В предпочтительном варианте реализации настоящее изобретение относится к способу лечения аутоиммунного, респираторного и/или воспалительного заболевания или состояния, включающему введение комбинации ингибитора PI3K-дельта или двойного ингибитора PI3K-дельта и гамма и ингибитора PDE4, где ингибитор PI3K-дельта или двойной ингибитор PI3K-дельта и гамма представляет собой соединение формулы (I), (II), (IA-I), (IA-II), (IA-III) или (IA-IV), такое как описано выше.

[34] В другом предпочтительном варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей ингибитор PI3K-дельта или двойной ингибитор PI3K-дельта и гамма и ингибитор PDE4, где ингибитор PI3K-дельта или двойной ингибитор PI3K-дельта и гамма представляет собой соединение формулы (I), (II), (IA-I), (IA-II), (IA-III) или (IA-IV), такое как описано выше.

[35] В предпочтительном варианте реализации соединение формулы (I) выбрано из:

2-[(6-амино-9H-пурин-9-ил)метил]-6-бром-3-фенил-4H-хромен-4-она;
6-бром-2-(морфолинометил)-3-фенил-4H-хромен-4-она;

- гидрохлорида 6-бром-2-(морфолинометил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
 2-[(6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил]-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
 2-(морфолинометил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
 гидрохлорида 2-(морфолинометил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
 5 2-[(1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)метил]-6-бром-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
 6-бром-2-[(4-метил-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)метил]-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
 она;
 2-[(1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)метил]-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
 2-[(4-метил-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)метил]-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
 10 2-[(6-хлор-9Н-пурин-9-ил)метил]-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
 6-бром-2-[(6-хлор-9Н-пурин-9-ил)метил]-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
 2-((9Н-пурин-6-илтио)метил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
 2-[(1Н-имидазол-1-ил)метил]-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
 2-[(9Н-пурин-6-илтио)метил]-6-бром-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
 15 2-((4-амино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-6-бром-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
 2-[(6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил]-6-бром-3-(4-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 2-[(6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил]-3-(4-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 6-бром-3-(4-фторфенил)-2-(морфолинометил)-4Н-хромен-4-она;
 20 гидрохлорида 6-бром-3-(4-фторфенил)-2-(морфолинометил)-4Н-хромен-4-она;
 3-(4-фторфенил)-2-(морфолинометил)-4Н-хромен-4-она;
 гидрохлорида 3-(4-фторфенил)-2-(морфолинометил)-4Н-хромен-4-она;
 2-[(6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил]-6-бром-3-о-толуил-4Н-хромен-4-она;
 7-[(6-бром-4-оксо-3-фенил-4Н-хромен-2-ил)метил]-1,3-диметил-1Н-пурин-
 25 2,6(3Н,7Н)-диона;
 2-(1-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)этил)-6-бром-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
 2-(1-(9Н-пурин-6-илтио)этил)-6-бром-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
 2-(1-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)этил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
 (S)-2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-6-бром-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
 30 2-((9Н-пурин-6-иламино)метил)-6-бром-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
 2-(1-(4-амино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-бром-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
 она;
 2-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-метокси-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
 2-(1-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)этил)-6-бром-3-(2-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 35 2-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-бром-3-(2-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;

- она;
- 2-(1-(4-амино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)пропил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 5 2-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-3-(2-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)этил)-3-(2-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)пропил)-3-(2-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)пропил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)пропил)-3-(4-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 10 2-(1-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)пропил)-6-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)этил)-6-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 15 2-(1-(4-амино-3-(3-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 2-((9Н-пурин-6-иламино)метил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)этил)-3-о-толуил-4Н-хромен-4-она;
- 2-((9Н-пурин-6-иламино)метил)-3-(2-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 20 2-((9Н-пурин-6-иламино)метил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- (S)-2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)этил)-6-фтор-3-(2-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)этил)-3-(3,5-дифторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 25 2-(1-(4-амино-3-(3-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-((4-амино-3-(3-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 30 2-((4-амино-3-(3-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 2-((4-амино-3-(3-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;

- 2-((4-амино-3-(3-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- (R)-2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- (S)-2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-6-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 5 2-((4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-
- 10 4Н-хромен-4-она;
- 2-((4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-6-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 15 2-(1-(4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пропил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-((4-амино-3-(пиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-
- 20 фенил-4Н-хромен-4-она;
- 2-((4-амино-3-(3-гидроксипроп-1-инил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 2-((4-амино-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 25 2-((4-амино-3-(3-(гидроксиметил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 2-((4-амино-3-(1Н-индазол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 2-((4-амино-3-(3-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-
- 30 фенил-4Н-хромен-4-она;
- 2-((4-амино-3-(3-гидроксипропил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- N-(3-(4-амино-1-((4-оксо-3-фенил-4Н-хромен-2-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил)ацетамида;

- 2-((4-амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-фенил-4H-хромен-4-она;
- 2-((4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-фенил-4H-хромен-4-она;
- 5 2-((4-амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;
- 2-((4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;
- 10 2-(1-(4-амино-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-фенил-4H-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(1H-индазол-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-фенил-4H-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3-гидрокси-3-метилбут-1-инил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-фенил-4H-хромен-4-она;
- 15 2-(1-(4-амино-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;
- (S)-2-(1-(9H-пурин-6-иламино)этил)-3-фенил-4H-хромен-4-она;
- (S)-2-(1-(9H-пурин-6-иламино)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;
- 2-((4-амино-3-(1H-индазол-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-фенил-4H-хромен-4-она;
- 20 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;
- 25 2-(1-(4-амино-3-(1H-индазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3-метил-1H-индазол-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;
- 30 2-(1-(4-амино-3-(1H-индазол-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(2-(гидроксиметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;

- 2-(1-(4-амино-3-(4-фтор-3-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(4-фтор-3-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 5 2-(1-(4-амино-3-(3-гидроксипроп-1-инил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 10 2-(1-(4-амино-3-(3-хлор-5-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3-хлор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 15 2-(1-(4-амино-3-(3-(трифторметокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(4-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(4-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 20 2-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(4-фтор-2-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(4-фтор-2-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 25 2-((4-амино-3-(3-аминофенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 2-((4-амино-3-(3-метил-1Н-индазол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 30 2-(1-(4-амино-3-(2-аминопиримидин-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(1Н-индол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(4-хлор-3-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 35

- 2-(1-(4-амино-3-(4-хлор-3-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(2-хлор-5-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 5 2-(1-(4-амино-3-(2-хлор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3,4-диметоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3,4-дигидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 10 2-((4-амино-3-(3-метил-1Н-индазол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(1Н-индол-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 15 2-(1-(4-амино-3-(3-метил-1Н-индол-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- трет-бутил-(5-(4-амино-1-(1-(3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)тиофен-2-ил)метилкарбамата;
- 2-(1-(4-амино-3-(5-(аминаметил)тиофен-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 20 2-((4-амино-3-(3-метил-1Н-индазол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-6-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3-метил-1Н-индазол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 25 2-(1-(4-амино-3-(3-метил-1Н-индазол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3-метил-1Н-индазол-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- N-(4-(4-амино-1-(1-(3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил)ацетамида;
- 30 2-(1-(4-амино-3-(4-аминофенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3-метил-1Н-индазол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;

- 2-(1-(4-амино-3-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3-этил-1Н-индазол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 5 2-(1-(4-амино-3-(3-метил-1Н-индол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 4-(4-амино-1-(1-(3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)тиофен-2-карбальдегида;
- 10 2-(1-(4-амино-3-(5-(гидроксиметил)тиофен-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 15 2-(1-(4-амино-3-(3-метил-1Н-индазол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пропил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3-метил-1Н-индол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 20 2-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-((4-амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-((4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 25 2-(1-(4-амино-3-(3-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-((9Н-пурин-6-иламино)метил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 30 2-((9Н-пурин-6-иламино)метил)-6-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- (R)-2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-((4-амино-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-6-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3,5-дифтор-4-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 35

- 2-(1-(4-амино-3-(3,5-дифтор-4-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-((4-амино-3-(3,5-дифтор-4-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 5 2-((4-амино-3-(3,5-дифтор-4-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- (+)-2-(1-(4-амино-3-(3-метил-1Н-индазол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- (-)-2-(1-(4-амино-3-(3-метил-1Н-индазол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 10 2-(1-(4-амино-3-(3,5-диметоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(4-метокси-3,5-диметилфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 15 2-(1-(4-амино-3-(2-фтор-5-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(1-бензил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 20 2-(1-(4-амино-3-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 25 2-(1-(4-амино-3-(6-морфолинопиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(дибензо[b,d]фуран-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 30 2-(1-(4-амино-3-(4-(бензилокси)-3-хлорфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3-хлор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;

- 2-(1-(4-амино-3-(3-(диметиламино)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(4-этоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 5 2-(1-(4-амино-3-(4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(4-(трифторметокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 10 2-(1-(3-(4-ацетилфенил)-4-амино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(4-(бензилокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(4-(диметиламино)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 15 2-(1-(4-амино-3-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3-этоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(бензо[b]тиофен-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 20 2-(1-(4-амино-3-(5-хлортиофен-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 25 2-(1-(4-амино-3-(3-пропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(фуран-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(4-этоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 30 2-(1-(4-амино-3-(3-хлор-4-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;

- 2-(1-(4-амино-3-(6-фторпиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(пиримидин-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 5 2-(1-(4-амино-3-(3-(метоксиметил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(6-гидроксинафталин-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 10 2-(1-(4-амино-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 6-фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-(4-метоксифениламино)этил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 15 2-(1-(4-хлор-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-хлор-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 20 2-(1-(4-хлор-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(1,3-диметил-1Н-индазол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(2,3-диметил-2Н-индазол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 25 2-(1-(4-амино-3-(6-метоксинафталин-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(бензо[b]тиофен-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 30 2-(1-(4-амино-3-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(6-этоксинафталин-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 3-(4-амино-1-(1-(3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-N-циклопропилбензамида;
- 35

- 2-(1-(4-амино-3-(3-(морфолин-4-карбонил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3-(дифторметокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 5 5-(4-амино-1-(1-(3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фуран-2-карбальдегида;
- (S)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- (R)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 10 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- (S)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 15 (R)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-3-(3-фторфенил)-5-метокси-4Н-хромен-4-она;
- 2-((4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(3-фторфенил)-5-метокси-4Н-хромен-4-она;
- 20 2-((4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-((4-амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 25 2-((4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- (+)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 30 (-)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3-метил-1Н-индазол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;

- (+)-2-(1-(4-амино-3-(3-метил-1Н-индазол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- (-)-2-(1-(4-амино-3-(3-метил-1Н-индазол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 5 2-(1-(4-амино-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(4-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 10 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(бензофуран-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 15 2-(1-(4-амино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- (+)-2-(1-(4-амино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- (-)-2-(1-(4-амино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 20 2-(1-(4-амино-3-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(1Н-пиразол-4-ил)-4Н-хромен-4-она;
- 25 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3-изопропил-1Н-индазол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 30 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-(2-гидроксиэтиламино)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-(изопропиламино)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;

- 2-(1-(4-амино-3-(4-(диметиламино)-3-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 5 2-(1-(4-амино-3-(2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 10 2-(1-(4-(диметиламино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(4-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 15 2-(1-(4-амино-3-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(4-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 20 2-(1-(4-амино-3-этил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-изопропил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 25 2-(1-(4-амино-3-(бензо[b]тиофен-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-морфолино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(диметиламино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 30 2-(1-(4-амино-3-(пиперидин-1-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(6-изопропоксипиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;

- 2-(1-(4-амино-3-(метилтио)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 4-метилбензолсульфоната 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 5 4-метилбензолсульфоната 2-(1-(4-амино-3-(3-метил-1Н-индазол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(4-(1-бензгидрилазетидин-3-илокси)-3-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 10 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-(оксетан-3-илокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(пирролидин-1-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 15 N-(4-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил)изобутирамида;
- 2-(1-(4-амино-3-(4-изобутилфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(4-изопропокси-3-метилфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 20 2-(1-(4-амино-3-(4-(5,6-дигидро-4Н-1,3-оксазин-2-ил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 4-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-N-метилбензолсульфонамида;
- 25 4-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-фтор-N-изопропилбензамида;
- 2-(1-(4-амино-3-(4-(5-(метиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- N-(4-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)бензил)метансульфонамида;
- 30 4-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-N-изопропилбензолсульфонамида;
- 4-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-N-циклопропилбензолсульфонамида;

- 2-(1-(4-амино-3-(2-изопропоксипиримидин-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- (R)/(S)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 5 4-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)бензолсульфонамида;
- метил-4-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)тиофен-2-карбоксилата;
- 2-(1-(4-амино-3-(5-метилтиофен-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 10 2-(1-(4-амино-3-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- метил-4-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-фторбензоата;
- 15 2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)пропил)-5-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3-гидроксипроп-1-инил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 4-метилбензолсульфоната (S)/(R)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 20 (+)-2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- (R)/(S)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 25 2-(1-(4-амино-3-(4-метокси-3,5-диметилфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(4-(метоксиметил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 30 трет-бутил-(5-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фуран-2-ил)метилкарбамата;
- 2-(1-(4-амино-3-(2,4-диметилтиазол-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;

- 2-(1-(4-амино-3-(5-(морфолинометил)тиофен-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(4-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 5 (-)-2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(1,3-диметил-1Н-индазол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(2,3-диметил-2Н-индазол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 10 N-(4-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-фторфенил)изобутирамида;
- N-(4-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-фторфенил)ацетамида;
- 2-(1-(4-(диметиламино)-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 15 5-фтор-2-(1-(3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-4-(метиламино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 5-фтор-2-(1-(3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-4-морфолино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 20 N-(2-фтор-4-(1-(1-(5-фтор-3-(4-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-4-морфолино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил)изобутирамида;
- N-(2-фтор-4-(1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-4-морфолино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил)изобутирамида;
- сульфата (S)/(R)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 25 (S)/(R)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- камфорсульфоната (S)/(R)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 30 2-(1-(4-амино-3-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(1Н-пиразол-4-ил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(4-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 35

- (S)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(4-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- (R)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(4-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 5 (S)-2-(1-(4-амино-3-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(4-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- (R)-2-(1-(4-амино-3-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(4-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-(диметиламино)-3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 10 5-фтор-2-(1-(3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-4-(метиламино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- (S)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 15 (R)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- (S)-2-(1-(4-амино-3-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- (R)-2-(1-(4-амино-3-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 20 (+)-5-фтор-2-(1-(3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-4-(метиламино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- (-)- 5-фтор-2-(1-(3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-4-(метиламино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 25 2-(1-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)этил)-5-фтор-3-(4-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 5-фтор-3-(4-фторфенил)-2-(1-(6-морфолино-9Н-пурин-9-ил)этил)-4Н-хромен-4-она;
- 30 она;
- 5-фтор-3-(4-фторфенил)-2-(1-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-9Н-пурин-9-ил)этил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(6-(диметиламино)-9Н-пурин-9-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;

- 2-(1-(6-(диметиламино)-9Н-пурин-9-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 5-фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-(3-(3-метил-1Н-индазол-6-ил)-4-морфолино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4Н-хромен-4-она;
- 5 2-(1-(4-амино-3-(3-хлор-4-морфолинофенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- (+)-2-(1-(4-амино-3-(4-изопропокси-3-метилфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- (-)-2-(1-(4-амино-3-(4-изопропокси-3-метилфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 10 (S)/(R)-5-фтор-2-(1-(3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-4-морфолино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3-хлор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 15 2-(1-(4-амино-3-(2-метилбензо[d]оксазол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 5-фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-(6-морфолино-9Н-пурин-9-ил)этил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-5-морфолино-4Н-хромен-4-она;
- 20 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-морфолино-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 6-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)изоиндолин-1-она;
- 25 5-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)изоиндолин-1-она;
- 2-(1-(3-(4-ацетил-3-фторфенил)-4-амино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 5-фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-9Н-пурин-9-ил)этил)-4Н-хромен-4-она;
- 30 (S)-2-(1-(4-амино-3-(3-хлор-4-морфолинофенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- (R)-2-(1-(4-амино-3-(3-хлор-4-морфолинофенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;

N-(3-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил)метансульфонамида;

(S)-2-(1-(6-(диметиламино)-9Н-пурин-9-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;

5 (R)-2-(1-(6-(диметиламино)-9Н-пурин-9-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;

2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-5-фтор-3-(2-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;

2-(1-(4-амино-3-(4-этоксис-3-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;

10 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пропил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;

(S)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-(2-метокси-9Н-пурин-6-иламино)этил)-4Н-хромен-4-она;

15 (R)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-(2-метокси-9Н-пурин-6-иламино)этил)-4Н-хромен-4-она;

(S)/(R)-5-фтор-2-(1-(2-фтор-9Н-пурин-6-иламино)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;

(S)/(R)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-метил-3-фенил-4Н-хромен-4-она;

20 2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-5-фтор-3-о-толуил-4Н-хромен-4-она; и их фармацевтически приемлемых солей.

В другом предпочтительном варианте реализации соединение формулы (I) представляет собой ингибитор PI3K-дельта, выбранный из

25 2-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-5-метил-3-о-толуилхиназолин-4(3Н)-она (IC87114);

(S)-2-(1-((9Н-пурин-6-ил)амино)пропил)-5-фтор-3-фенилхиназолин-4(3Н)-она (CAL-101, иделалисиб);

INCB040093;

AMG 319;

30 (S)-2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она (соединение C);

(S)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она; и

их фармацевтически приемлемых солей.

[36] В дополнительном предпочтительном варианте реализации соединение формулы (I) представляет собой двойной ингибитор PI3K-дельта и гамма, выбранный из

(S)-3-(1-((9H-пурин-6-ил)амино)этил)-8-хлор-2-фенилизохинолин-1(2H)-она (IPI-145);

5 (+)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она (соединение A1);

(-)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она; и

их фармацевтически приемлемых солей.

10 [37] В предпочтительном варианте реализации ингибитор PDE-4 представляет собой апремиласт (aprelimilast) или рофлумиласт.

[38] Другой вариант реализации представляет собой набор для лечения аутоиммунного, респираторного или воспалительного заболевания или состояния, содержащий:

15 (i) ингибитор PI3K-дельта или ингибитор PI3K-дельта и гамма и (ii) ингибитор PDE4 в составе одной фармацевтической композиции или отдельных фармацевтических композиций;

(ii) необязательно, инструкции по лечению аутоиммунного, респираторного или воспалительного заболевания или состояния с использованием ингибитора PI3K-
20 дельта или ингибитора PI3K-дельта и гамма и ингибитора PDE4, и

(iii) необязательно, контейнер для размещения фармацевтической композиции или фармацевтических композиций.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[39] На **фигуре 1** показано ингибирующее действие соединения A и его
25 комбинации с соединением B в концентрациях 30 и 300 нМ в отношении высвобождения ФНОα клетками U-937. **p<0,01 и ***p<0,001 (по сравнению с соединением A).

[40] На **фигуре 2** показано действие соединения A и его комбинации с соединением B в концентрации 300 нМ на высвобождение MMP-9 клетками THP-1.

[41] На **фигуре 3** показано действие соединения А совместно с соединением В (30 нМ) или без него на экспрессию pAkt (S473) в дифференцированных клетках U937 после стимуляции экстрактом сигаретного дыма (ЭСД).

[42] На **фигуре 4** показано ингибирующее действие соединения А и его комбинации с соединением В (300 нМ) в отношении высвобождения эластазы нейтрофилами человека. ** $p < 0,01$ и *** $p < 0,001$ (по сравнению с соединением А).

[43] На **фигуре 5** показано действие соединения А и его комбинации с соединением В (300 нМ) в отношении пролиферации клеток A549 после воздействия ЭСД. * соответствует $p < 0,05$, ** соответствует $p < 0,01$, и *** соответствует $p < 0,001$ по сравнению с введением исключительно соединения А.

[44] На **фигуре 6** показано ингибирование апоптоза в клетках A549 под действием соединения А и его комбинации с соединением В (300 нМ).

[45] На **фигурах 7А, 7В и 7С** показано ингибирование инфильтрации нейтрофилами под действием соединения А, соединения С и их комбинации, соответственно.

[46] На **фигурах 8А, 8В и 8С** показано ингибирование инфильтрации нейтрофилами под действием соединения А, соединения А1 и их комбинации.

[47] На **фигуре 9** показано ингибирование инфильтрации макрофагами под действием соединения А, соединения С и их комбинации при острой инфильтрации клеток, индуцированной сигаретным дымом, у самцов мышей Balb/c.

[48] На **фигуре 10** показано ингибирование инфильтрации макрофагами под действием соединения А, соединения А1 и их комбинации при острой инфильтрации клеток, индуцированной сигаретным дымом, у самцов мышей Balb/c.

[49] На **фигуре 11** показано ингибирование инфильтрации макрофагами под действием соединения А, соединения С и их комбинации при хронической инфильтрации клеток, индуцированной сигаретным дымом, у самцов мышей Balb/c.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[50] Предполагается, что если при описании физических свойств, таких как молекулярная масса, или химических свойств, таких как химические формулы,

используют диапазоны, то включены все комбинации и подкомбинации диапазонов и конкретных их вариантов реализации. Термин «примерно», относящийся к числу или числовому диапазону, означает, что указанное число или числовой диапазон является примерным с точностью до погрешности эксперимента (или статистической погрешности эксперимента), и, таким образом, число или числовой диапазон может отличаться от указанного числа или числового диапазона, например, от 1% до 15%. Термин «содержащий» (и родственные термины, такие как «содержат» или «содержит» или «имеющий» или «включающий») включает варианты реализации, например, вариант реализации какой-либо композиции вещества, композиции, метода или способа и т.д., которые «состоят из» или «состоят по существу из» описанных отличительных признаков.

[51] В настоящем описании следующие сокращения и термины имеют указанные значения: PI3K = фосфоинозитид-3-киназа; PI = фосфатидилинозитол; и MeI = метилиодид.

[52] Сокращения, используемые в настоящем описании, имеют значения, общепринятые в области химии и биологии, если не указано иное.

[53] Термины «замещенный или незамещенный», «алкил», «алкокси», «алкенил», «алкинил», «арил», «арилалкил», «циклоалкил», «циклоалкилалкил», «циклоалкенилалкил», «циклоалкенил», «гетероарил», «гетероарилалкил», «гетероциклическое кольцо» (или гетероциклил) и «гетероциклилалкил» являются такими, как определено в международных заявках на патент № PCT/IB2010/002804 и PCT/US2012/36594. Подходящие фармацевтически приемлемые соли ингибиторов PI3K, описанных в настоящей заявке, включают соли, описанные в международных заявках на патент № PCT/IB2010/002804 и PCT/US2012/36594.

[54] Термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относится к такому количеству соединения или комбинации соединений, описанных в настоящей заявке, которое является достаточным для реализации предполагаемого применения, включая, но не ограничиваясь ими, лечение заболевания, такого как определено ниже. Терапевтически эффективное количество может быть различным в зависимости от предполагаемого применения (*in vitro* или *in vivo*) или субъекта и болезненного состояния, подвергающегося лечению, например, массы и тела и возраста субъекта, тяжести болезненного состояния, способа введения и т.д., и может быть легко определено специалистом в данной области техники. Термин также относится к дозе, которая вызывает определенный ответ в клеточных мишенях, например, снижение

адгезии тромбоцитов и/или миграции клеток. Конкретная доза может быть различной в зависимости от конкретных выбранных соединений, используемой схемы дозирования, возможного введения в комбинации с другими соединениями, времени введения, ткани, в которую проводят введение, и физической системы доставки, при помощи которой переносят дозу.

[55] Используемые в настоящем описании термины «лечение» и «лечить» относятся к способу достижения благоприятного или желаемого результата, включая, но не ограничиваясь ими, терапевтическое благоприятное действие и/или профилактическое благоприятное действие. Под терапевтическим благоприятным действием понимают устранение или ослабление основного заболевания, подвергающегося лечению. Кроме того, терапевтическое благоприятное действие достигают при устранении или ослаблении одного или более физиологических симптомов, связанных с основным заболеванием, то есть у пациента наблюдают улучшение, даже несмотря на то, что у пациента все еще может сохраняться основное заболевание. Для достижения профилактического благоприятного действия композиции можно вводить пациенту, подверженному риску развития определенного заболевания, или пациенту, который сообщает о наличии одного или более физиологических симптомов заболевания, даже если диагноз с указанным заболеванием еще не поставлен.

[56] Термин «терапевтическое действие», используемый в настоящем описании, охватывает терапевтическое благоприятное действие и/или профилактическое благоприятное действие, такие как описано выше. Профилактическое действие включает отсрочку или устранение проявления заболевания или состояния, отсрочку или устранение проявления симптомов заболевания или состояния, замедление, остановку или обращение вспять прогрессирования заболевания или состояния или любую их комбинацию.

[57] Термин «субъект» или «пациент» относится к животному, такому как млекопитающее, например, человек. Способы, описанные в настоящей заявке, могут подходить для лечения человека и ветеринарных применений. В некоторых вариантах реализации пациент представляет собой млекопитающее, а в некоторых вариантах реализации пациент представляет собой человека. Для ветеринарных задач термин «субъект» и «пациент» включает, но не ограничивается ими, сельскохозяйственных животных, включая коров, овец, свиней, лошадей и коз; комнатных животных, таких как собаки и кошки; экзотических животных и/или животных, содержащихся в зоопарке;

лабораторных животных, включая мышей, крыс, кроликов, морских свинок и хомяков; и домашнюю птицу, такую как курица, индейка, утка и гусь.

[58] Термин «селективное ингибирование» или «селективно ингибировать», используемый в отношении биологически активного агента, относится к способности агента селективно снижать сигнальную активность мишени по сравнению с нецелевой сигнальной активностью посредством непосредственного или непрямого взаимодействия с мишенью.

[59] Используемый в настоящем описании термин «селективный ингибитор PI3-киназы δ », в целом, относится к соединению, которое более эффективно ингибирует активность изофермента PI3-киназы δ по сравнению с другими изоферментами семейства PI3K (альфа, бета и гамма). Например, селективный ингибитор PI3-киназы δ может относиться к соединению, которое имеет 50% ингибирующую концентрацию (IC50) в отношении PI3-киназы-дельта I типа, которая ниже значения IC50 ингибитора в отношении оставшихся PI3-киназ I типа (т.е. альфа, бета и гамма) по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 100 раз или более.

[60] Используемый в настоящем описании термин «двойной ингибитор PI3-киназы-дельта (δ) и гамма (γ)», в целом, относится к соединению, которое более эффективно ингибирует активность обоих изоферментов PI3-киназы δ и γ по сравнению с другими изоферментами семейства PI3K. Таким образом, соединение, представляющее собой двойной ингибитор PI3-киназы δ и γ , является более селективным в отношении PI3-киназы δ и γ по сравнению с традиционными ингибиторами PI3K, такими как вортманнин и LY294002, которые являются «неселективными ингибиторами PI3K».

[61] Например, двойной селективный ингибитор PI3-киназы δ и γ может относиться к соединению, имеющему 50% ингибирующую концентрацию (IC50) в отношении PI3-киназ-дельта и гамма I типа, которая ниже значения IC50 ингибитора в отношении остальных PI3-киназ I типа (т.е. альфа и бета) по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 100 раз или более.

[62] Способы лечения согласно настоящему изобретению включают способы лечения состояний, связанных с воспалительным ответом. «Воспалительный ответ» характеризуется покраснением, жжением, отеком и болью (т.е. воспалением) и, как правило, включает повреждение или разрушение ткани. Воспалительный ответ, как правило, представляет собой локализованный защитный ответ, обусловленный

повреждением или разрушением тканей, который служит для устранения, ослабления или отделения (изоляции) агента, вызывающего повреждение, и поврежденной ткани. Воспалительные ответы в значительной степени связаны с направленной миграцией лейкоцитов и/или с хемотаксисом лейкоцитов (например, нейтрофилов). Воспалительные
5 ответы могут возникать в результате инфицирования патогенными организмами и вирусами по причинам, не связанным с инфекцией, таким как травма или реперфузия после инфаркта миокарда или инсульта, иммунные ответы на чужеродные антигены и аутоиммунные заболевания. Воспалительные ответы, поддающиеся лечению при помощи способов и соединений согласно настоящему изобретению, охватывают состояния,
10 связанные с реакциями специфической защитной системы, а также состояния, связанные с реакциями неспецифической защитной системы.

[63] Способы лечения согласно настоящему изобретению включают способы лечения состояний, связанных с активацией клеток воспаления. «Активация клеток воспаления» относится к инициированию под действием стимула (включая, но не
15 ограничиваясь ими, цитокины, антигены или аутоантитела) пролиферативного клеточного ответа, выработки растворимых медиаторов (включая, но не ограничиваясь ими, цитокины, радикалы кислорода, ферменты, простаноиды или вазоактивные амины) или экспрессии на поверхности клетки новых медиаторов или более высокого числа медиаторов (включая, но не ограничиваясь ими, основные антигены гистосовместимости
20 или молекулы клеточной адгезии) в клетках воспаления (включая, но не ограничиваясь ими, моноциты, макрофаги, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, гранулоциты (полиморфонуклеарные лейкоциты, включая нейтрофилы, базофилы и эозинофилы), тучные клетки, дендритные клетки, клетки Лангерганса и клетки эндотелия). Специалистам в данной области техники следует понимать, что активация одного
25 фенотипа или комбинации указанных фенотипов в указанных клетках может влиять на инициирование, сохранение или обострение воспалительного состояния.

[64] «Аутоиммунное заболевание», используемое в настоящем описании, относится к любой группе нарушений, при которых повреждение ткани связано с гуморальным или клеточным ответом на собственные составляющие организма.

30 [65] «Аллергическое» заболевание, в целом, относится к любым симптомам, повреждениям ткани или потере функции ткани, вызванным аллергией.

[66] «Артритическое» заболевание, в целом, относится к любому заболеванию, характеризующемуся очагами воспаления в суставах, имеющими различную этиологию.

[67] «Дерматит», в целом, относится к любому из крупного семейства заболеваний кожи, характеризующемуся воспалением кожи, имеющим различную этиологию.

[68] Термин «совместное введение», «вводить в комбинации с» и грамматические эквиваленты, используемые в настоящем описании, охватывают введение двух или более агентов животному, при котором оба указанных агента и/или их метаболиты присутствуют в организме животного в одно время. Совместное введение включает одновременное введение в составе отдельных композиций, введение в различное время в составе отдельных композиций или введение композиции, в состав которой входят оба указанных агента.

[69] Термин «фармацевтически приемлемые соли», используемый в настоящем описании, включает соли, полученные из неорганических оснований, таких как Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn и Mn; соли органических оснований, таких как N,N'-диацетилэтилендиамин, глюкамин, триэтиламин, холин, гидроксид, дициклогексиламин, метформин, бензиламин, триалкиламин и тиамин; соли хиральных оснований, таких как алкилфениламин, глицинол и фенилглицинол; соли природных аминокислот, таких как глицин, аланин, валин, лейцин, изолейцин, норлейцин, тирозин, цистин, цистеин, метионин, пролин, гидроксипролин, гистидин, орнитин, лизин, аргинин и серин; четвертичные аммонийные соли соединений согласно настоящему изобретению с алкилгалогенидами, алкилсульфатами, такими как MeI и (Me)₂SO₄; соли искусственных аминокислот, таких как D-изомеры или замещенные аминокислоты; соли гуанидина; и соли замещенного гуанидина, где заместители выбраны из нитро, amino, алкила, алкенила, алкинила, соли аммония или замещенного аммония и соли алюминия. Если это возможно, соли могут включать соли присоединения кислот, которые представляют собой сульфаты, нитраты, фосфаты, перхлораты, бораты, гидрогалогениды, ацетаты, тартраты, малеаты, цитраты, фумараты, сукцинаты, пальмоаты, метансульфонаты, бензоаты, салицилаты, бензолсульфонаты, аскорбаты, глицерофосфаты и кетоглутараты.

Ингибиторы PI3K-дельта и двойные ингибиторы PI3K-дельта и гамма

[70] Примеры селективных ингибиторов PI3-киназы δ и двойных ингибиторов PI3-киназы-дельта (δ) и гамма (γ), которые можно применять в композициях и способах, описанных в настоящей заявке, включают, но не ограничиваются ими, CAL-101 (иделалисиб), IPI-145 (дувелисиб) и соединения, предложенные в международной публикации WO 2012/151525, опубликованных заявках на патент США №2011/0118257 и 2012/0289496, международных заявках на патент №PCT/IB2010/002804, поданной 3

ноября 2010 года, PCT/US2012/36594, поданной 4 мая 2012 года, PCT/US2013/055434, поданной 2 июля 2013 года, и заявке на патент США №13/933856, поданной 2 июля 2013 года. Дополнительные неограничивающие примеры также предложены в международных публикациях WO 2001/081346, WO 2003/035075, WO 2005/113554, WO 2006/024666, WO 2008/118454, WO 2008/118455, WO 2009/010530, WO 2009/064802, WO 2009/088986, WO 2009/088990, WO 2009/147189, WO 2010/005558, WO 2010/051042, WO 2010/051043, WO 2010/056320, WO 2010/057048, WO 2010/092015, WO 2010/092962, WO 2010/096389, WO 2010/102958, WO 2010/110685, WO 2010/110686, WO 2010/111432, WO 2010/123931, WO 2010/135014, WO 2010/136491, WO 2010/138589, WO 2010/144513, WO 2010/151737, WO 2010/151740, WO 2010/151791, WO 2011/005119, WO 2011/008302, WO 2011/008487, WO 2011/011550, WO 2011/012883, WO 2011/021038, WO 2011/022439, WO 2011/041399, WO 2011/041634, WO 2011/048111, WO 2011/048936, WO 2011/055215, WO 2011/075268, WO 2011/075630, WO 2011/075643, WO 2011/101429, WO 2011/123751, WO 2011/130342, WO 2011/156759, WO 2011/163195, WO 2012/003262, WO 2012/003264, WO 2012/003271, WO 2012/003274, WO 2012/003278, WO 2012/003283, WO 2012/004299, WO 2012/007493, WO 2012/0135009, WO 2012/020762, WO 2012/021696, WO 2012/032067, WO 2012/037204, WO 2012/037226, WO 2012/040634, WO 2012/044641, WO 2012/052753, WO 2012/055846, WO 2012/061696, WO 2012/064973, WO 2012/068343, WO 2012/087784, WO 2012/087881, WO 2012/097000, WO 2012/107465, WO 2012/116237, WO 2012/121953, WO 2012/125510, WO 2012/125629, WO 2012/126901, WO 2012/135160, WO 2012/135166, WO 2012/135175, WO 2012/140419, WO 2012/146666, WO 2012/146667, WO 2012/148548, WO 2012/151525, заявках на патент США №2012/0220575, 2012/0238587, WO 2013/012915, WO 2013/012918, WO 2013/032591, WO 2013/033569, WO 2013/052699, WO 2013/057711, WO 2013/067141, WO 2013/067306, WO 2013/071264, WO 2013/078441, WO 2013/082540, WO 2013/090725, WO 2013/116562, WO 2013/132270, WO 2013/134288, WO 2013/136075 и WO 2013/136076. Содержание каждой из указанных публикаций, касающееся описания ингибиторов PI3K и их получения, включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Ингибиторы PDE-4

[71] Ингибиторы PDE-4, подходящие для применения в композициях и способах, описанных в настоящей заявке, включают, но не ограничиваются ими, энпрофиллин, теофиллин, аминофиллин, окстрифиллин, апремиласт, рофлумиласт, арифло (циломиласт), тофимиласт, пумафентрин, лиримиласт, арофиллин, атизорам, оглемиластум, D-4418, Bay-198004, BY343, CP-325,366, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), NCS-613, CDP-840, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, V 1 1294A, CI-

1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370, N-(3,5-дихлор-1-оксопиридин-4-ил)-4-дифторметокси-3-циклопропилметоксибензамид, (-)-п-[(4aR*,10bS*)-9-этокси-1,2,3,4,4a,10b-гексагидро-8-метокси-2-метилбензо[s][1,6]-нафтиридин-6-ил]-N,N-диизопропилбензамид, (R)-(+)-1-(4-бромбензил)-4-[(3-циклопентилокси)-4-метоксифенил]-2-пирролидон, 3-(циклопентилокси-4-метоксифенил)-1-(4-N'-[N-2-циано-S-метилизотиоуреидо]бензил)-2-пирролидон, цис[4-циано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклогексан-1-карбоновую кислоту], 2-карбометокси-4-циано-4-(3-циклопропилметокси-4-дифторметоксифенил)циклогексан-1-он, цис[4-циано-4-(3-циклопропилметокси-4-дифторметоксифенил)циклогексан-1-ол], (R)-(+)-этил-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)пирролидин-2-илиден]ацетат, (S)-(-)-этил-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)пирролидин-2-илиден]ацетат, 9-циклопентил-5,6-дигидро-7-этил-3-(2-тиенил)-9Н-пиразоло[3,4-с]-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин и 9-циклопентил-5,6-дигидро-7-этил-3-(трет-бутил)-9Н-пиразоло[3,4-с]-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин, необязательно в форме рацемата, энантиомеров, диастереомеров или фармацевтически приемлемых солей, сольватов или гидратов, или соединения, предложенные в WO 2012/016845 и WO 2012/016889.

[72] В предпочтительном варианте реализации ингибитор PDE4 выбран из теофиллина, аминофиллина, октрифиллина, рофлумиласта и апремиласта. В дополнительном предпочтительном варианте реализации ингибитор PDE4 представляет собой рофлумиласт. В другом варианте реализации ингибитор PDE4 представляет собой апремиласт.

Фармацевтические композиции

[73] Согласно одному из аспектов в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор PI3K-дельта или двойной ингибитор PI3K-дельта и гамма и ингибитор PDE4 и, необязательно, один или более фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ.

[74] В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество ингибитора PI3K-дельта или двойного ингибитора PI3K-дельта и гамма и терапевтически эффективное количество ингибитора PDE4. В другом варианте реализации фармацевтическая композиция содержит синергически эффективное количество (i) ингибитора PI3K-дельта или двойного ингибитора PI3K-дельта и гамма и (ii) ингибитора PDE4. Например, фармацевтическая композиция может содержать от примерно 0,1 мкг до примерно 2 г, предпочтительно от

примерно 1 мкг до примерно 1000 мг, более предпочтительно от примерно 10 мкг до примерно 500 мг, например, от примерно 100 мкг до примерно 100 мг ингибитора PI3K-дельта или двойного ингибитора PI3K-дельта и гамма и от примерно 0,1 мкг до примерно 500 мг, предпочтительно от примерно 1 мкг до примерно 100 мг, более предпочтительно от примерно 10 мкг до примерно 50 мг, например, от примерно 10 мкг до примерно 10 мг ингибитора PDE4.

[75] Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать один или более дополнительных активных ингредиентов, таких как те, что подходят для предотвращения и/или лечения респираторного заболевания, таких как бета2-агонисты (например, салбутанол, салметерол и вилантерол); кортикостероиды (такие как флутиказона пропионат или фуروات, флунизолит, мометазона фуروات, рофлепонид и циклезонид); и антихолинергические или антимускариновые агенты (такие как ипратропия бромид, окситропия бромид, тиотропия бромид и оксипутинин); и их комбинации.

[76] Фармацевтические носители и/или вспомогательные вещества могут быть выбраны из разбавителей, наполнителей, солей, разрыхлителей, связывающих веществ, смазывающих веществ, глидантов, увлажнителей, матриц с контролируемым высвобождением, красителей, вкусоароматических добавок, буферов, стабилизаторов, веществ, увеличивающих растворимость, и их комбинаций.

[77] Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с одним или более дополнительными активными ингредиентами, такими как те, что описаны выше. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить одновременно или последовательно с одним или более другими активными ингредиентами. При желании при использовании в качестве комбинации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению и другие активные ингредиенты можно вводить совместно, или их можно вводить последовательно.

[78] Соединения и фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить при помощи любого способа, обеспечивающего доставку соединений к месту действия, включая, но не ограничиваясь ими, такие способы как пероральный, интраназальный, местный (например, чрескожный), интрадуоденальный, парентеральный (включая внутривенный, внутриартериальный, внутримышечный, внутрисосудистый, интраперитонеальный или инъекцию или инфузию), внутрикожный,

интрамаммарный, интратекальный, внутриглазной, ретробульбарный, внутрилегочный (например, лекарственные средства, вводимые в виде аэрозоля) или подкожный (включая введение депо для долгосрочного высвобождения, например, под капсулу селезенки, в мозг или в роговицу), подъязычный, анальный, ректальный, вагинальный или введение
5 путем хирургической имплантации (например, под капсулу селезенки, в мозг или в роговицу) или ингаляции.

[79] Композиции можно вводить в твердой, полутвердой, жидкой или газообразной форме или в виде высушенного порошка, например, в лиофилизированной форме. Фармацевтические композиции могут быть упакованы в формы, подходящие для
10 доставки, включая, например, твердые лекарственные формы, такие как капсулы, сашеты, крахмальные капсулы, желатиновые капсулы, бумажные пакетики, таблетки, суппозитории, гранулы, пилюли, формованные пастилки и пастилки для рассасывания. Тип упаковки, в целом, зависит от желаемого способа введения. Кроме того, предполагаются имплантируемые составы с замедленным высвобождением, а также
15 чрескожные составы. В одном из предпочтительных вариантов реализации фармацевтическая композиция представляет собой твердую пероральную лекарственную форму, такую как таблетка или капсула.

[80] В другом варианте реализации фармацевтическая композиция подходит для ингаляции (например, путем введения в виде аэрозоля).

20 [81] Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтической композиции согласно любому из вариантов реализации, описанных в настоящей заявке, для применения для лечения аутоиммунных, респираторных и/или воспалительных заболеваний и состояний.

[82] Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к способу
25 лечения аутоиммунных, респираторных и/или воспалительных заболеваний и состояний, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции согласно любому из вариантов реализации, описанных в настоящей заявке.

[83] Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к применению
30 фармацевтической композиции согласно любому из вариантов реализации, описанных в настоящей заявке, для получения лекарственного средства для лечения аутоиммунных, респираторных и/или воспалительных заболеваний и состояний у субъекта, нуждающегося в этом.

[84] Ингибитор PI3K-дельта, входящий в состав фармацевтических композиций согласно любому из вариантов реализации, описанных в настоящей заявке, может находиться в виде сольвата, гидрата или соли фармакологически приемлемой кислоты или основания.

5 [85] Двойной ингибитор PI3K-дельта и гамма, входящий в состав фармацевтических композиций согласно любому из вариантов реализации, описанных в настоящей заявке, может находиться в виде сольвата, гидрата или соли фармакологически приемлемой кислоты или основания.

10 [86] Ингибитор PDE4, входящий в состав фармацевтических композиций согласно любому из вариантов реализации, описанных в настоящей заявке, может находиться в виде сольвата, гидрата или соли фармакологически приемлемой кислоты или основания.

[87] В одном из вариантов реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции согласно любому из вариантов реализации, описанных в настоящей заявке, где ингибитор PDE4 представляет собой рофлумаилас.

15 [88] Другой конкретный вариант реализации настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям согласно любому из вариантов реализации, описанных в настоящей заявке, где ингибитор PDE4 представляет собой апремиласт.

20 [89] Другой конкретный вариант реализации настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям согласно любому из вариантов реализации, описанных в настоящей заявке, где ингибитор PDE4 представляет собой теофиллин.

Способы лечения

25 [90] Другой вариант реализации настоящего изобретения представляет собой способ лечения заболевания, связанного с иммунной системой (например, аутоиммунного заболевания), заболевания или нарушения, при котором происходит воспаление (например, астмы, хронической обструктивной болезни легких, ревматоидного артрита, воспалительного заболевания кишечника, гломерулонефрита, нейровоспалительных заболеваний, рассеянного склероза, увеита и нарушений иммунной системы), рака или другого пролиферативного заболевания, заболевания или нарушения печени или заболевания или нарушения почек. Способ включает введение эффективного количества
30 ингибитора PI3K-дельта или двойного ингибитора PI3K-дельта и гамма и ингибитора PDE4.

[91] Ингибитор PI3K-дельта или двойной ингибитор PI3K-дельта и гамма и ингибитор PDE4 (и необязательно другие активные ингредиенты) можно включать и вводить в составе одной фармацевтической композиции, или в качестве альтернативы их можно вводить в составе отдельных фармацевтических композиций, которые можно вводить одновременно или в различные моменты времени.

[92] Вводимое количество каждого соединения зависит от субъекта (в частности, такого как млекопитающее или человек), подвергающегося лечению, тяжести нарушения или состояния, скорости введения, фармакокинетики соединения и решения лечащего врача. В одном из вариантов реализации эффективная дозировка ингибитора PI3K-дельта или двойного ингибитора PI3K-дельта и гамма составляет от примерно 0,001 до примерно 100 мг на кг массы тела в день, например, от примерно 1 до примерно 35 мг/кг/день, в составе одной или нескольких доз. В случае человека с массой тела 70 кг указанное количество составляет от примерно 0,05 до 7 г/день, предпочтительно от примерно 0,05 до примерно 2,5 г/день. В одном из вариантов реализации эффективная дозировка ингибитора PDE4 составляет от примерно 0,001 до примерно 100 мг на кг массы тела в день, например, от примерно 0,1 до примерно 100 мкг/кг/день, в составе одной или нескольких доз (например, от примерно 7 до примерно 7000 мкг/день или от примерно 10 до примерно 1000 мкг/день). Эффективное количество ингибитора PI3K-дельта или двойного ингибитора PI3K-дельта и гамма и/или ингибитора PDE4 можно вводить в виде одной или нескольких доз (например, два или три раза в день).

[93] В другом варианте реализации каждый из ингибитора PI3K-дельта или двойного ингибитора PI3K-дельта и гамма и ингибитора PDE4 вводят в количестве в диапазоне от примерно 0,01 мг до примерно 1000 мг.

[94] В другом варианте реализации ежедневно вводят от примерно 0,05 мг до примерно 7 г ингибитора PI3K-дельта или двойного ингибитора PI3K-дельта и гамма и от примерно 7 до примерно 7000 мкг (например, от примерно 10 до примерно 1000 мкг) ингибитора PDE4. Например, если в качестве ингибитора PDE4 применяют рофлумиласт, то ежедневно вводят от примерно 100 до примерно 2000 мкг рофлумиласта (предпочтительно перорально или путем ингаляции). В другом варианте реализации ежедневно вводят примерно 200, 300, 400, 500 или 600 мкг рофлумиласта (предпочтительно перорально или путем ингаляции).

[95] Ингибитор PI3K-дельта или двойной ингибитор PI3K-дельта и гамма и ингибитор PDE4 можно вводить перорально или путем ингаляции. В одном из вариантов

реализации ингибитор PI3K-дельта или двойной ингибитор PI3K-дельта и гамма вводят путем ингаляции, а ингибитор PDE4 вводят перорально. В другом варианте реализации ингибитор PI3K-дельта или двойной ингибитор PI3K-дельта и гамма и ингибитор PDE4 вводят перорально. В другом варианте реализации ингибитор PI3K-дельта или двойной ингибитор PI3K-дельта и гамма вводят перорально, а ингибитор PDE4 вводят путем ингаляции. В другом варианте реализации ингибитор PI3K-дельта или двойной ингибитор PI3K-дельта и гамма и ингибитор PDE4 вводят путем ингаляции.

[96] В дополнительных вариантах реализации любого из способов, описанных в настоящей заявке, ингибитор PI3K-дельта или двойной ингибитор PI3K-дельта и гамма и ингибитор PDE4 вводят перорально или путем ингаляции. Например, ингибитор PI3K-дельта или двойной ингибитор PI3K-дельта и гамма и ингибитор PDE4 вводят перорально. Ингибитор PI3K-дельта или двойной ингибитор PI3K-дельта и гамма и ингибитор PDE4 вводят путем ингаляции. Один из ингибитора PI3K-дельта или двойного ингибитора PI3K-дельта и гамма вводят перорально, а ингибитор PDE4 вводят путем ингаляции, или один из ингибитора PI3K-дельта или двойного ингибитора PI3K-дельта и гамма вводят путем ингаляции, а ингибитор PDE4 вводят перорально.

[97] В дополнительных вариантах реализации любого из способов, описанных в настоящей заявке, ингибитор PI3K-дельта или двойной ингибитор PI3K-дельта и гамма и ингибитор PDE4 вводят в отношении от примерно 1:100 до примерно 100:1 по массе.

[98] В одном из вариантов реализации терапевтически эффективное количество ингибитора PI3K-дельта или двойного ингибитора PI3K-дельта и гамма вводят с частотой от двух раз в день до одного раза в три недели, а терапевтически эффективное количество ингибитора PDE4 вводят с частотой от двух раз в день до одного раза в три недели.

[99] Примеры иммунных нарушений, которые можно подвергать лечению с применением соединений согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, псориаз, ревматоидный артрит, васкулит, воспалительное заболевание кишечника, дерматит, остеоартрит, астму, воспалительные заболевания мышц, аллергический ринит, вагинит, интерстициальный цистит, склеродермию, остеопороз, экзему, отторжение трансплантата при алло- или ксенотрансплантации (органа, костного мозга, стволовых клеток и других клеток и тканей), болезнь трансплантат-против-хозяина, красную волчанку, воспалительное заболевание, диабет I типа, фиброз легких, дерматомиозит, синдром Шегрена, тиреоидит (например, тиреоидит Хашимото или аутоиммунный тиреоидит), миастению гравис, аутоиммунную

гемолитическую анемию, рассеянный склероз, кистозный фиброз, хронический рецидивирующий гепатит, первичный билиарный цирроз, аллергический конъюнктивит и атопический дерматит.

[100] Дополнительный вариант реализации настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания или нарушения, выбранного из респираторных заболеваний и состояний, таких как заболевания дыхательных путей и легких, связанные с повышенной или измененной выработкой слизи, и/или воспалительных и/или обструктивных заболеваний дыхательных путей, таких как острый бронхит, хронический бронхит, хронический обструктивный бронхит (ХОБЛ), кашель, эмфизема легких, аллергический или неаллергический ринит или синусит, хронический синусит или ринит, назальный полипоз, хронический риносинусит, острый риносинусит, астма, аллергический бронхит, альвеолит, легкое фермера, гиперчувствительность дыхательных путей, бронхит или пневмонит, вызванный инфекцией, например, бактериями или вирусами или гельминтами или грибами или простейшими или другими патогенами, детская астма, бронхоэктазия, фиброз легких, респираторный дистресс-синдром взрослых, бронхиальная или легочная эдема, бронхит или пневмонит или интерстициальный пневмонит, вызванный различными причинами, например, вдыханием, попаданием в дыхательные пути токсичных газов, паров, бронхит или пневмонит или интерстициальный пневмонит, вызванный сердечной недостаточностью, рентгеновским излучением, радиацией, химиотерапией, бронхит или пневмонит или интерстициальный пневмонит, связанный с коллагенозом, например, волчаночный эритематоз, системная склеродермия, фиброз легких, идиопатический пульмонарный фиброз легких (IPF), интерстициальные заболевания легких или интерстициальный пневмонит различной природы, включая асбестоз, силикоз, саркоидоз М.Бека, гранулематоз, кистозный фиброз или муковисцидоз или недостаточность α -1-антитрипсина; или выбранного из воспалительных заболеваний и состояний, таких как воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта различной природы, такие как воспалительные псевдополипы, болезнь Крона, язвенный колит, воспалительные заболевания суставов, такие как ревматоидный артрит, или аллергические воспалительные заболевания полости рта и носоглотки, кожи или глаз, такие как атопический дерматит, сезонная и круглогодичная, хроническая крапивница, аллергическая сыпь неизвестной природы и аллергический конъюнктивит; и в частности выбранного из астмы, аллергического и неаллергического ринита, ХОБЛ и атопического дерматита; включающему введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции согласно

любому из вариантов реализации, описанных в настоящей заявке, пациенту, нуждающемуся в этом.

[101] Дополнительный вариант реализации настоящего изобретения относится к применению фармацевтической композиции согласно любому из вариантов реализации, описанных в настоящей заявке, для получения лекарственного средства для лечения респираторных и/или воспалительных заболеваний и состояний, в частности респираторных и/или воспалительных заболеваний или состояний, выбранных из астмы, аллергического и неаллергического ринита, ХОБЛ и атопического дерматита.

[102] Дополнительный вариант реализации настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции согласно любому из вариантов реализации, описанных в настоящей заявке, для применения для лечения респираторных и воспалительных заболеваний и состояний, в частности респираторных и воспалительных заболеваний или состояний, выбранных из астмы, аллергического и неаллергического ринита, ХОБЛ и атопического дерматита.

[103] Настоящее изобретение далее будет дополнительно проиллюстрировано при помощи следующих неограничивающих примеров.

ПРИМЕРЫ

[104] В описании следующих примеров: соединение А представляет собой рофлумастан; соединение В представляет собой IC87114; соединение С представляет собой соединение согласно примеру 74, описанное в международной публикации WO 11/055215 (PCT/2010/002804), а соединение А1 представляет собой соединение согласно примеру 7, описанное в международной публикации WO 2012/151525 (PCT/US2012/036594). В типовых примерах в качестве ингибитора PDE-4 применяли рофлумастан и апремистан.

Пример 1

Исследования комбинации ингибитора PI3K-дельта и ингибитора PDE-4

[105] В указанных исследованиях в качестве ингибитора PDE4 применяли соединение А, а в качестве ингибитора PI3K-дельта применяли соединения В и С.

[106] **Оценка уровня ФНОα:** Клетки U937 помещали в количестве 100000 клеток на лунку в 96-луночный планшет и инкубировали совместно с соединениями в желаемой концентрации в течение 30 минут, после чего добавляли 1 мкг/мл ЛПС. Через 24 часа

собирали надосадочные жидкости и проводили оценку уровня ФНО α при помощи ELISA согласно протоколу, рекомендованному производителем набора (eBioscience, USA). Вкратце, в планшеты Nunc Maxisorp наносили покрытие 100 мкл 1 мг/мл антитела, покрывающего ФНО α . Надосадочную жидкость переносили в планшеты и инкубировали при 37°C в течение 2 часов. Добавляли детектирующее антитело к ФНО α и авидин-HRP, затем субстрат TMB. Измеряли поглощение при 450 нм с использованием Fluostar Omega (BMG Labtech, NC, USA).

[107] **Результаты:** Результаты приведены на фигуре 1. Комбинация 10 мкМ соединения А (рофлумаил) и 300 или 30 нМ соединения В (IC87114) эффективно снижала высвобождение ФНО α со значениями E_{max}, составляющими 75% и 58%, соответственно. Значительное снижение ($p < 0,01$) секреции ФНО α наблюдали при использовании комбинации соединения А в концентрации не более 300 нМ и 300 нМ соединения В, это указывало на то, что рофлумаил в присутствии ингибитора PI3K δ контролирует регуляцию цитокинов, ответственных за обострение ХОБЛ.

[108] **Количественная оценка матричной металлопротеиназы (ММР)-9:** Активность желатиназы ММР-9 определяли путем зимографии. Белки, содержащиеся в надосадочной жидкости (после инкубации клеток ТНР-1 с 50 нг РМА в течение 24 часов), разделяли с использованием гелей, содержащих 0,1% желатин (Sigma, USA). Гели ренатурировали путем инкубации в 2,5% Triton X-100 в течение 30 минут, инкубировали в течение ночи в буфере для субстрата (50 мМ Tris-HCl, pH 7,5), содержащем 10 мМ CaCl₂ и 0,05% ZnCl₂, при 37°C и окрашивали кумасси бриллиантовым синим (0,5%). Бесцветные области на синем фоне геля указывали на проявление активности желатиназы. В каждом геле использовали маркеры молекулярной массы (Fermentas, Lithuania). Интенсивность полос рассчитывали с использованием ImageJ 1.42 (NIH, USA).

[109] **Результаты:** Результаты показаны на фигуре 2. Наблюдали двукратное увеличение высвобождения ММР-9 после инициирования по сравнению с пустыми контрольными лунками. Значение IC₅₀ соединения А в отношении снижения уровня ММР-9 составляло 577 нМ, в то же время соединение В в концентрации 300 нМ, которое вводили отдельно, не оказывало влияния на высвобождение ММР-9. Тем не менее, использование соединения В (300 нМ) совместно с соединением А приводило к эффективному усилению действия соединения А даже в наименьшей исследуемой концентрации (0,1 нМ).

[110] **ДСН-ПААГ для оценки уровня фосфо-Akt:** Проводили дифференцировку моноцитов U-937 в макрофаги путем инкубации совместно с 50 нг/мл РМА в течение 48 часов. Клетки трипсинизировали и помещали в планшеты с плотностью 100000 клеток на лунку и стимулировали с использованием ЭСД в течение 2 часов в «голодной» среде.

5 Получали лизаты с использованием буфера RIPA и проводили электрофорез в ДСН-ПААГ, переносили на мембрану PVDF и вводили зонды антитела к фосфо-Akt (Cell Signaling, USA), затем анти-кроличий IgG (Cell Signaling, USA). Интенсивность полос рассчитывали с использованием ImageJ 1.42 (NIH, USA).

[111] **Результаты:** Результаты показаны на фигуре 3. Соединение А и соединение В, 10 которые вводили по отдельности, ингибировали фосфорилирование Akt зависящим от дозы образом со значениями IC_{50} , составляющими 1934 и 780 нМ, соответственно. Тем не менее, комбинация с 30 нМ соединением В приводила к значительному снижению (~ в 1290 раз) IC_{50} соединения А (1,5 нМ), это указывало на усиление ответа, а также на снижение уровня MMP-9.

15 [112] **Количественная оценка эластазы нейтрофилов:** Образцы крови приобретали в местном банке крови. Нейтрофилы получали при помощи способа седиментации в декстране. Помещали 100000 клеток на лунку в 96-луночный планшет, обрабатывали fMLP (1 мкМ) и N-сукцинил-Ala-Ala-Ala-п-нитроанилидом (1 мкМ) (Sigma) и инкубировали в течение 2 часов. Интенсивность расщепленного субстрата после 20 инкубации определяли путем измерения поглощения при 405 нм на Fluostar Omega (BMG Labtech, NC, USA).

[113] **Результаты:** Результаты показаны на фигуре 4. Соединение А ингибировало высвобождение эластазы, индуцированное fMLP, со значением IC_{50} 10,2 нМ (E_{max} = 43%), тогда как снижение при использовании только соединения В было незначительным 25 (10% при 300 нМ). Комбинация соединения А с 300 нМ соединением В приводила к увеличению E_{max} (65%), а также соответствующему снижению значения IC_{50} соединения А до 4,8 нМ.

[114] **Исследование пролиферации клеток:** Клетки A549 помещали в количестве 10000 клеток на лунку в 96-луночный планшет и инкубировали с ЭСД в течение 72 часов. 30 Определяли жизнеспособность клеток путем оценки количества растворимого формазана (в ДМСО), полученного после добавления 100 мкг МТТ и 4-часовой инкубации при 37°C. Удаляли среду, а кристаллы растворяли в 100 мкл ДМСО. Измеряли поглощение при 450 нм на Fluostar Omega (BMG Labtech, NC, USA).

- [115] **Результаты:** Результаты показаны на фигуре 5. Комбинация соединения А и 300 нМ соединения В в значительной степени обращала вспять антипролиферативное действие ЭСД со значением IC_{50} 8,7 нМ. Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, авторы настоящего изобретения предполагают, что действие комбинации ингибитора PDE4 и ингибитора PI3K δ направлено на защиту альвеолярного эпителия легких, что тем самым минимизирует прогрессирование ХОБЛ.
- [116] **Анализ клеточного цикла:** Клетки A549 помещали в 6-луночные планшеты с плотностью 100000 клеток на лунку и стимулировали ЭСД в течение 72 часов. После инкубации клетки фиксировали в 70% этаноле и хранили при 4°C до проведения анализа. Клетки окрашивали реагентом Guava Cell Cycle согласно инструкциям производителя. Данные клеточного цикла получали с использованием системы анализа Guava Personal Cell Analysis System (Millipore, USA).
- [117] **Результаты:** Результаты показаны на фигуре 6. Обработка соединением А приводила к зависящему от дозы ингибированию апоптоза. Указанное снижение дополнительно увеличивалось при использовании комбинации соединения А и 300 нМ соединения В, что указывает на возможность применения указанной комбинации для предотвращения повреждения легких.
- [118] В целом, исследовали ингибирование ФНО α , pAkt и MMP-9 в дифференцированных макрофагах U937 после стимуляции ЛПС/ЭСД. Проводили оценку функции нейтрофилов, проявлявшейся в модуляции активности эластазы. Также определяли защитное действие комбинации (соединений А и В) в отношении апоптоза клеток эпителия легких, индуцированного ЭСД. Данные подтверждают, что комбинация соединения (ингибитор PDE4) и соединения В (ингибитор PI3K-дельта), используемых в наномолярных концентрациях, снижает уровень ФНО α , pAkt и MMP-9, и ее активность в несколько раз выше активности каждого из соединений, используемых по отдельности. При использовании комбинации также значительно увеличивалась активность ингибирования эластазы нейтрофилов, что тем самым подтверждает терапевтическое благоприятное действие комбинации ингибитора PI3K-дельта и ингибитора PDE4 при лечении ХОБЛ.
- [119] **Уровень ФНО α , индуцированного ЛПС, в цельной крови человека (HWB):** Свежесобранные образцы HWB разбавляли в среде и инкубировали совместно с ингибитором в желаемой концентрации в течение 15 минут. Добавляли ЛПС (1 мкг/мл), а затем инкубировали в течение 24 часов. Собирали надосадочную жидкость и проводили

оценку уровня ФНО α с использованием набора eBioscience TNF α ELISA. В то время как введение 1000 нМ соединения С или 2,5 нМ рофлумапта по отдельности не вызывало приемлемый ответ (уменьшение секреции ФНО α <10%), комбинация двух указанных соединений в указанных концентрациях приводила к уменьшению секреции ФНО α >30%, т.е. активность комбинации была более чем в 3 раза выше по сравнению с активностью соединения С или рофлумапта при их отдельном введении, что тем самым указывает на синергическое действие и терапевтическую значимость указанной комбинации для лечения воспалительных нарушений, в частности нарушений дыхательных путей, псориаза и РА.

10 [120] **Уровень ФНО α , индуцированного ЛПС, в РВМС:** РВМС (моноклеарные клетки периферической крови) выделяли под действием градиента плотности из цельной крови с использованием Histopaque и инкубировали совместно с ингибитором в желаемой концентрации в течение 15 минут. Добавляли ЛПС (1 мкг/мл), а затем инкубировали в течение 24 часов. Собирали надосадочную жидкость и проводили оценку уровня ФНО α с использованием набора eBioscience TNF α ELISA. В то время как введение 1000 нМ соединения С по отдельности приводило к 20% уменьшению секреции ФНО α , добавление 1,25 нМ рофлумапта к 1000 нМ соединению С приводило к 80% уменьшению секреции ФНО α , т.е. активность комбинации была в 4 раза выше по сравнению с активностью соединения С при отдельном введении, что тем самым указывает на синергическое действие и терапевтическую значимость указанной комбинации для лечения воспалительных нарушений, в частности нарушений дыхательных путей, псориаза и РА.

[121] **Нейтрофилия легких, индуцированная липополисахаридами, у самок крыс Вистар:** Вероятно, чрезмерно повышенный рекрутинг и последующая активация нейтрофилов важны для развития и течения некоторых воспалительных заболеваний дыхательных путей и легких, таких как тяжелая астма, ХОБЛ, кистозный фиброз и острый респираторный дистресс-синдром. Механизмы участия нейтрофилов при указанных заболеваниях могут включать высвобождение протеолитических ферментов, таких как эластаза нейтрофилов, и свободных радикалов кислорода. После высвобождения указанные агенты могут вызывать сужение бронхов, гиперреактивность бронхов, повышенную секрецию, повреждение эпителия и ремоделирование тканей дыхательных путей.

[122] После периода карантина животных натошак случайным образом распределяли и делили на группы в зависимости от массы тела. Готовили исследуемое соединение в виде суспензии в носителе, состоящем из 0,5% метилцеллюлозы, в котором в качестве

суппендирующего агента использовали Tween 80. Соединения или носитель вводили при помощи перорального зонда в объеме 10 мл/кг. Животных анестезировали кетаминном и через 30 минут после введения соединения внутрь трахеи вводили 1 мг/кг раствор ЛПС. Через шесть часов после введения ЛПС животным под анестезией выпускали кровь, канюлировали трахею, легкие четыре раза промывали 5 мл аликвотами гепаринизированного PBS (1 единица/мл) через трахеальную канюлю (общий объем 20 мл). Жидкость бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) хранили при 2-8°C до проведения исследования общего количества клеток и дифференциального подсчета количества лейкоцитов. Жидкость БАЛ центрифугировали (500xg в течение 10 минут) и полученный сгусток клеток повторно суппендировали в 0,5 мл гепаринизированного солевого раствора. Определяли общее количество белых кровяных телец в жидкости БАЛ или крови с использованием устройства подсчета клеток и доводили до 1×10^6 клеток/мл. Дифференциальный подсчет клеток проводили вручную. Сто микролитров клеточной суппензии центрифугировали на Cytospin 3 для получения клеточного отпечатка. Клеточный отпечаток окрашивали раствором для окрашивания крови для дифференцировки, проводили микроскопическое исследование слайдов для выявления эозинофилов по их морфологическим характеристикам. Определяли количество клеток каждого типа среди 300 белых кровяных телец в клеточном отпечатке и выражали как доля в процентах относительно общего количества клеток. Рассчитывали количество эозинофилов в ЖБАЛ.

[123] **Результаты:** Результаты показаны на фигурах 7А, 7В и 7С.

[124] **Эффективная доза рофлумапта:** Рофлумапт обеспечивал зависящее от дозы ингибирование инфильтрации нейтрофилами по сравнению с контрольной группой в дозах 0,3, 1, 3 и 10 мг/кг. Значения ингибирования в процентах составляли -7,89%, 43,46%, 68,02% и 92,21%, соответственно, доза 50% ингибирования (ED_{50}) составляла 1,8 мг/кг.

[125] **Эффективная доза соединения С:** Зависящее от дозы ингибирование инфильтрации нейтрофилами по сравнению с контрольной группой наблюдали при введении 0,1, 1, 3 и 10 мг/кг доз соединения С. Значения ингибирования в процентах составляли 14,15%, 57,76%, 56,93% и 81,55%, соответственно, доза 50% ингибирования (ED_{50}) составляла 1 мг/кг.

[126] **Комбинация рофлумапта и соединения С в дозах ED_{50} :** Рофлумапт или соединение С при отдельном введении обеспечивали 36,18% и 36,56% ингибирование инфильтрации нейтрофилами по сравнению с контрольной группой в дозах 1,8 и 1 мг/кг,

соответственно. При объединении рофлумиласта (1,8 мг/кг) с соединением С (доза 1 мг/кг) ингибирование инфильтрации нейтрофилами увеличивалось до 78,20% по сравнению с животными из контрольной группы.

[127] **Острая инфильтрация клеток, индуцированная сигаретным дымом, у**

5 **самцов мышей Balb/c:** Животных оставляли для акклиматизации на семь дней перед началом эксперимента. Животных случайным образом распределяли по различным группам в зависимости от массы тела. На 1 день мышам перорально вводили исследуемое соединение или носитель и через 30 минут после введения исследуемого соединения животных помещали в камеру для воздействия на все тело. Мышей подвергали
10 воздействию током дыма 6 сигарет в период от 1 дня до 4 дня. Воздействие дымом каждой сигареты продолжалось в течение 10 минут (сигареты полностью сгорали в первые две минуты, затем воздух подавали с использованием устройства ИВЛ для животных), в следующие 20 минут проводили воздействие свежим комнатным воздухом. После воздействия каждой второй сигареты делали дополнительный 20-минутный перерыв, в
15 котором проводили воздействие свежим комнатным воздухом. Контрольных животных подвергали воздействию в камере с комнатным воздухом. В период от 1 дня до 4 дня животным перорально вводили исследуемое соединение. На 5 день через 24 часа после заключительного воздействия сигаретным дымом (СД) животным под анестезией выпускали кровь, канюлировали трахею, легкие четыре раза промывали 0,5 мл
20 аликвотами гепаринизированного PBS (1 единица/мл) через трахеальную канюлю (общий объем 2 мл). Собранную жидкость бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) хранили при 2-8°C до проведения исследования общего количества клеток и дифференциального подсчета количества лейкоцитов. Жидкость БАЛ центрифугировали (500xg в течение 10 минут) и полученный сгусток клеток повторно суспендировали в 0,5 мл гепаринизированного
25 солевого раствора. Определяли общее количество белых кровяных телец в жидкости БАЛ и крови с использованием устройства подсчета клеток и доводили до 1×10^6 клеток/мл. Дифференциальный подсчет клеток проводили вручную. Сорок микролитров клеточной суспензии центрифугировали на Cytospin 3 для получения клеточного отпечатка. Клеточный мазок окрашивали раствором для окрашивания крови для дифференцировки,
30 проводили микроскопическое исследование для выявления каждого типа клеток по морфологическим характеристикам. Определяли количество клеток каждого типа среди 300 белых кровяных телец в клеточном отпечатке и выражали как доля в процентах, рассчитывали количество нейтрофилов и макрофагов в каждом образце жидкости БАЛ.

[128] **Результаты:** Результаты показаны на фигуре 9.

[129] **Эффективная доза рофлумиласта:** Рофлумиласт обеспечивал зависящее от дозы ингибирование инфильтрации макрофагами по сравнению с контрольной группой в дозах 1, 3 и 10 мг/кг. Значения ингибирования в процентах составляли 22,2%, 51,00% и 69,11%, соответственно, доза 50% ингибирования (ED_{50}) составляла 3,5 мг/кг.

5 Рофлумиласт ингибировал инфильтрацию нейтрофилами по сравнению с контрольной группой в дозах 1, 3 и 10 мг/кг. Значения ингибирования в процентах составляли 70,85%, 73,69% и 83,01%, соответственно, а дозу 50% ингибирования (ED_{50}) инфильтрации нейтрофилами определяли для исследования комбинации.

[130] **Эффективная доза соединения С:** Зависящее от дозы ингибирование инфильтрации макрофагами и нейтрофилами по сравнению с контрольной группой наблюдали при пероральном введении 1, 3 и 10 мг/кг дозы соединения С. Значения ингибирования в процентах инфильтрации макрофагами составляли 34,84%, 42,09% и 61,77%, соответственно, а доза 50% ингибирования (ED_{50}) составляла 4,4 мг/кг. Соединение С ингибировало инфильтрацию нейтрофилами по сравнению с контрольной группой в дозах 1, 3 и 10 мг/кг. Значения ингибирования в процентах составляли 29,06%, 62,38% и 74,25%, соответственно, доза 50% ингибирования (ED_{50}) инфильтрации нейтрофилами составляла 2,1 мг/кг.

[131] **Комбинация рофлумиласта и соединения С в дозах ED_{50} :** Рофлумиласт или соединение С при отдельном введении обеспечивали 26,55% и 30,01% ингибирование инфильтрации макрофагами по сравнению с контрольной группой в дозах 3,5 и 3 мг/кг, соответственно. При объединении рофлумиласта (3,5 мг/кг) с соединением С (доза 3 мг/кг) ингибирование инфильтрации макрофагами увеличивалось до 99,89% по сравнению с животными из контрольной группы. Рофлумиласт или соединение С при отдельном введении обеспечивали 44,42% и 41,47% ингибирование инфильтрации нейтрофилами по сравнению с контрольной группой в дозах 3,5 и 3 мг/кг, соответственно. Аналогично, комбинация рофлумиласта (3,5 мг/кг) и соединения С (доза 3 мг/кг) обеспечивала 88,34% ингибирование инфильтрации нейтрофилами по сравнению с контрольной группой.

[132] **Хроническая инфильтрация клеток, индуцированная сигаретным дымом, у самцов мышей Balb/c:** Животных оставляли для акклиматизации на семь дней перед началом эксперимента. Животных случайным образом распределяли по различным группам в зависимости от массы тела. Мышей подвергали воздействию током дыма 4 сигарет в период от 1 дня до 11 дня. Воздействие дымом каждой сигареты продолжалось в течение 10 минут (каждая сигарета полностью сгорала в первые две минуты, затем воздух

подавали с использованием устройства ИВЛ для животных), в следующие 20 минут проводили воздействие свежим комнатным воздухом. После воздействия каждой второй сигареты делали дополнительный 20-минутный перерыв, в котором проводили воздействие свежим комнатным воздухом. Контрольных животных подвергали воздействию в камере с комнатным воздухом. Исследуемое соединение вводили перорально в период от 6 дня до 11 дня за 30 минут до воздействия дымом на все тело. На 12 день через 24 часа после заключительного воздействия сигаретным дымом (СД) животным под анестезией выпускали кровь, канюлировали трахею, легкие четыре раза промывали 0,5 мл аликвотами гепаринизированного PBS (1 единица/мл) через трахеальную канюлю (общий объем 2 мл). Собранную жидкость бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) хранили при 2-8°C до проведения исследования общего количества клеток и дифференциального подсчета количества лейкоцитов. Жидкость БАЛ центрифугировали (500xg в течение 10 минут) и полученный сгусток клеток повторно суспендировали в 0,5 мл гепаринизированного солевого раствора. Определяли общее количество белых кровяных телец в жидкости БАЛ и крови с использованием устройства подсчета клеток и доводили до 1×10^6 клеток/мл. Дифференциальный подсчет клеток проводили вручную. Сорок микролитров клеточной суспензии центрифугировали на Cytospin 3 для получения клеточного отпечатка. Клеточный отпечаток окрашивали раствором для окрашивания крови для дифференцировки, проводили микроскопическое исследование для выявления каждого типа клеток по морфологическим характеристикам. Определяли количество клеток каждого типа среди 300 белых кровяных телец в клеточном отпечатке и выражали как доля в процентах, рассчитывали количество нейтрофилов и макрофагов в каждом образце жидкости БАЛ.

[133] **Результаты:** Результаты показаны на фигуре 11.

25 [134] **Комбинация рофлумапта и соединения С в дозах ED₅₀:** Рофлумапт или соединение С при отдельном введении обеспечивали 6,30% и -13,30% ингибирование инфильтрации макрофагами по сравнению с контрольной группой в дозах 1 и 1 мг/кг, соответственно. При объединении рофлумапта (1 мг/кг) с соединением С (доза 1 мг/кг) ингибирование инфильтрации макрофагами увеличивалось до 122,24% по сравнению с животными из контрольной группы. Рофлумапт или соединение С при отдельном введении обеспечивали 34,60% и 4,08% ингибирование инфильтрации нейтрофилами по сравнению с контрольной группой в дозах 1 мг/кг и 1 мг/кг, соответственно. Аналогично, комбинация рофлумапта (1 мг/кг) и соединения С (доза 1 мг/кг) обеспечивала 77,78% ингибирование инфильтрации нейтрофилами по сравнению с контрольной группой.

Пример 2

Исследования комбинации двойного ингибитора PI3K-дельта и гамма и ингибитора PDE-4

[135] Настоящее исследование проводили с использованием соединения A1 в качестве двойного ингибитора PI3K-дельта и гамма. Соединение A1 имело значение $IC_{50} \leq 40$ нМ в отношении ферментов PI3K-дельта и PI3K-гамма.

[136] **Уровень ФНО α , индуцированного ЛПС, в клетках МН-S (альвеолярные макрофаги мышей):** МН-S представляет собой клеточную линию альвеолярных макрофагов мышей, секретирующую огромное количество ФНО α после инициирования ЛПС. Клетки помещали в планшеты в количестве 150000 клеток на лунку. За 15 минут до добавления рофлумаиаста добавляли 10 нМ соединение A1 (конечная концентрация). Добавляли ЛПС (1 мкг/мл), а затем инкубировали в течение 4 часов. Через 20 часов собирали надосадочную жидкость и проводили оценку уровня ФНО α с использованием набора ELISA. Соединение A1 ингибировало ФНО α , главный цитокин, задействованный в прогрессировании ХОБЛ, зависящим от дозы образом. Добавление 30 нМ соединения A1 к ингибитору PDE4 рофлумаиасту приводило к снижению значения IC_{50} по сравнению с IC_{50} рофлумаиаста при отдельном введении в несколько сотен раз, что указывает на синергию и терапевтическую значимость указанной комбинации для лечения нарушений дыхательных путей. Аналогично, в то время как введение 15 нМ соединения A1 или 130 нМ апремиласта по отдельности не приводило к значительному снижению секреции ФНО α (~10%), комбинация двух указанных соединений в указанных концентрациях приводила к снижению более чем на 35%, что тем самым подтверждает синергию и терапевтическую значимость указанной комбинации для лечения воспалительных нарушений, в частности нарушений дыхательных путей, псориаза и РА.

[137] **Уровень ФНО α , индуцированного ЛПС, в клетках THP-1 (моноциты человека):** THP-1 представляет собой клеточную линию моноцитов с повышенным уровнем эндогенной рАКТ, которая секретирует огромное количество ФНО α после инициирования ЛПС. Клетки помещали в планшет в количестве 150000 клеток на лунку. За 15 минут до добавления рофлумаиаста добавляли 10 нМ соединение A1 (конечная концентрация). Добавляли ЛПС (1 мкг/мл), а затем инкубировали в течение 4 часов. Через 20 часов собирали надосадочную жидкость и проводили оценку уровня ФНО α с использованием набора ELISA. Соединение A1 ингибировало ФНО α , главный цитокин, задействованный в прогрессировании ХОБЛ, зависящим от дозы образом. Добавление 100

нМ соединения A1 к ингибитору PDE4 рофлумастану приводило к снижению значения IC_{50} по сравнению с IC_{50} рофлумастана при отдельном введении в несколько сотен раз, что указывает на синергию, а следовательно и на терапевтическую значимость указанной комбинации для лечения нарушений дыхательных путей.

5 [138] **Уровень $IFN\gamma$, индуцированного Con A и PMA, в цельной крови человека (HWB):** Свежесобранные образцы HWB разбавляли в среде и инкубировали совместно с ингибитором в желаемой концентрации в течение 15 минут. Высвобождение цитокинов инициировали путем добавления конканавалина A (25 мкг/мл) и фторбола миристиата-ацетата (50 нг/мл). Через 20 часов собирали надосадочную жидкость и проводили оценку
10 уровня $IFN\gamma$ с использованием набора ELISA. В то время как отдельное введение 10 нМ соединения A1 не влияло на секрецию $IFN\gamma$, введение комбинации 10 нМ соединения A1 и рофлумастана приводило к 3-кратному уменьшению IC_{50} по сравнению с IC_{50} рофлумастана при отдельном введении, что тем самым указывает на терапевтическую значимость указанной комбинации для лечения нарушений дыхательных путей, псориаза
15 и РА.

[139] **Уровень ФНО α , индуцированного ЛПС, в цельной крови человека (HWB):** Свежесобранные образцы HWB разбавляли в среде и инкубировали совместно с ингибитором в желаемой концентрации в течение 15 минут. Добавляли ЛПС (1 мкг/мл), а затем инкубировали в течение 24 часов. Собирали надосадочную жидкость и проводили
20 оценку уровня ФНО α с использованием набора eBioscience TNF α ELISA. В то время как отдельное введение 100 нМ соединения A1 не влияло на секрецию ФНО α , введение комбинации 100 нМ соединения A1 и рофлумастана приводило к снижению IC_{50} по сравнению с IC_{50} рофлумастана при отдельном введении более чем в 10 раз, что тем самым указывает на синергию, а также на терапевтическую значимость указанной комбинации
25 для лечения воспалительных нарушений, в частности нарушений дыхательных путей, псориаза и РА.

[140] **Уровень $IFN\gamma$, индуцированного Con A и PMA, в PBMC:** Выделяли PBMC из цельной крови под действием градиента плотности с использованием Histopaque и инкубировали совместно с ингибитором в желаемой концентрации в течение 15 минут.
30 Высвобождение цитокинов инициировали путем добавления конканавалина A (25 мкг/мл) и фторбола миристиата-ацетата (50 нг/мл). Через 20 часов собирали надосадочную жидкость и проводили оценку уровня $IFN\gamma$ с использованием набора ELISA. В то время как отдельное введение 10 нМ соединения A1 не влияло на секрецию $IFN\gamma$, добавление комбинации 10 нМ соединения A1 и рофлумастана приводило к уменьшению IC_{50} по

сравнению с IC_{50} рофлумиласта при отдельном введении в 1,5 раза, что указывает на синергическое действие и терапевтическую значимость указанной комбинации для лечения воспалительных нарушений, в частности нарушений дыхательных путей, псориаза и РА.

- 5 [141] **Уровень ФНО α , индуцированного ЛПС, в РВМС:** РВМС выделяли из цельной крови под действием градиента плотности с использованием Histopaque и инкубировали совместно с ингибитором в желаемой концентрации в течение 15 минут. Добавляли ЛПС (1 мкг/мл), а затем инкубировали в течение 24 часов. Собирали надосадочную жидкость и проводили оценку уровня ФНО α с использованием набора eBioscience TNF α ELISA. В то время как отдельное введение 10 нМ соединения А
- 10 приводит к 25% снижению секреции ФНО α , добавление комбинации 10 нМ соединения А1 и рофлумиласта приводило к 3-кратному уменьшению IC_{50} по сравнению с IC_{50} рофлумиласта при отдельном введении, что тем самым указывает на терапевтическую значимость указанной комбинации для лечения воспалительных нарушений, в частности
- 15 нарушений дыхательных путей, псориаза и РА.

[142] **Легочная нейтрофилия, индуцированная липополисахаридом, у самок крыс Вистар:** Для исследования легочной нейтрофилии, индуцированной ЛПС, у самок крыс Вистар проводили процедуру, описанную в примере 1, с использованием соединения А1 и рофлумиласта.

- 20 [143] **Результаты:** Результаты показаны на фигурах 8А, 8В и 8С.

[144] **Эффективная доза рофлумиласта:** Рофлумиласт обеспечивал зависящее от дозы ингибирование инфильтрации нейтрофилами по сравнению с контрольной группой в дозах 0,1, 1, 3 и 10 мг/кг. Значения ингибирования в процентах составляли -7,89%, 43,46%, 68,02% и 92,21%, соответственно, доза 50% ингибирования (ED_{50}) составляла 1,8 мг/кг.

- 25 [145] **Эффективная доза соединения А1:** Наблюдали зависящее от дозы ингибирование инфильтрации нейтрофилами после перорального введения соединения А1 в дозах 0,1, 1 и 10 мг/кг по сравнению с контрольной группой. Значения ингибирования в процентах составляли 17,83%, 51,76% и 70,21%, соответственно, доза 50% ингибирования (ED_{50}) составляла 1,3 мг/кг.

- 30 [146] **Комбинация рофлумиласта и соединения А1 в дозах ED_{50} :** Рофлумиласт или соединение А1 при отдельном введении обеспечивали 36,18% и 43,02% ингибирование инфильтрации нейтрофилами в дозах 1,8 и 1,3 мг/кг, соответственно, по сравнению с

контрольной группой. При объединении рофлумапта (1,8 мг/кг) и соединения А1 (доза 1,3 мг/кг) ингибирование инфильтрации нейтрофилами увеличивалось до 79,20% по сравнению с животными из контрольной группы.

[147] **Острая инфильтрация клеток, индуцированная сигаретным дымом, у**

5 **самцов мышей Balb/c:** Для исследования острой инфильтрации клеток, индуцированной сигаретным дымом, у мышей Balb/c проводили процедуру, описанную в примере 1, с использованием соединения А1 и рофлумапта.

[148] **Результаты:** Результаты показаны на фигуре 10.

[149] **Эффективная доза рофлумапта:** Рофлумапт обеспечивал зависящее от

10 дозы ингибирование инфильтрации макрофагами по сравнению с контрольной группой в дозах 1, 3 и 10 мг/кг. Значения ингибирования в процентах составляли 22,2%, 51,00% и 69,11%, соответственно, доза 50% ингибирования (ED₅₀) составляла 3,5 мг/кг. Рофлумапт ингибировал инфильтрацию нейтрофилами по сравнению с контрольной группой в дозах 1, 3 и 10 мг/кг. Значения ингибирования в процентах составляли 70,85%,
15 73,69% и 83,01%, соответственно, дозу 50% ингибирования (ED₅₀) инфильтрации макрофагами определяли для исследования комбинации.

[150] **Эффективная доза соединения А1:** Наблюдали зависящее от дозы ингибирование инфильтрации макрофагами и нейтрофилами после перорального введения соединения А1 в дозах 0,1, 0,3 и 1 мг/кг по сравнению с контрольной группой.

20 Значения ингибирования в процентах инфильтрации макрофагами составляли 20,60%, 75,19% и 93,11%, соответственно, доза 50% ингибирования (ED₅₀) составляла 0,20 мг/кг. Соединение А1 ингибировало инфильтрацию нейтрофилами по сравнению с контрольной группой в дозах 0,1, 0,3 и 1 мг/кг. Значения ингибирования в процентах составляли 14,76%, 51,31% и 112,83%, соответственно, доза 50% ингибирования (ED₅₀) инфильтрации
25 нейтрофилами составляла 0,26 мг/кг.

[151] **Комбинация рофлумапта и соединения А1 в дозах ED₅₀:** Рофлумапт или

соединение А1 при отдельном введении обеспечивали 26,55% и 31,33% ингибирование инфильтрации макрофагами в дозах 3,5 и 0,3 мг/кг, соответственно, по сравнению с контрольной группой. При объединении рофлумапта (3,5 мг/кг) и соединения А1 (доза
30 0,25 мг/кг) ингибирование инфильтрации макрофагами повышалось до 65,52% по сравнению с животными из контрольной группы. Рофлумапт или соединение А1 при отдельном введении обеспечивали 44,42% и 36,69% ингибирование инфильтрации нейтрофилами в дозах 3,5 и 0,25 мг/кг, соответственно, по сравнению с контрольной

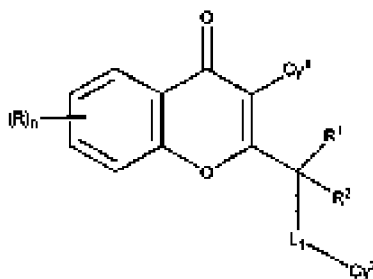
группой. Аналогично, комбинация рофлумиласта (3,5 мг/кг) и соединения A1 (доза 0,25 мг/кг) обеспечивала 79,14% ингибирование инфильтрации нейтрофилами по сравнению с контрольной группой.

5 [152] Несмотря на то, что настоящее изобретение описано со ссылками на конкретные варианты реализации, следует понимать, что указанные варианты реализации лишь иллюстрируют принципы и варианты применения настоящего изобретения. Таким образом, следует понимать, что возможны разнообразные модификации иллюстративных вариантов реализации, а также другие варианты реализации, не выходящие за рамки сущности и объема настоящего изобретения, описанного выше. Предполагается, что 10 прилагаемая формула изобретения определяет объем настоящего изобретения, а также охватывает способы и структуры, не выходящие за рамки объема указанной формулы изобретения, и их эквиваленты.

[153] Все публикации, патенты и заявки на патент, упоминаемые в настоящей заявке, включены в настоящую заявку посредством ссылок так же, как и в случае, если бы было 15 указано, что каждая публикация, патент или заявка на патент конкретно и отдельно включены в настоящую заявку посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения аутоиммунного, респираторного и/или воспалительного заболевания или состояния, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества (i) ингибитора PI3K-дельта или двойного ингибитора PI3K-дельта и гамма и (ii) ингибитора PDE4.
2. Способ по п.1, включающий введение ингибитора PI3K-дельта.
3. Способ по п.1, включающий введение двойного ингибитора PI3K-дельта и гамма.
4. Способ по любому из п.п. 1-3, отличающийся тем, что ингибитор PI3K-дельта или двойной ингибитор PI3K-дельта и гамма представляет собой соединение формулы (I):



(I)

или его таутомер, N-оксид, фармацевтически приемлемый сложный эфир, пролекарство или фармацевтически приемлемую соль, где

в каждом случае R независимо выбран из водорода, галогена, $-OR^a$, CN, замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила, замещенного или незамещенного C_{2-6} алкенила, замещенного или незамещенного C_{2-6} алкинила, замещенного или незамещенного C_{3-8} циклоалкила и замещенной или незамещенной гетероциклической группы;

R^1 и R^2 могут быть одинаковыми или различными и независимо выбраны из водорода, галогена и замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила, или оба R^1 и R^2 , непосредственно связанные с общим атомом, могут быть объединены с образованием оксо-группы ($=O$) или замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца (включающего атом углерода, с которым связаны R^1 и R^2), которое необязательно может содержать один или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или различными и выбраны из O, NR^a и S;

Su^1 представляет собой моноциклическую группу, выбранную из замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенной или незамещенной гетероциклической группы, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

Su^2 выбран из замещенной или незамещенной гетероциклической группы, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

L_1 отсутствует или выбран из $-(CR^aR^b)_q-$, $-O-$, $-S(=O)_q-$, $-NR^a-$ или $-C(=Y)-$;

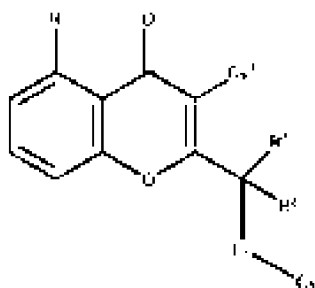
в каждом случае R^a и R^b могут быть одинаковыми или различными и независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксигруппы, циано, замещенного или незамещенного (C_{1-6}) алкила, $-NR^cR^d$ (где R^c и R^d независимо представляют собой водород, галоген, гидроксигруппу, циано, замещенный или незамещенный (C_{1-6}) алкил и (C_{1-6}) алкокси) и $-OR^c$ (где R^c представляет собой замещенный или незамещенный (C_{1-6}) алкил), или если R^a и R^b непосредственно связаны с общим атомом, они могут быть объединены с образованием оксо-группы $(=O)$ или с образованием замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца (включающего общий атом, с которым непосредственно связаны R^a и R^b), которое необязательно может содержать один или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или различными и выбраны из O, NR^d (где R^d представляет собой водород или замещенный или незамещенный (C_{1-6}) алкил) или S;

Y выбран из O, S и NR^a ;

n равен 1, 2, 3 или 4; и

q равен 0, 1 или 2.

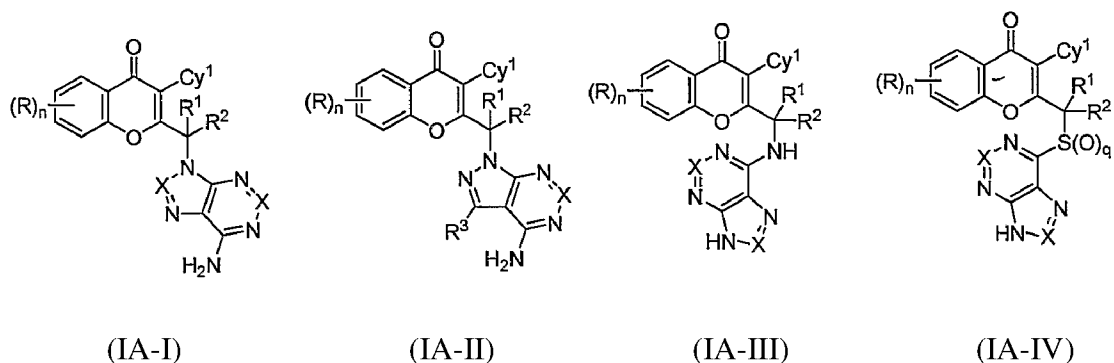
5. Способ по п.4, отличающийся тем, что ингибитор PI3K-дельта или двойной ингибитор PI3K-дельта и гамма представляет собой соединение формулы (II):



(II)

или его таутомер, N-оксид, фармацевтически приемлемый сложный эфир, пролекарство или фармацевтически приемлемую соль, где R, R¹, R², L₁, Cy¹ и Cy² такие, как описано в п.4.

6. Способ по п.4, отличающийся тем, что ингибитор PI3K-дельта или двойной ингибитор PI3K-дельта и гамма представляет собой соединение формулы (IA-I), (IA-II), (IA-III) или (IA-IV):



или его таутомер, N-оксид, фармацевтически приемлемый сложный эфир, пролекарство или фармацевтически приемлемую соль, где

в каждом случае X независимо выбран из CR³ или N; и

в каждом случае R³ независимо выбран из водорода, гидроксид, галогена, карбоксила, циано, нитро, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного гетероарилалкила, замещенного или незамещенного гетероциклического кольца, замещенного гетероциклилалкильного кольца, замещенного или незамещенного гуанидина, -COOR^x, -C(O)R^x, -C(S)R^x, -C(O)NR^xR^y, -C(O)ONR^xR^y, -NR^yR^z, -NR^xCONR^yR^z, -N(R^x)SOR^y, -N(R^x)SO₂R^y, -(=N-N(R^x)R^y), -NR^xC(O)OR^y, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xC(S)R^y, -NR^xC(S)NR^yR^z, -SONR^xR^y, -SO₂NR^xR^y, -OR^x, -OR^xC(O)NR^yR^z, -OR^xC(O)OR^y, -OC(O)R^x, -OC(O)NR^xR^y, -R^xNR^yC(O)R^z, -R^xOR^y, -R^xC(O)OR^y, -R^xC(O)NR^yR^z, -R^xC(O)R^x, -R^xOC(O)R^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x и -ONO₂, причем R^x, R^y и R^z, входящие в состав каждой из указанных выше групп, могут представлять собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкокси, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арилалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный

или незамещенный циклоалкилалкил, замещенный или незамещенный циклоалкенил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный гетероарилалкил, замещенное или незамещенное гетероциклическое кольцо, замещенное или незамещенное гетероциклилалкильное кольцо или замещенный или незамещенный амино, или любые два из R^x , R^y и R^z могут быть объединены с образованием замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое необязательно может содержать гетероатомы, которые могут быть одинаковыми или различными и выбраны из O, NR^f (где R^f представляет собой водород или замещенный или незамещенный алкил) или S.

7. Способ по любому из п.п. 1, 2 и 4-6, отличающийся тем, что ингибитор PI3K-дельта выбран из группы, состоящей из:

2-(((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-5-метил-3-о-толилхиназолин-4(3H)-она (IC87114),

(S)-2-(1-((9H-пурин-6-ил)амино)пропил)-5-фтор-3-фенилхиназолин-4(3H)-она (CAL-101),

(S)-2-(1-(9H-пурин-6-иламино)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она,

(S)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она,

и фармацевтически приемлемых солей указанных соединений.

8. Способ по любому из п.п. 1 и 3-6, отличающийся тем, что двойной ингибитор PI3K-дельта и гамма выбран из группы, состоящей из:

(S)-3-(1-((9H-пурин-6-ил)амино)этил)-8-хлор-2-фенилизохинолин-1(2H)-она (IPI-145),

(+)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она,

(-)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она,

и фармацевтически приемлемых солей указанных соединений.

9. Способ по любому из п.п. 1-8, отличающийся тем, что ингибитор PDE-4 выбран из группы, состоящей из энпрофиллина, теофиллина, аминофиллина, окстрифиллина, апремиласта, рофлумиласта, циломиласта, тофимиласта, пумафентрина, лиримиласта,

арофиллина, атизорама, оглемиласта (oglemilastum), D-4418, Bay-198004, BY343, CP-325,366, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), NCS-613, CDP-840, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, V 1 1294A, CI-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370, N-(3,5-дихлор-1-оксопиридин-4-ил)-4-дифторметокси-3-циклопропилметоксибензамида, (-)-п-[(4aR*,10bS*)-9-этокси-1,2,3,4,4a,10b-гексагидро-8-метокси-2-метилбензо[s][1,6]-нафтиридин-6-ил]-N,N-диизопропилбензамида(R)-(+)-1-(4-бромбензил)-4-[(3-циклопентилокси)-4-метоксифенил]-2-пирролидона, 3-(циклопентилокси-4-метоксифенил)-1-(4-N'-[N-2-циано-S-метилизотиоуреидо]бензил)-2-пирролидона, цис[4-циано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклогексан-1-карбоновой кислоты], 2-карбометокси-4-циано-4-(3-циклопропилметокси-4-дифторметоксифенил)циклогексан-1-она, цис[4-циано-4-(3-циклопропилметокси-4-дифторметоксифенил)циклогексан-1-ола], (R)-(+)-этил-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)пирролидин-2-илиден]ацетата, (S)-(-)-этил-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)пирролидин-2-илиден]ацетата, 9-циклопентил-5,6-дигидро-7-этил-3-(2-тиенил)-9H-пиразоло[3,4-с]-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридина и 9-циклопентил-5,6-дигидро-7-этил-3-(трет-бутил)-9H-пиразоло[3,4-с]-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридина и их фармацевтически приемлемых солей.

10. Способ по любому из п.п. 1-9, отличающийся тем, что ингибитор PDE-4 выбран из группы, состоящей из теофиллина, аминофиллина, окстрифиллина, рофлумиласта, апремиласта и их фармацевтически приемлемых солей.

11. Способ по любому из п.п. 1-10, отличающийся тем, что указанное терапевтически эффективное количество ингибитора PI3K-дельта или двойного ингибитора PI3K-дельта и гамма и указанное терапевтически эффективное количество ингибитора PDE4 вводят одновременно в виде комбинированного состава.

12. Способ по любому из п.п. 1-11, отличающийся тем, что указанное терапевтически эффективное количество ингибитора PI3K-дельта или двойного ингибитора PI3K-дельта и гамма и указанное терапевтически эффективное количество ингибитора PDE4 вводят последовательно.

13. Способ по п.12, отличающийся тем, что указанное терапевтически эффективное количество ингибитора PDE-4 вводят перед указанным терапевтически эффективным количеством ингибитора PI3K-дельта или двойного ингибитора PI3K-дельта и гамма.

14. Способ по любому из п.п. 1-13, отличающийся тем, что указанное терапевтически эффективное количество ингибитора PI3K-дельта или двойного ингибитора PI3K-дельта и гамма вводят с частотой от двух раз в день до одного раза в три недели, и указанное

терапевтически эффективное количество ингибитора PDE4 вводят с частотой от двух раз в день до одного раза в три недели.

15. Способ по любому из п.п. 1-14, отличающийся тем, что указанное аутоиммунное, респираторное и/или воспалительное заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из астмы, хронической обструктивной болезни легких, ревматоидного артрита, воспалительного заболевания кишечника, гломерулонефрита, нейровоспалительных заболеваний, рассеянного склероза, увеита, псориаза, артрита, васкулита, дерматита, остеоартрита, воспалительного заболевания мышц, аллергического ринита, вагинита, интерстициального цистита, склеродермии, остеопороза, экземы, отторжения трансплантата при алло- или ксенотрансплантации (органа, костного мозга, стволовых клеток и других клеток и тканей), болезни «трансплантат-против-хозяина», красной волчанки, воспалительного заболевания, диабета I типа, фиброза легких, дерматомиозита, синдрома Шегрена, тиреоидита, миастении гравис, аутоиммунной гемолитической анемии, кистозного фиброза, хронического рецидивирующего гепатита, первичного билиарного цирроза, аллергического конъюнктивита, атопического дерматита и их комбинаций.

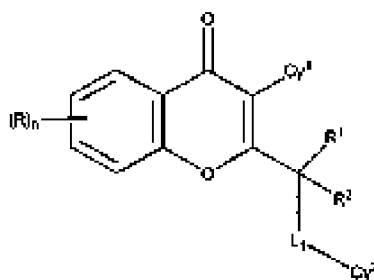
16. Способ по любому из п.п. 1-14, отличающийся тем, что указанное аутоиммунное, респираторное и/или воспалительное заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из астмы, аллергического ринита, неаллергического ринита, ревматоидного артрита, хронической обструктивной болезни легких и атопического дерматита.

17. Способ по любому из п.п. 1-16, отличающийся тем, что каждый из ингибитора PI3K-дельта или двойного ингибитора PI3K-дельта и гамма и ингибитора PDE4 вводят в количестве в диапазоне от примерно 0,01 мг до примерно 1000 мг.

18. Способ по любому из п.п. 1-17, отличающийся тем, что ингибитор PI3K-дельта или двойной ингибитор PI3K-дельта и гамма и ингибитор PDE4 вводят в соотношении от примерно 1:100 до примерно 100:1 по массе.

19. Фармацевтическая композиция, содержащая (i) ингибитор PI3K-дельта или двойной ингибитор PI3K-дельта и гамма, или его фармацевтически приемлемую соль, (ii) ингибитор PDE4 и (iii) необязательно, фармацевтически приемлемый носитель, глидант, разбавитель или вспомогательное вещество.

20. Фармацевтическая композиция по п.19, отличающаяся тем, что ингибитор PI3K-дельта или двойной ингибитор PI3K-дельта и гамма представляет собой соединение формулы (I):



(I)

или его таутомер, N-оксид, фармацевтически приемлемый сложный эфир, пролекарство или фармацевтически приемлемую соль, где

в каждом случае R независимо выбран из водорода, галогена, $-OR^a$, CN, замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила, замещенного или незамещенного C_{2-6} алкенила, замещенного или незамещенного C_{2-6} алкинила, замещенного или незамещенного C_{3-8} циклоалкила и замещенной или незамещенной гетероциклической группы;

R^1 и R^2 могут быть одинаковыми или различными и независимо выбраны из водорода, галогена и замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила, или оба R^1 и R^2 , непосредственно связанные с общим атомом, могут быть объединены с образованием оксо-группы ($=O$) или замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца (включающего атом углерода, с которым связаны R^1 и R^2), которое необязательно может содержать один или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или различными и выбраны из O, NR^a и S;

Cy^1 представляет собой моноциклическую группу, выбранную из замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенной или незамещенной гетероциклической группы, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

Cy^2 выбран из замещенной или незамещенной гетероциклической группы, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

L_1 отсутствует или выбран из $-(CR^aR^b)_q-$, $-O-$, $-S(=O)_q-$, $-NR^a-$ или $-C(=Y)-$;

в каждом случае R^a и R^b могут быть одинаковыми или различными и независимо выбраны из водорода, галогена, гидрокси, циано, замещенного или незамещенного (C_{1-6}) алкила, $-NR^cR^d$ (где R^c и R^d независимо представляют собой водород, галоген, гидрокси, циано, замещенный или незамещенный (C_{1-6}) алкил и (C_{1-6}) алкокси) и $-OR^c$ (где R^c представляет собой замещенный или незамещенный (C_{1-6}) алкил), или если R^a и R^b

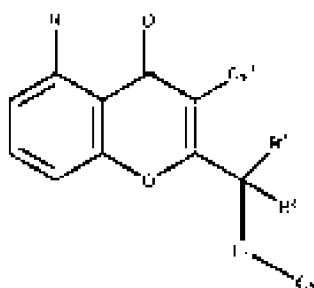
непосредственно связаны с общим атомом, они могут быть объединены с образованием оксо-группы (=O) или с образованием замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца (включающего общий атом, с которым непосредственно связаны R^a и R^b), которое необязательно может содержать один или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или различными и выбраны из O, NR^d (где R^d представляет собой водород или замещенный или незамещенный (C_{1-6})алкил) или S;

Y выбран из O, S и NR^a ;

n равен 1, 2, 3 или 4; и

q равен 0, 1 или 2.

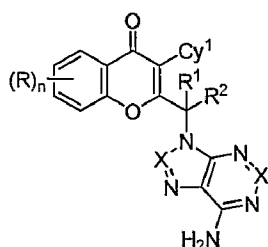
21. Фармацевтическая композиция по п.20, отличающаяся тем, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (II):



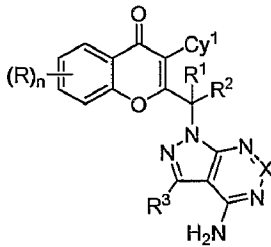
(II)

или его таутомер, N-оксид, фармацевтически приемлемый сложный эфир, пролекарство или фармацевтически приемлемую соль; где R, R^1 , R^2 , L_1 , Cy^1 и Cy^2 такие, как описано в п.20.

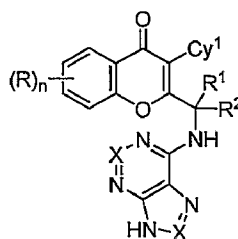
22. Фармацевтическая композиция по п.20, отличающаяся тем, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IA-I), (IA-II), (IA-III) или (IA-IV):



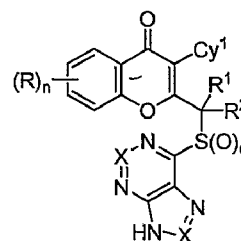
(IA-I)



(IA-II)



(IA-III)



(IA-IV)

или его таутомер, N-оксид, фармацевтически приемлемый сложный эфир, пролекарство или фармацевтически приемлемую соль, где

в каждом случае X независимо выбран из CR^3 или N; и

в каждом случае R^3 независимо выбран из водорода, гидроксид, галогена, карбоксила, циано, нитро, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного гетероарилалкила, замещенного или незамещенного гетероциклического кольца, замещенного гетероциклилалкильного кольца, замещенного или незамещенного гуанидина, $-COOR^x$, $-C(O)R^x$, $-C(S)R^x$, $-C(O)NR^xR^y$, $-C(O)ONR^xR^y$, $-NR^yR^z$, $-NR^xCONR^yR^z$, $-N(R^x)SOR^y$, $-N(R^x)SO_2R^y$, $-(=N-N(R^x)R^y)$, $-NR^xC(O)OR^y$, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y$, $-NR^xC(S)R^y$, $-NR^xC(S)NR^yR^z$, $-SONR^xR^y$, $-SO_2NR^xR^y$, $-OR^x$, $-OR^xC(O)NR^yR^z$, $-OR^xC(O)OR^y$, $-OC(O)R^x$, $-OC(O)NR^xR^y$, $-R^xNR^yC(O)R^z$, $-R^xOR^y$, $-R^xC(O)OR^y$, $-R^xC(O)NR^yR^z$, $-R^xC(O)R^x$, $-R^xOC(O)R^y$, $-SR^x$, $-SOR^x$, $-SO_2R^x$ и $-ONO_2$, причем R^x , R^y и R^z , входящие в состав каждой из указанных выше групп, могут представлять собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкокси, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арилалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный циклоалкилалкил, замещенный или незамещенный циклоалкенил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный гетероарилалкил, замещенное или незамещенное гетероциклическое кольцо, замещенное или незамещенное гетероциклилалкильное кольцо или замещенный или незамещенный амин, или любые два из R^x , R^y и R^z могут быть объединены с образованием замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое необязательно может содержать гетероатомы, которые могут быть одинаковыми или различными и выбраны из O, NR^f (где R^f представляет собой водород или замещенный или незамещенный алкил) или S.

23. Фармацевтическая композиция по п.19, отличающаяся тем, что ингибитор PI3K-дельта выбран из группы, состоящей из:

2-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-5-метил-3-о-толуилхиназолин-4(3H)-она (IC87114),

(S)-2-(1-((9H-пурин-6-ил)амино)пропил)-5-фтор-3-фенилхиназолин-4(3H)-она (CAL-101),

(S)-2-(1-(9H-пурин-6-иламино)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она,

(S)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она,

и фармацевтически приемлемых солей указанных соединений.

24. Фармацевтическая композиция по п.19, отличающаяся тем, что двойной ингибитор РІЗК-дельта и гамма выбран из группы, состоящей из:

(S)-3-(1-((9H-пурин-6-ил)амино)этил)-8-хлор-2-фенилизохинолин-1(2H)-она (PI-145),

(+)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она,

(-)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она,

и фармацевтически приемлемых солей указанных соединений.

25. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 19-24, отличающаяся тем, что ингибитор PDE-4 выбран из группы, состоящей из энпрофиллина, теофиллина, аминофиллина, окстрифиллина, апремиласта, рофлумиласта, циломиласта, тофимиласта, пумафентрина, лиримиласта, арофиллина, атизорама, оглемиласта (oglemilastum), D-4418, Bay-198004, BY343, CP-325,366, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), NCS-613, CDP-840, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, V 1 1294A, CI-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370, N-(3,5-дихлор-1-оксопиримидин-4-ил)-4-дифторметокси-3-циклопропилметоксибензамида, (-)-п-[(4aR*,10bS*)-9-этокси-1,2,3,4,4a,10b-гексагидро-8-метокси-2-метилбензо[s][1,6]-нафтиридин-6-ил]-N,N-диизопропилбензамида, (R)-(+)-1-(4-бромбензил)-4-[(3-циклопентилокси)-4-метоксифенил]-2-пирролидона, 3-(циклопентилокси-4-метоксифенил)-1-(4-N'-[N-2-циано-S-метилизотиоуреидо]бензил)-2-пирролидона, цис[4-циано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклогексан-1-карбоновой кислоты], 2-карбометокси-4-циано-4-(3-циклопропилметокси-4-дифторметоксифенил)циклогексан-1-она, цис[4-циано-4-(3-циклопропилметокси-4-дифторметоксифенил)циклогексан-1-ола], (R)-(+)-этил-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)пирролидин-2-илиден]ацетата, (S)-(-)-этил-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)пирролидин-2-илиден]ацетата, 9-циклопентил-5,6-дигидро-7-этил-3-(2-тиенил)-9H-пиразоло[3,4-c]-1,2,4-триазоло[4,3-a]пиридина и 9-циклопентил-5,6-дигидро-7-этил-3-(трет-бутил)-9H-пиразоло[3,4-c]-1,2,4-триазоло[4,3-a]пиридина и их фармацевтически приемлемых солей.

26. Способ по любому из п.п. 19-25, отличающийся тем, что ингибитор PDE-4 выбран из группы, состоящей из теофиллина, аминофиллина, окстрифиллина, рофлумиласта и апремиласта и их фармацевтически приемлемых солей.

27. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 19-26, отличающаяся тем, что композиция содержит от 0,01 мг до примерно 1000 мг ингибитора PI3K-дельта или двойного ингибитора PI3K-дельта и гамма и от 0,01 мг до примерно 1000 мг ингибитора PDE4.

28. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 19-27 для применения в способе лечения аутоиммунного, респираторного и/или воспалительного заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из астмы, хронической обструктивной болезни легких, ревматоидного артрита, воспалительного заболевания кишечника, гломерулонефрита, нейровоспалительных заболеваний, рассеянного склероза, увеита, псориаза, артрита, васкулита, дерматита, остеоартрита, воспалительного заболевания мышц, аллергического ринита, вагинита, интерстициального цистита, склеродермии, остеопороза, экземы, отторжения трансплантата при алло- или ксенотрансплантации (органа, костного мозга, стволовых клеток и других клеток и тканей), болезни «трансплантат-против-хозяина», красной волчанки, воспалительного заболевания, диабета I типа, фиброза легких, дерматомиозита, синдрома Шегрена, тиреоидита (например, тиреоидита Хашимото и аутоиммунного тиреоидита), миастении гравис, аутоиммунной гемолитической анемии, кистозного фиброза, хронического рецидивирующего гепатита, первичного билиарного цирроза, аллергического конъюнктивита и атопического дерматита и их комбинаций.

29. Применение фармацевтической композиции по любому из п.п. 19-28 для получения лекарственного средства для лечения аутоиммунных, респираторных и воспалительных заболеваний и состояний, выбранных из астмы, хронической обструктивной болезни легких, ревматоидного артрита, воспалительного заболевания кишечника, гломерулонефрита, нейровоспалительных заболеваний, рассеянного склероза, увеита, псориаза, артрита, васкулита, дерматита, остеоартрита, воспалительного заболевания мышц, аллергического ринита, вагинита, интерстициального цистита, склеродермии, остеопороза, экземы, отторжения трансплантата при алло- или ксенотрансплантации (органа, костного мозга, стволовых клеток и других клеток и тканей), болезни «трансплантат-против-хозяина», красной волчанки, воспалительного заболевания, диабета I типа, фиброза легких, дерматомиозита, синдрома Шегрена, тиреоидита (например, тиреоидита Хашимото и аутоиммунного тиреоидита), миастении гравис, аутоиммунной гемолитической анемии, кистозного фиброза, хронического рецидивирующего гепатита, первичного билиарного цирроза, аллергического конъюнктивита и атопического дерматита и их комбинаций.

30. Набор для лечения аутоиммунного, респираторного или воспалительного заболевания или состояния, содержащий:

(i) ингибитор PI3K-дельта или PI3K-дельта и гамма и (ii) ингибитор PDE4 в составе одной фармацевтической композиции или отдельных фармацевтических композиций,

(ii) необязательно, инструкции по лечению аутоиммунного, респираторного или воспалительного заболевания или состояния с применением ингибитора PI3K-дельта или PI3K-дельта и гамма и ингибитора PDE4, и

(iii) необязательно, контейнер для вмещения фармацевтической композиции или фармацевтических композиций.

31. Набор по п.30, отличающийся тем, что ингибитор PI3K-дельта или двойной ингибитор PI3K-дельта и гамма и ингибитор PDE4 предназначены для лечения аутоиммунного, респираторного или воспалительного заболевания или состояния, выбранного из астмы, хронической обструктивной болезни легких, ревматоидного артрита, воспалительного заболевания кишечника, гломерулонефрита, нейровоспалительных заболеваний, рассеянного склероза, увеита, псориаза, артрита, васкулита, дерматита, остеоартрита, воспалительных заболеваний мышц, аллергического ринита, вагинита, интерстициального цистита, склеродермии, остеопороза, экземы, отторжения трансплантата при алло- или ксенотрансплантации (органа, костного мозга, стволовых клеток и других клеток и тканей), болезни «трансплантат-против-хозяина», красной волчанки, воспалительного заболевания, диабета I типа, фиброза легких, дерматомиозита, синдрома Шегрена, тиреоидита (например, тиреоидита Хашимото и аутоиммунного тиреоидита), миастении гравис, аутоиммунной гемолитической анемии, кистозного фиброза, хронического рецидивирующего гепатита, первичного билиарного цирроза, аллергического конъюнктивита и атопического дерматита и их комбинаций.

32. Набор по п.п. 30 или 31, отличающийся тем, что ингибитор PI3K-дельта или двойной ингибитор PI3K-дельта и гамма выбран из соединений формулы (I), (II), (IA-I), (IA-II), (IA-III) и (IA-IV).

33. Набор по п.п. 30 или 31, отличающийся тем, что ингибитор PI3K-дельта выбран из

2-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-5-метил-3-о-толуилхиназолин-4(3H)-она (IC87114),

(S)-2-(1-((9H-пурин-6-ил)амино)пропил)-5-фтор-3-фенилхиназолин-4(3H)-она (CAL-101),

(S)-2-(1-(9H-пурин-6-иламино)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она,

(S)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она,

и фармацевтически приемлемых солей указанных соединений.

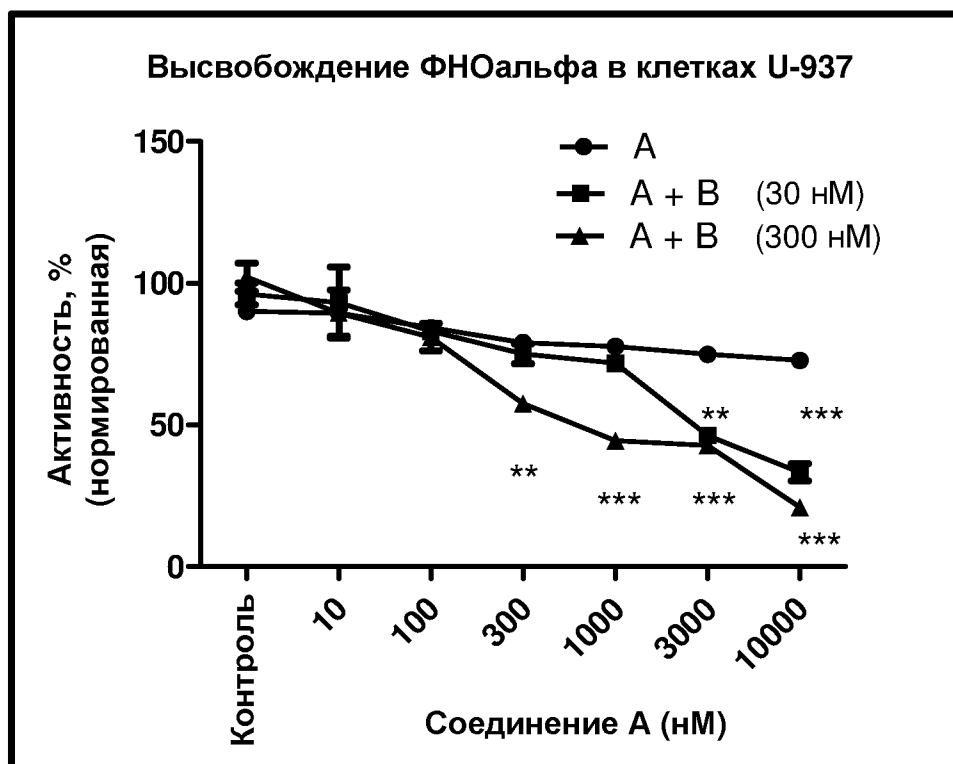
34. Набор по п.п. 30 или 31, отличающийся тем, что двойной ингибитор PI3K-дельта и гамма выбран из

(S)-3-(1-((9H-пурин-6-ил)амино)этил)-8-хлор-2-фенилизохинолин-1(2H)-она (PI-145),

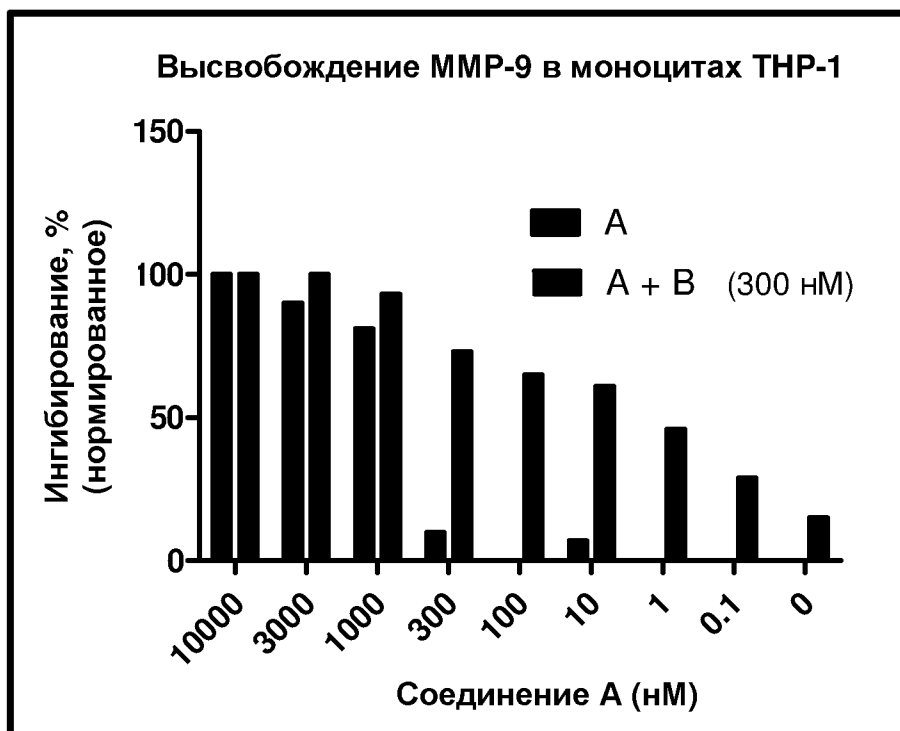
(+)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она,

(-)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она,

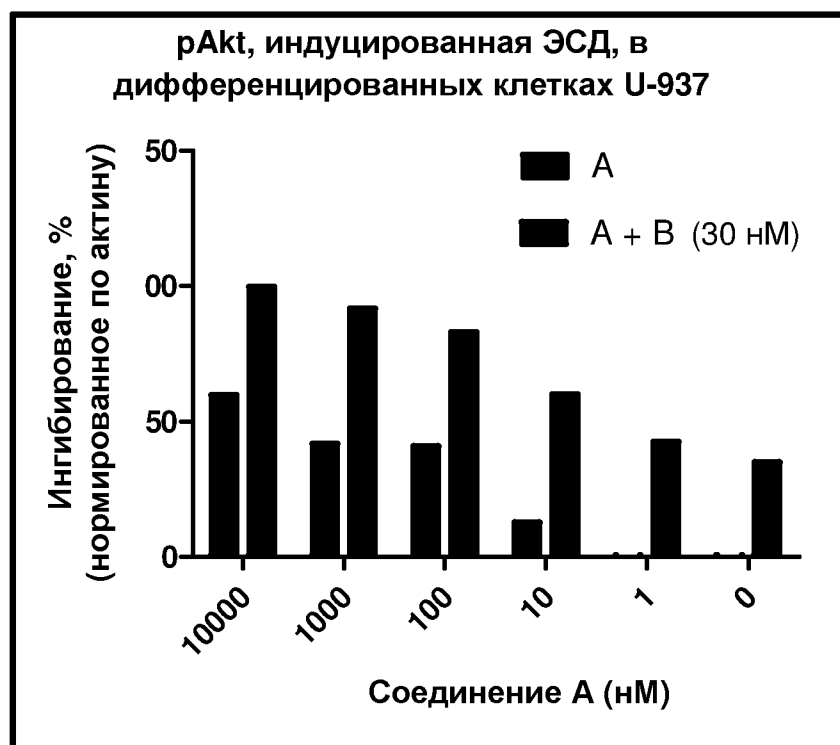
и фармацевтически приемлемых солей указанных соединений.



Фигура 1



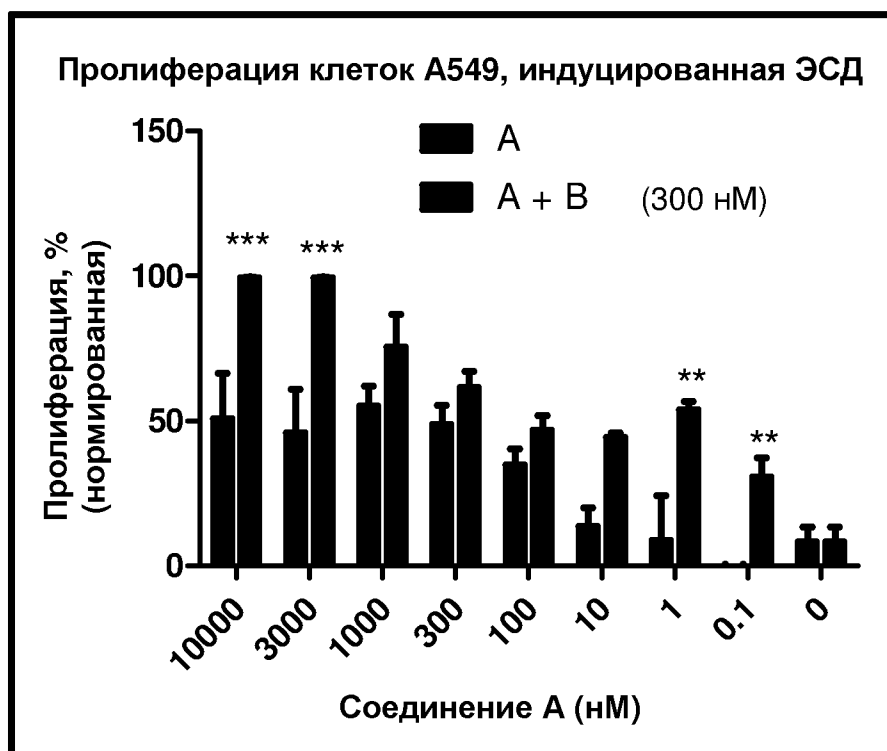
Фигура 2



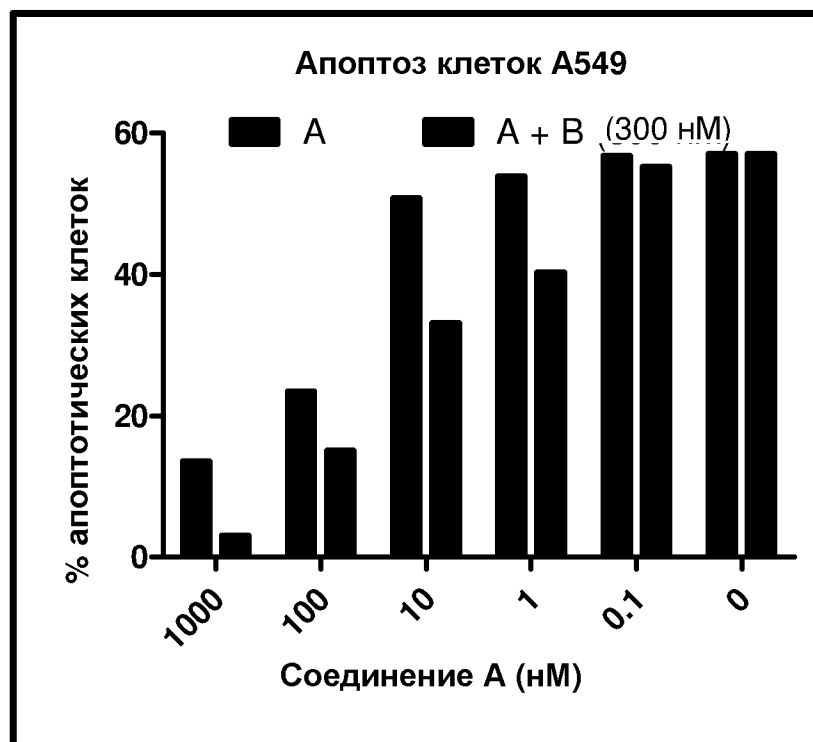
Фигура 3



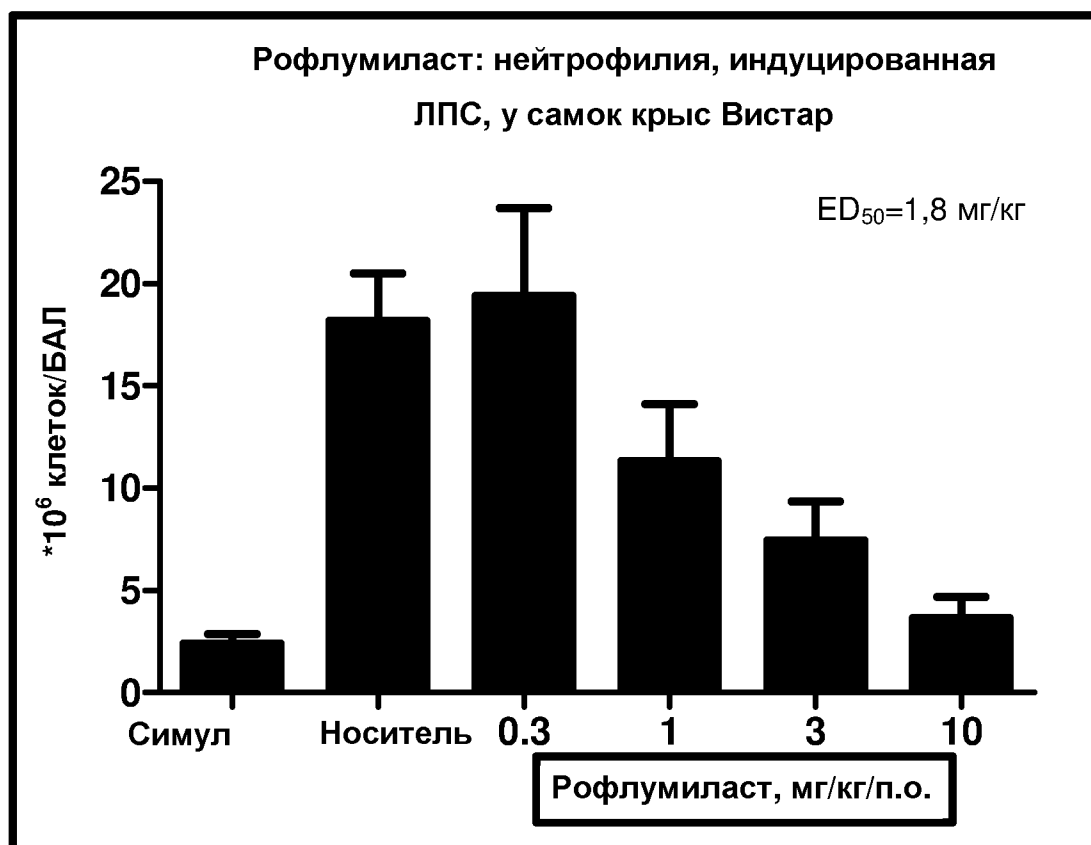
Фигура 4



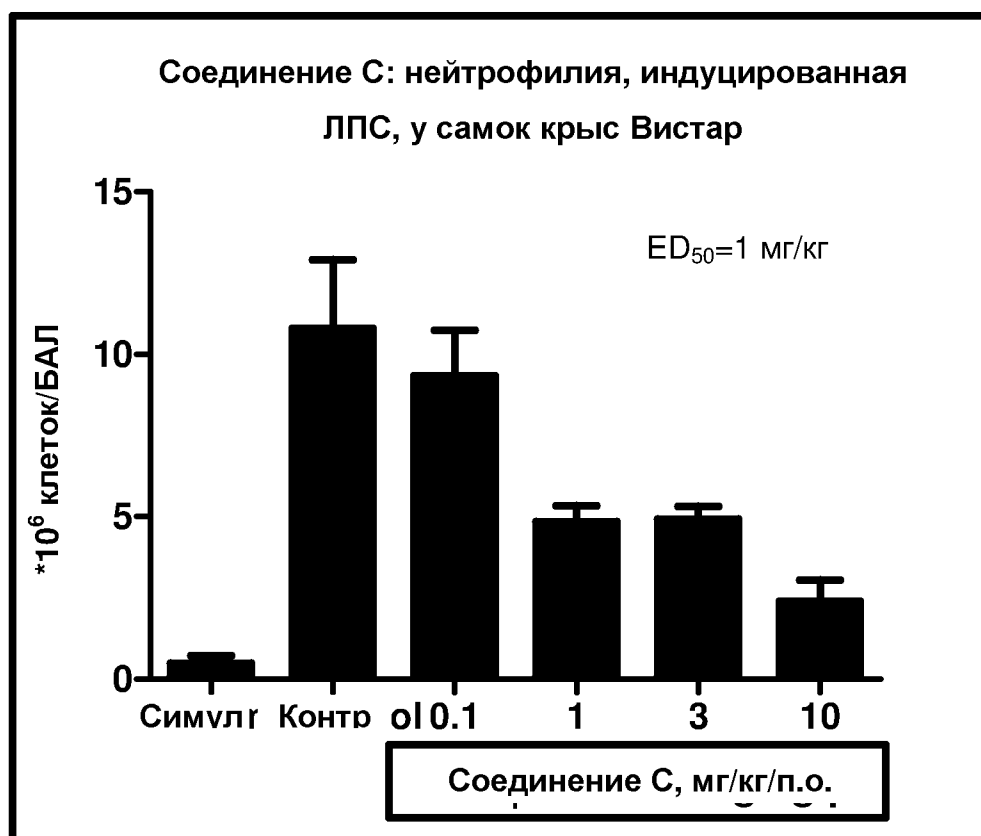
Фигура 5



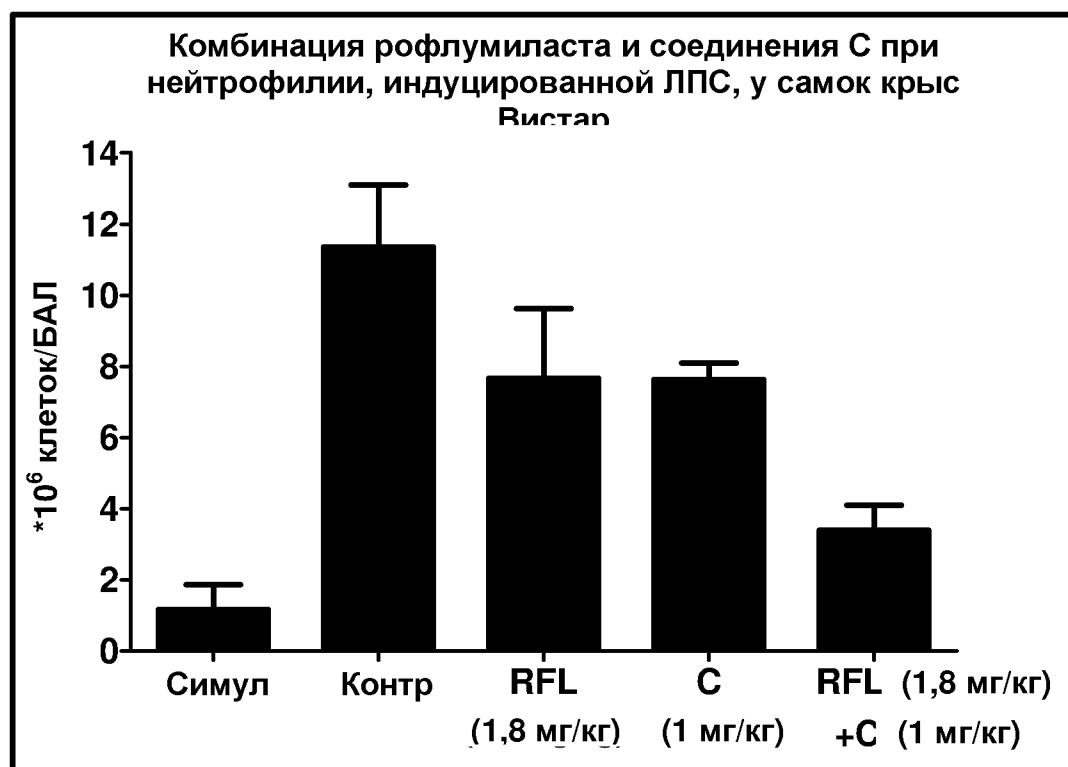
Фигура 6



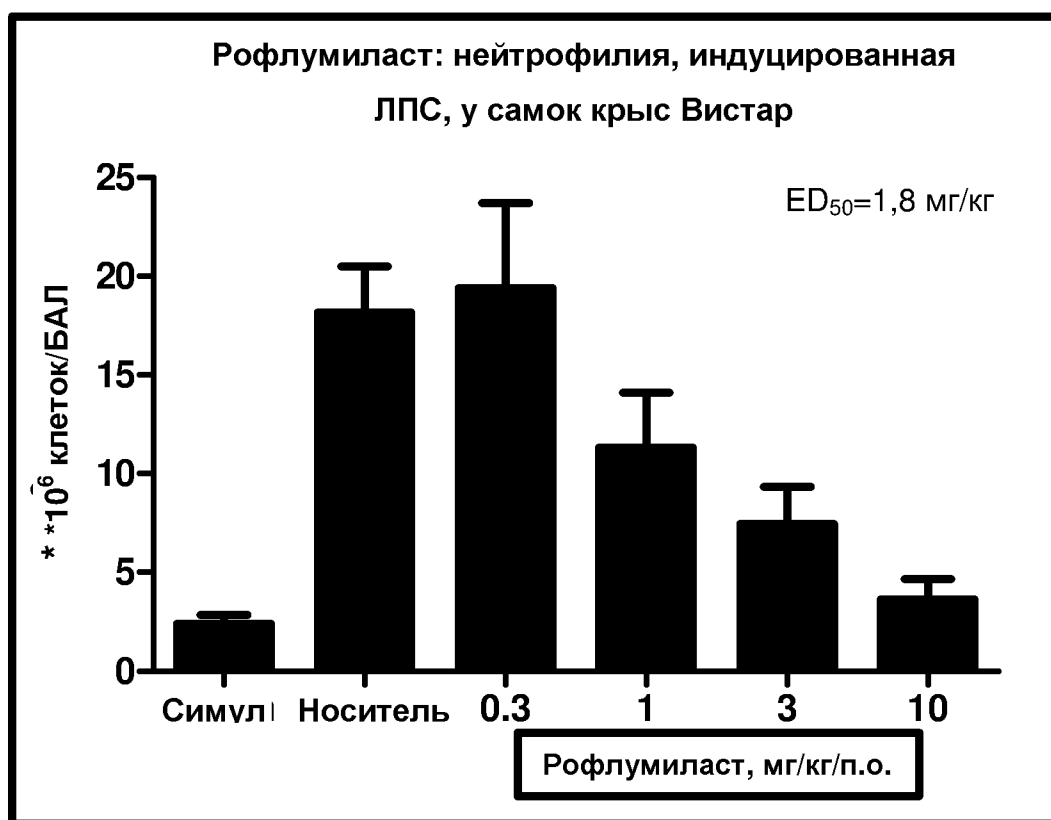
Фигура 7А



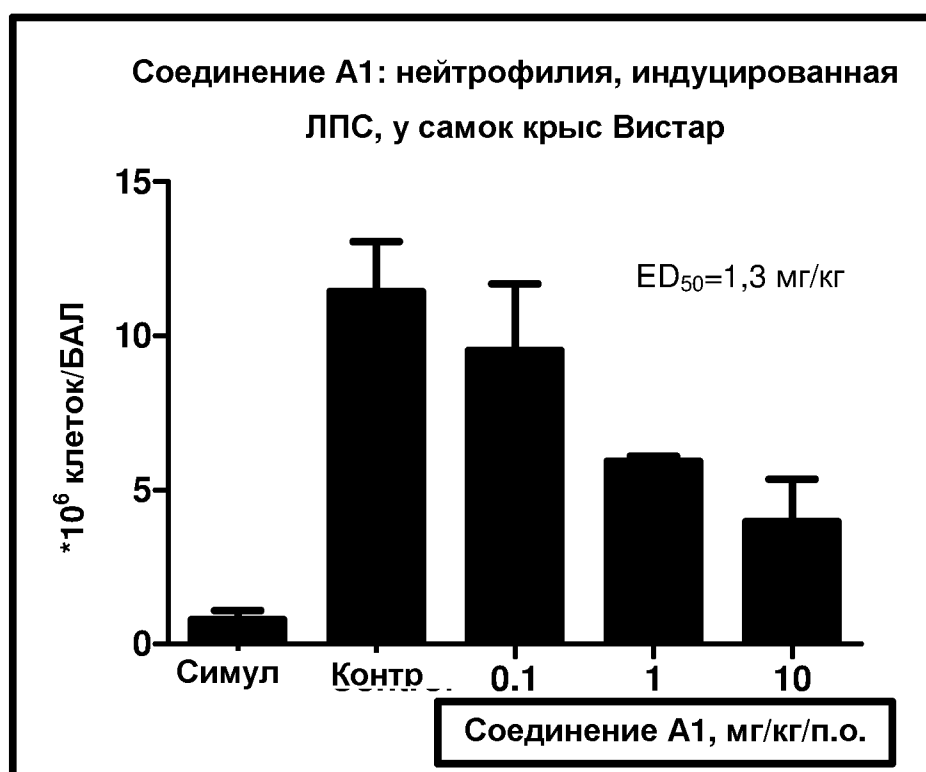
Фигура 7В



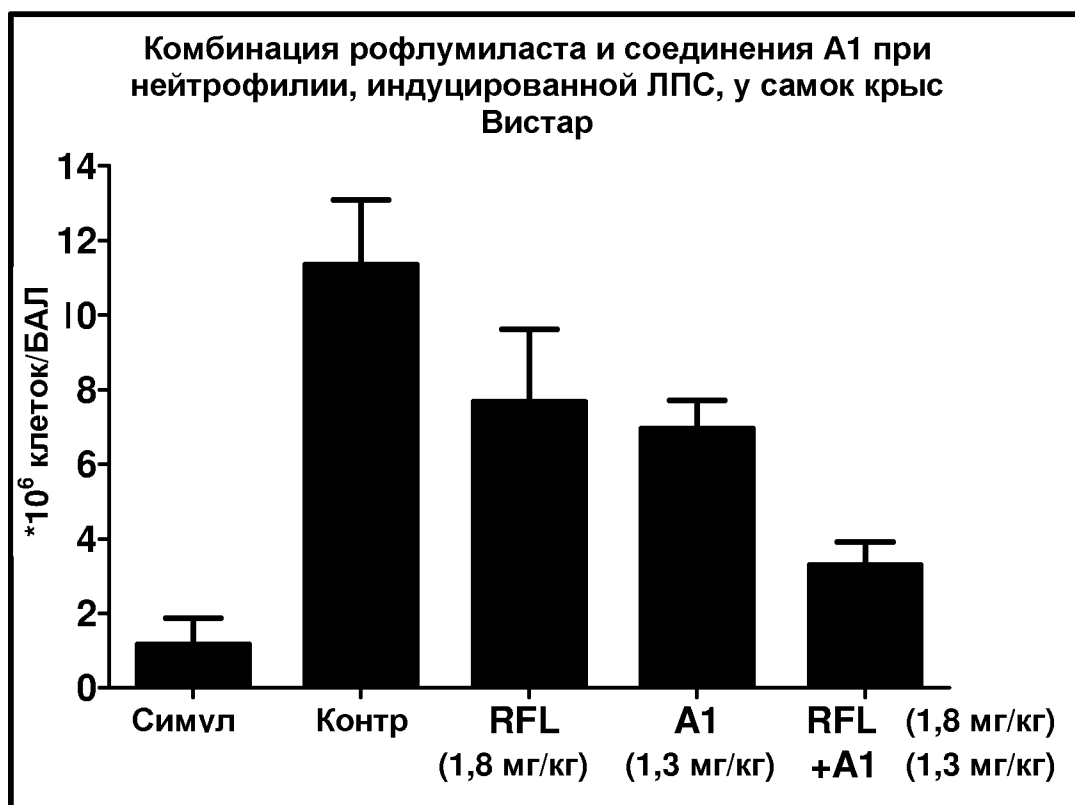
Фигура 7С



Фигура 8А

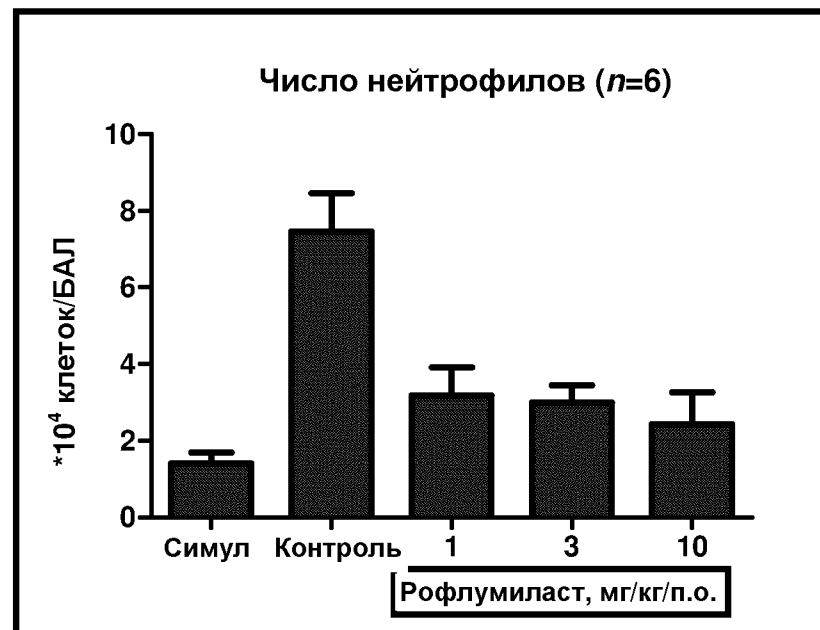
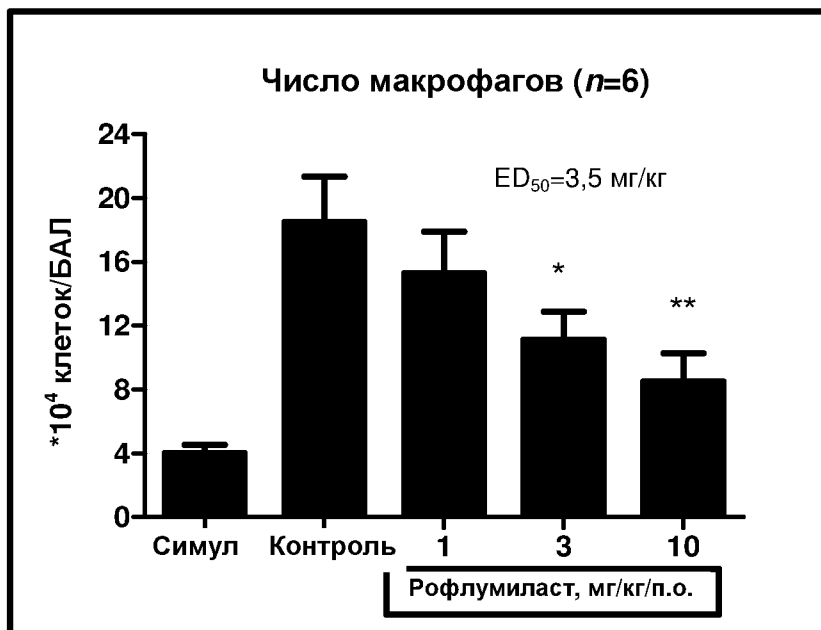


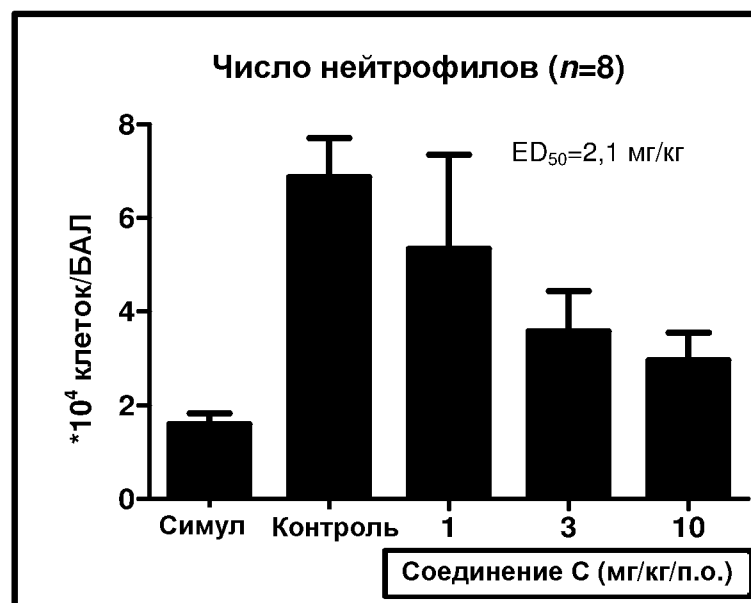
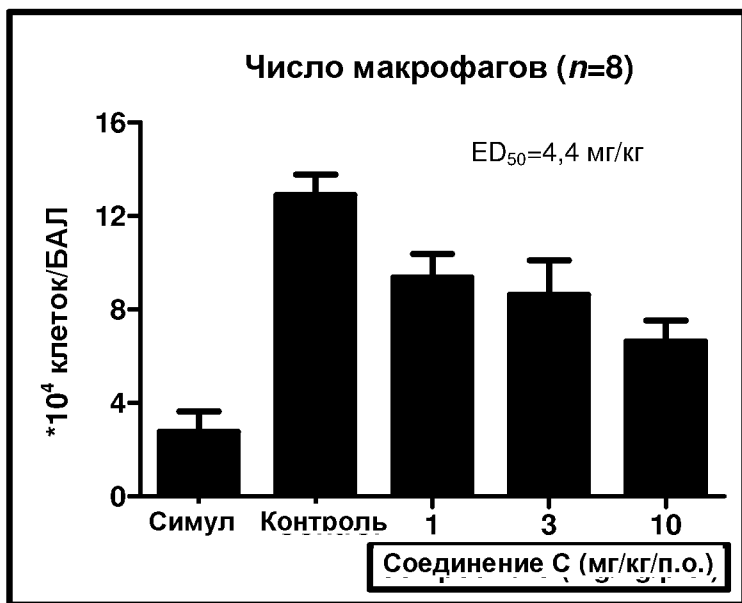
Фигура 8В

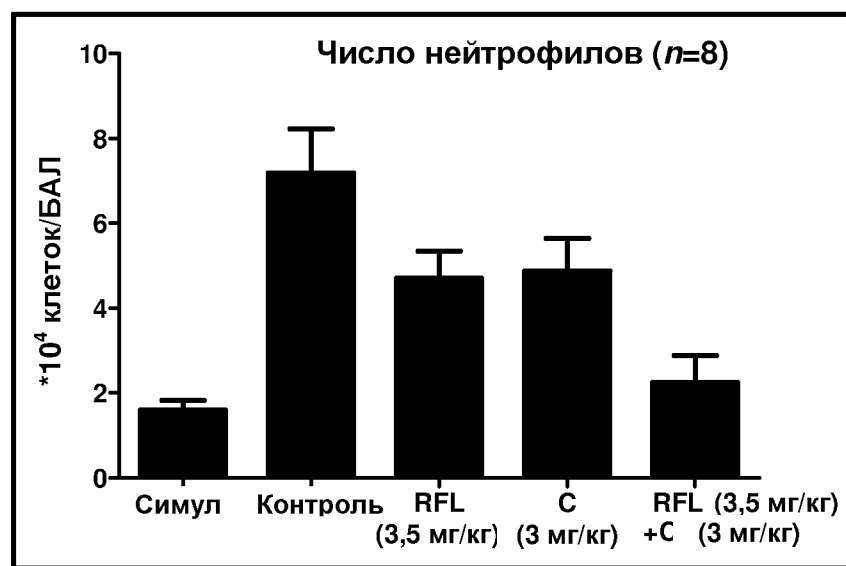
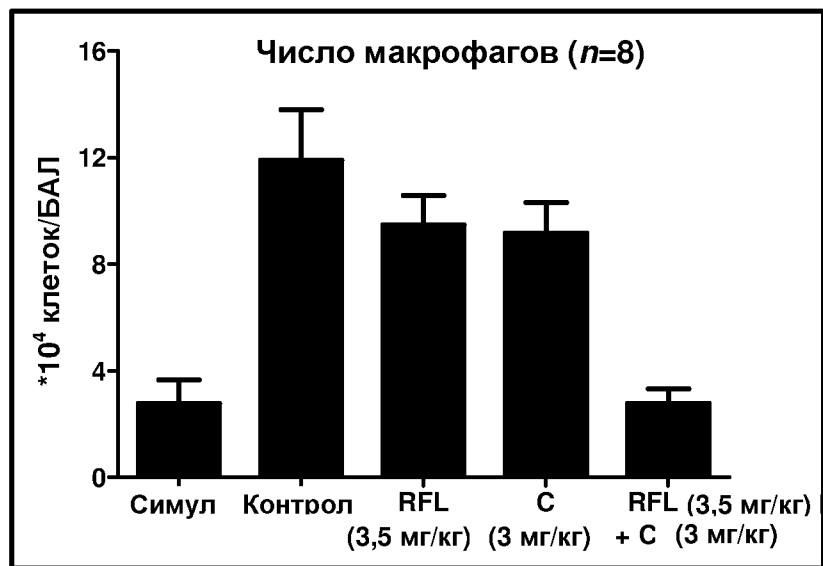


Фигура 8С

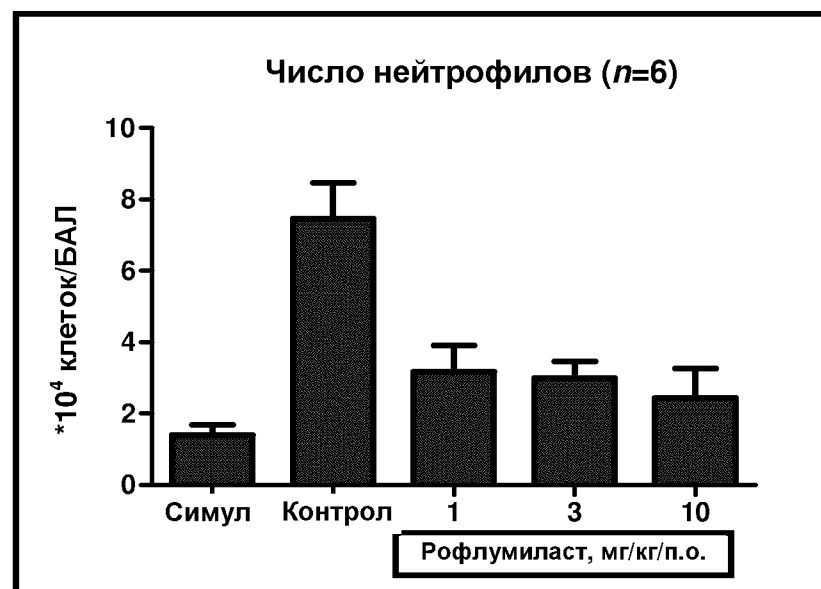
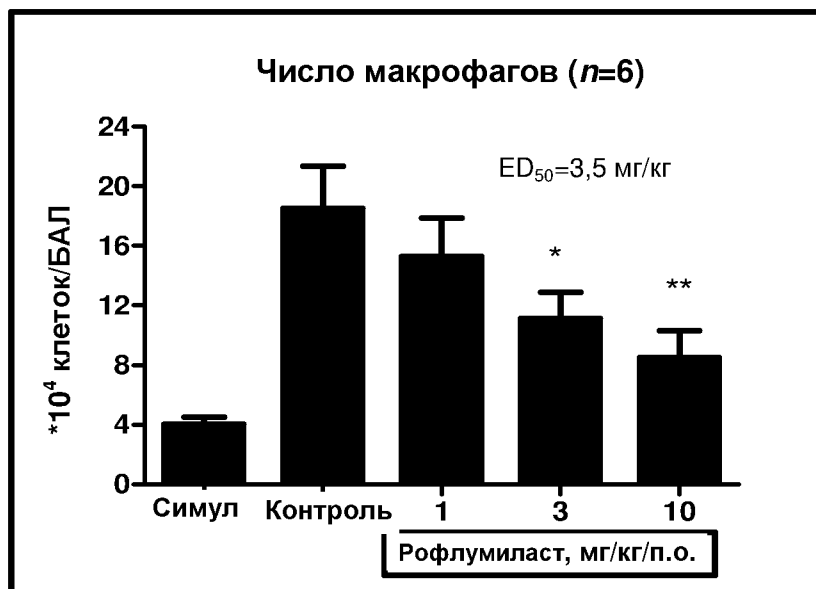
Фигура 9

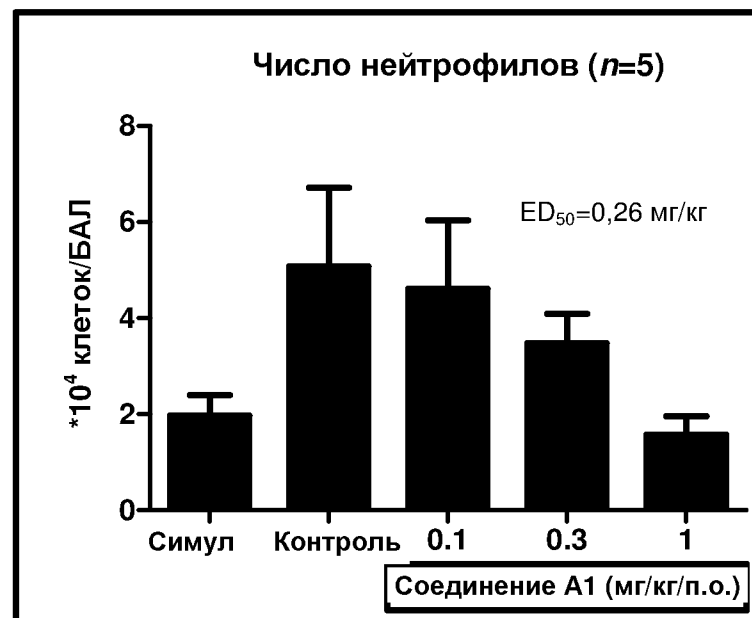
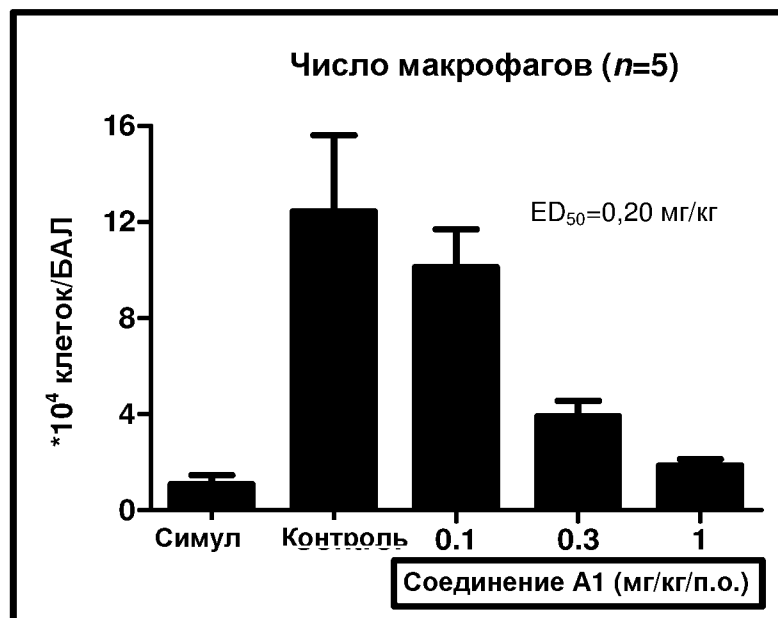


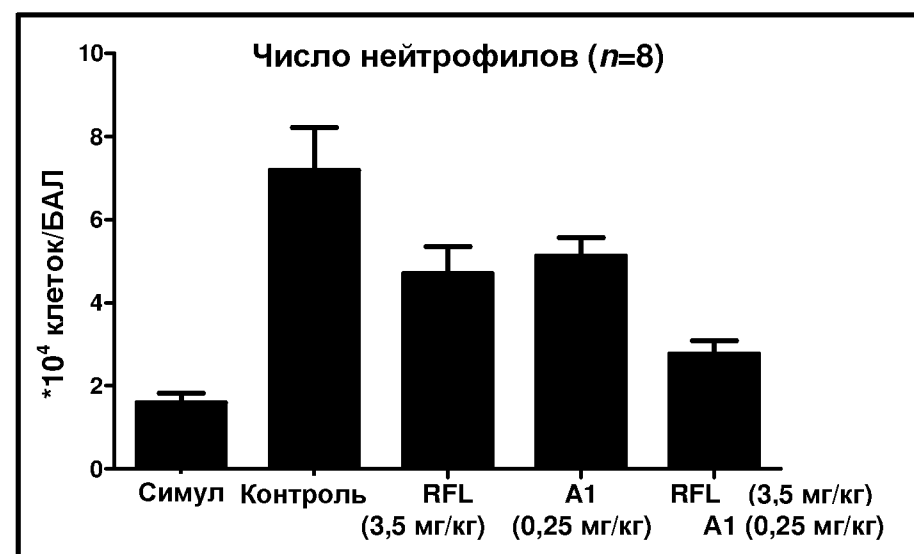
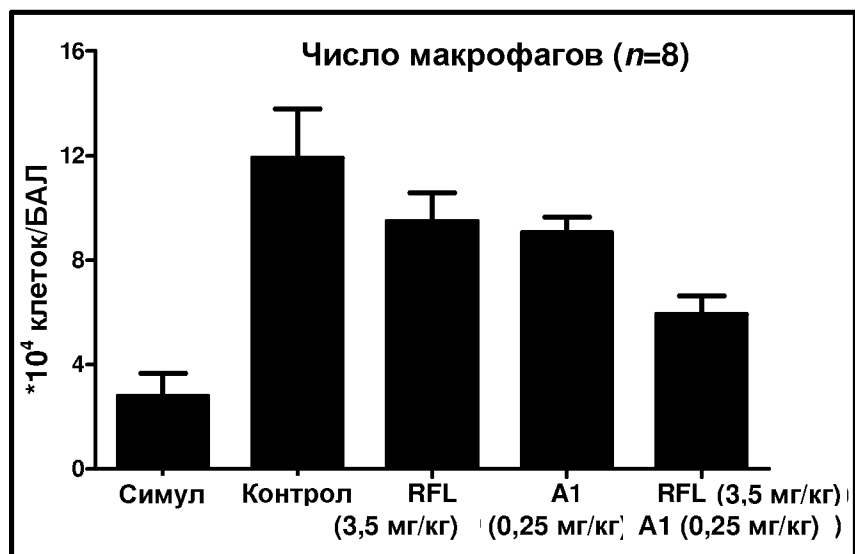




Фигура 10







Фигура 11

