

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 035391

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.06.05

(21) Номер заявки
201590721

(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

(43) 2015.09.30

(86) PCT/IB2013/059983

(87) WO 2014/072937 2014.05.15

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
РИЗЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ СА
(CH)

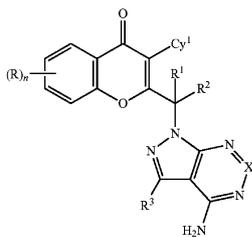
(72) Изобретатель:
Ваккаланка Сваруп Кумар Венката
Сатъя (CH), Висванадха Срикант (IN)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

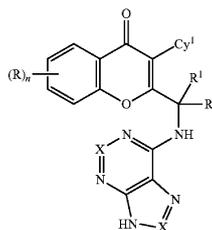
(56) WO-A2-2011055215

BANNER K.H. ET AL.: "THEOPHYLLINE AND SELECTIVE PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS AS ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN THE TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA", EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL, MUNKSGAARD INTERNATIONAL PUBLISHERS, COPENHAGEN, DK, vol. 8, no. 6, 1 June 1995 (1995-06-01), pages 996-1000, XP000575696, ISSN: 0903-1936, the whole document
FOUKAS L.C. ET AL.: "Direct Effects of Caffeine and Theophylline on p110delta and Other Phosphoinositide 3-Kinases. DIFFERENTIAL EFFECTS ON LIPID KINASE AND PROTEIN KINASE ACTIVITIES", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 277, no. 40, 27 September 2002 (2002-09-27), pages 37124-37130, XP55025513, ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/jbc.M202101200, page 37125, column 2, paragraph 2, page 37127, column 1, paragraph 2
WO-A1-2013116562

(57) Изобретение относится к способу лечения аутоиммунного, респираторного и/или воспалительного заболевания или состояния, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества (i) ингибитора PI3К-дельта или двойного ингибитора PI3К-дельта и гамма и (ii) ингибитора PDE4, выбранного из рофлумиласта, апремиласта, их фармацевтически приемлемых солей и любой их комбинации, где ингибитор PI3К-дельта или двойной ингибитор PI3К-дельта и гамма представляет собой соединение формулы (IA-II) или (IA-III). Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, их применению в способе лечения аутоиммунного, респираторного и/или воспалительного заболевания или состояния и набору, содержащему такие фармацевтические композиции.



(IA-II)



(IA-III)

B1

035391

035391

B1

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

Область техники

Настоящее изобретение относится к способу лечения аутоиммунного, респираторного и/или воспалительного заболевания или состояния (такого как псориаз, ревматоидный артрит, астма и ХОБЛ) путем введения ингибитора P13K-дельта или двойного ингибитора P13K-дельта-гамма и ингибитора PDE4. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим ингибитор P13K-дельта или двойной ингибитор P13K-дельта-гамма и ингибитор PDE4.

Уровень техники

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 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, поскольку неясно, какой компонент клеточного инфильтрата играет ключевую роль, а какой является лишь "сторонним наблюдателем".

Ревматоидный артрит (РА) является прогрессирующим системным аутоиммунным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением множества суставов, сопровождающимся системными симптомами, такими как усталость. Такое 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.

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.

Существующие на данный момент способы лечения включают применение следующих средств.

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).

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.

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.

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.

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.

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

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.

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.

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.

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).

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.

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.

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

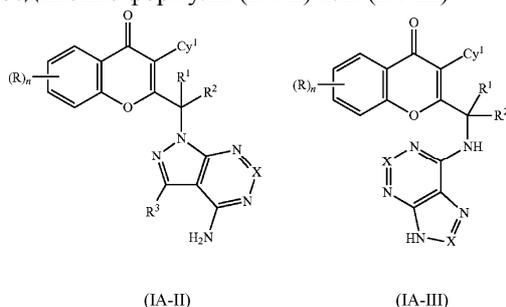
Другим ингибитором PDE4 является AN2728 производства Anacor Pharmaceuticals, который прошел испытания II фазы в отношении атопического дерматита. Недавно Chiesi Group объявили об успешном завершении испытания I фазы CHF6001, ингалируемого ингибитора PDE4, разработанного для лечения воспалительных респираторных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

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

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.

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

Настоящее изобретение относится к способу лечения аутоиммунного, респираторного и/или воспалительного заболевания или состояния, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества (i) ингибитора PI3K-дельта или двойного ингибитора PI3K-дельта и -гамма и (ii) ингибитора PDE4, выбранного из рофлумиласта, апремиласта, их фармацевтически приемлемых солей и любой их комбинации, где ингибитор PI3K-дельта или двойной ингибитор PI3K-дельта и -гамма представляет собой соединение формулы (IA-II) или (IA-III)



или его фармацевтически приемлемую соль,

где в каждом случае R независимо выбран из водорода, галогена, -OR^a и замещенного или незамещенного C₁₋₆алкила;

Su^1 представляет собой моноциклический замещенный или незамещенный C_{6-20} арил;
 R^1 и R^2 могут быть одинаковыми или различными и независимо выбраны из водорода и замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила;

в каждом случае X независимо выбран из СН или N;

в каждом случае R^3 независимо выбран из водорода, гидроксид, замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила, замещенного или незамещенного C_{6-20} арила, замещенного или незамещенного 5-14-членного гетероарила, содержащего 1 или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, замещенного или незамещенного 3-15-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 или более гетероатомов, выбранных из N, P, O и S, и $-NR^yR^z$,

где R^y и R^z независимо выбраны из водорода и замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила и

термин "замещенный" обозначает заместитель, выбранный из гидроксид, галогена, карбоксильной, циано, нитро, оксо (=O), тио (=S) групп, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, C_{3-8} циклоалкенила, $-COOR^x$, $-C(O)R^x$, $-C(S)R^x$, $-C(O)ONR^xR^y$, $-NR^yR^z$, $-NR^xCONR^yR^z$, $-N(R^x)SOR^y$, $-N(R^x)SO_2R^y$, $-(=N-N(R^x)R^y)$, $-NR^xC(O)OR^y$, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y$, $-NR^xC(S)R^y$, $-NR^xC(S)NR^yR^z$, $-SONR^xR^y$, $-SO_2NR^xR^y$, $-OR^x$, $-OR^xC(O)NR^yR^z$, $-OR^xC(O)OR^y$, $-OC(O)R^x$, $-OC(O)NR^xR^y$, $-R^xNR^yC(O)R^z$, $-R^xOR^y$, $-R^xC(O)OR^y$, $-R^xC(O)NR^yR^z$, $-R^xC(O)R^x$, $-R^xOC(O)R^y$, $-SR^x$, $-SOR^x$, $-SO_2R^x$ и $-ONO_2$, где R^x , R^y и R^z в каждой из представленных выше групп может представлять собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-20} арил, (C_{6-20}) арил(C_{1-6})алкил, C_{3-12} циклоалкил, C_{3-8} циклоалкенил, amino, 5-14-членный гетероарил, содержащий 1 или более гетероатомов, выбранных из N, O, S, 3-15-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или более гетероатомов, выбранных из N, P, O, S, 5-14-членный гетероарил(C_{1-6})алкил, содержащий 1 или более гетероатомов, выбранных из N, O, S, 3-15-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или более гетероатомов, выбранных из N, P, O, S, или любые два из R^x , R^y и R^z могут быть объединены с образованием насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое необязательно может содержать гетероатомы, которые могут быть одинаковыми или различными и быть выбраны из O, NR^x или S; или

где ингибитор РІЗК-дельта или двойной ингибитор РІЗК-дельта и -гамма представляет собой 2-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-5-метил-3-о-толилхиназолин-4(3Н)-он (IC87114),

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

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

или их фармацевтически приемлемую соль.

В предпочтительном варианте реализации ингибитор РІЗК-дельта или двойной ингибитор РІЗК-дельта и -гамма выбран из группы, состоящей из

2-((4-Амино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-6-бром-3-фенил-4Н-хромен-

4-она;

- (S)-2-(1-(9H-пурин-6-иламино)этил)-6-бром-3-фенил-4H-хромен-4-она;
- 2-((9H-пурин-6-иламино)метил)-6-бром-3-фенил-4H-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-бром-3-фенил-4H-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-Амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-фенил-4H-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-Амино-3-(3-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-фенил-4H-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-фенил-4H-хромен-4-она;
- 2-((9H-пурин-6-иламино)метил)-3-фенил-4H-хромен-4-она;
- 2-((9H-пурин-6-иламино)метил)-3-(2-фторфенил)-4H-хромен-4-она;
- 2-((9H-пурин-6-иламино)метил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;
- (S)-2-(1-(9H-пурин-6-иламино)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;
- 2-((4-Амино-3-(3-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-фенил-4H-хромен-4-она;
- 2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-фенил-4H-хромен-4-она;
- 2-((4-амино-3-(3-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;
- 2-((4-амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;
- (R)-2-(1-(9H-пурин-6-иламино)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;

- (S)-2-(1-(9H-пурин-6-иламино)этил)-6-фтор-3-фенил-4H-хромен-4-она;
- 2-((4-Амино-3-иод-1H-пиразоло[3, 4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-фенил-4H-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3, 4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-фенил-4H-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3, 4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;
- 2-((4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3, 4-d]пиримидин-1-ил)метил)-6-фтор-3-фенил-4H-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3, 4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-фтор-3-фенил-4H-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3, 4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3, 4-d]пиримидин-1-ил)пропил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;
- 2-((4-амино-3-(пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3, 4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-фенил-4H-хромен-4-она;
- 2-((4-амино-3-(3-гидроксипроп-1-инил)-1H-пиразоло[3, 4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-фенил-4H-хромен-4-она;
- 2-((4-амино-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3, 4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-фенил-4H-хромен-4-она;
- 2-((4-амино-3-(3-(гидроксиметил)фенил)-1H-пиразоло[3, 4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-фенил-4H-хромен-4-она;
- 2-((4-амино-3-(1H-индазол-4-ил)-1H-пиразоло[3, 4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-фенил-4H-хромен-4-она;
- 2-((4-амино-3-(3-фторфенил)-1H-пиразоло[3, 4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-фенил-4H-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)-1Н-пиразоло[3, 4-d]пиримидин-1-ил) метил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;

2-((4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3, 4-d]пиримидин-1-ил) метил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;

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

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

2-(1-(4-амино-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3, 4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;

2-(1-(4-амино-3-(1Н-индазол-6-ил)-1Н-пиразоло[3, 4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;

2-(1-(4-амино-3-(3-гидрокси-3-метилбут-1-инил)-1Н-пиразоло[3, 4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;

2-(1-(4-амино-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3, 4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;

(S)-2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;

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

2-((4-амино-3-(1Н-индазол-6-ил)-1Н-пиразоло[3, 4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;

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

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

2-(1-(4-амино-3-(1Н-индазол-4-ил)-1Н-пиразоло[3, 4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;

2-(1-(4-амино-3-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-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;

2-(1-(4-амино-3-(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-(гидроксиметил)фенил)-1Н-пиразоло[3, 4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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-(аминометил)тиофен-2-ил)-1Н-пиразоло[3, 4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;

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;

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;

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;

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;

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;

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-((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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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-этокси-3-фторфенил)-1Н-пиразоло[3, 4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;

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;

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;

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;

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;

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;

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-изопроксифенил)-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;

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-гидроксиафталин-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;

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;

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;

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;

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;

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-(диформетокси)фенил)-1Н-пиразоло[3, 4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;

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;

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;

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;

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;

(-)-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;

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-(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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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-морфолин-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;

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;

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-бензгидриазетидин-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;

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;

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

2-(1-(4-амино-3-(4-(5,6-дигидро-4H-1,3-оксазин-2-ил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;

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

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

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

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

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

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

(R)/(S)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;

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

метил-4-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4H-хромен-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)тиофен-2-карбоксилата;

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

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;

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;

(+)-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;

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;

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;

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

2-(1-(4-амино-3-(1,3-диметил-1H-индазол-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;

2-(1-(4-амино-3-(2,3-диметил-2H-индазол-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;

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

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

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

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

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

N-(2-фтор-4-(1-(1-(5-фтор-3-(4-фторфенил)-4-оксо-4H-хромен-2-ил)этил)-4-морфолин-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил)изобутирамида;

N-(2-фтор-4-(1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4H-хромен-2-ил)этил)-4-морфолин-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил)изобутирамида;

сульфата (S)/(R)-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;

(S)/(R)- 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;

камфорсульфоната (S)/(R)- 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-(4-(диформетокси)-3-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(1H-пиразол-4-ил)-4H-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;

(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;

(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;

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;

(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;

(+)-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-изопропoxифенил)-4-(метиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;

5-фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-(3-(3-метил-1H-индазол-6-ил)-4-морфолин-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4H-хромен-4-она;

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

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

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

(S)/(R)- 5-фтор-2-(1-(3-(3-фтор-4-изопропoxифенил)-4-морфолин-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;

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

2-(1-(4-амино-3-(2-метилбензо[d]оксазол-6-ил)-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-изопропoxифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-5-морфолин-4H-хромен-4-она;

2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропoxифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-морфолин-3-фенил-4H-хромен-4-она;

6-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4H-хромен-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)изоиндолин-1-она;

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

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

(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;

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

2-(1-(4-амино-3-(4-этокси-3-(трифторметил)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-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;

(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;

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

и фармацевтически приемлемых солей указанных соединений.

Другой вариант реализации представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество (i) ингибитора РІЗК-дельта или двойного ингибитора РІЗК-дельта и -гамма, или его фармацевтически приемлемой соли, (ii) ингибитор PDE4, выбранный из рофлумиласта, апремиласта, их фармацевтически приемлемых солей и любой их комбинации, и (iii) необязательно, фармацевтически приемлемый носитель, глидант, разбавитель или вспомогательное вещество, где ингибитор РІЗК-дельта или двойной ингибитор РІЗК-дельта и -гамма представляет собой соединение формулы (IA-II) или (IA-III).

Еще один вариант реализации представляет собой применение фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество (i) ингибитора РІЗК-дельта или двойного ингибитора РІЗК-дельта и -гамма, или его фармацевтически приемлемой соли, (ii) ингибитор PDE4, выбранный из рофлумиласта, апремиласта, их фармацевтически приемлемых солей и любой их комбинации, и (iii) необязательно, фармацевтически приемлемый носитель, глидант, разбавитель или вспомогательное вещество, где ингибитор РІЗК-дельта или двойной ингибитор РІЗК-дельта и -гамма представляет собой соединение формулы (IA-II) или (IA-III), 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 atopического дерматита и их комбинаций.

Еще один вариант реализации представляет собой набор для лечения аутоиммунного, респираторного или воспалительного заболевания или состояния, содержащий терапевтически эффективное количество (i) ингибитора РІЗК-дельта или РІЗК-дельта и -гамма и (ii) ингибитор PDE4, выбранный из рофлумиласта, апремиласта, их фармацевтически приемлемых солей и любой их комбинации, в составе одной фармацевтической композиции или отдельных фармацевтических композиций, где ингибитор РІЗК-дельта или двойной ингибитор РІЗК-дельта и -гамма представляет собой соединение формулы (IA-II)

или (IA-III).

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.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 показано ингибирующее действие соединения А и его комбинации с соединением В в концентрациях 30 и 300 нМ в отношении высвобождения ФНО- α клетками U-937. ** $p < 0,01$ и *** $p < 0,001$ (по сравнению с соединением А).

На фиг. 2 показано действие соединения А и его комбинации с соединением В в концентрации 300 нМ на высвобождение ММР-9 клетками ТНР-1.

На фиг. 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).

На фиг. 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).

На фиг. 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.

На фиг. 6 показано ингибирование апоптоза в клетках A549 под действием соединения А и его комбинации с соединением В (300 нМ).

На фиг. 7А-7С показано ингибирование инфильтрации нейтрофилами под действием соединения А, соединения С и их комбинации соответственно.

На фиг. 8А-8С показано ингибирование инфильтрации нейтрофилами под действием соединения А, соединения А1 и их комбинации.

На фиг. 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.

На фиг. 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.

На фиг. 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.

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.

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

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

Термины "замещенный или незамещенный", "алкил", "алкокси", "алкенил", "алкинил", "арил", "арилалкил", "циклоалкил", "циклоалкилалкил", "циклоалкенилалкил", "циклоалкенил", "гетероарил", "гетероарилалкил", "гетероциклическое кольцо" (или гетероцикл) 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.

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.

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 достигается 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.

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.

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.

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.

Используемый в настоящем описании термин "селективный ингибитор Р1З-киназы δ ", в целом, относится к соединению, которое более эффективно ингибирует активность изофермента Р1З-киназы δ по сравнению с другими изоферментами семейства Р1ЗК (альфа, бета и гамма). Например, селективный ингибитор Р1З-киназы δ может относиться к соединению, которое имеет 50% ингибирующую концентрацию (IC_{50}) в отношении Р1З-киназы-дельта I типа, которая ниже значения IC_{50} ингибитора в отношении оставшихся Р1З-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.

Используемый в настоящем описании термин "двойной ингибитор Р1З-киназы-дельта (δ) и -гамма (γ)", в целом, относится к соединению, которое более эффективно ингибирует активность обоих изоферментов Р1З-киназы δ и γ по сравнению с другими изоферментами семейства Р1ЗК. Таким образом, соединение, представляющее собой двойной ингибитор Р1З-киназы δ и γ , является более селективным в отношении Р1З-киназы δ и γ по сравнению с традиционными ингибиторами Р1ЗК, такими как вортманнин и LY294002, которые являются "неселективными ингибиторами Р1ЗК".

Например, двойной селективный ингибитор Р1З-киназы δ и γ может относиться к соединению, имеющему 50% ингибирующую концентрацию (IC_{50}) в отношении Р1З-киназ-дельта и гамма I типа, которая ниже значения IC_{50} ингибитора в отношении остальных Р1З-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.

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 (напри-

мер, нейтрофилов). Воспалительные 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, связанные с реакциями специфической защитной системы, а также состояния, связанные с реакциями неспецифической защитной системы.

Способы лечения согласно настоящему изобретению включают способы лечения состояний, связанных с активацией клеток воспаления. "Активация клеток воспаления" относится к иницированию под действием стимула (включая, но не ограничиваясь ими, цитокины, антигены или аутоантигена) 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 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 фенотипа или комбинации указанных фенотипов в указанных клетках может влиять на иницирование, сохранение или обострение воспалительного состояния.

"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.

"Аллергическое" заболевание, в целом, относится к любым симптомам, повреждениям ткани или потере функции ткани, вызванным аллергией.

"Артритическое" заболевание, в целом, относится к любому заболеванию, характеризующемуся очагами воспаления в суставах, имеющими различную этиологию.

"Дерматит", в целом, относится к любому из крупного семейства заболеваний кожи, характеризующемуся воспалением кожи, имеющим различную этиологию.

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.

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 РІЗК-дельта и двойные ингибиторы РІЗК-дельта и -гамма.

Примеры селективных ингибиторов РІЗ-киназы δ и двойных ингибиторов РІЗ-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 г., PCT/US2012/36594, поданной 4 мая 2012 г., PCT/US2013/055434, поданной 2 июля 2013 г., и заявке на патент США № 13/933856, поданной 2 июля 2013 г. Дополнительные неограничивающие примеры также предложены в международных публикациях WO 2001/081346, WO 2003/035075, WO 2005/113554, WO 200/113556, 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 патенты 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 P13K и их получения, включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Ингибиторы PDE-4.

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)-9H-пиразоло[3,4-c]-1,2,4-триазоло[4,3-a]пиридин и 9-циклопентил-5,6-дигидро-7-этил-3-(трет-бутил)-9H-пиразоло[3,4-c]-1,2,4-триазоло[4,3-a]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.

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

Фармацевтические композиции

Согласно одному из аспектов в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор P13K-дельта или двойной ингибитор P13K-дельта и -гамма и ингибитор PDE4 и, необязательно, один или более фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество ингибитора P13K-дельта или двойного ингибитора P13K-дельта и -гамма и терапевтически эффективное количество ингибитора PDE4. В другом варианте реализации фармацевтическая композиция содержит синергически эффективное количество (i) ингибитора P13K-дельта или двойного ингибитора P13K-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 P13K-дельта или двойного ингибитора P13K-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.

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 флутиказон пропионат или фуруат, флунизол, мометазон фуруат, рофлепони и циклезонид); и антихолинергические или антимускариновые агенты (такие как ипратропия бромид, окситропия бромид, тиотропия бромид и оксипутинин); и их комбинации.

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.

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.

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, интраэпидуральный, интраглазной, 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 путем хирургической имплантации (например, под капсулу селезенки, в мозг или в роговицу) или ингаляции.

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 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 чрескожные составы. В одном из предпочтительных вариантов реализации фармацевтическая композиция представляет собой твердую пероральную лекарственную форму, такую как таблетка или капсула.

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

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.

Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к способу 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.

Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к применению 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.

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.

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.

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.

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 рофлумиласт.

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.

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

Другой вариант реализации настоящего изобретения представляет собой способ лечения заболева-

ния, 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 ингибитора PI3K-дельта или двойного ингибитора PI3K-дельта и -гамма и ингибитора PDE4.

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.

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 1 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 1 кг массы тела в день, например от примерно 0,1 до примерно 100 мг/кг/день, в составе одной или нескольких доз (например, от примерно 7 до примерно 7000 мг/день или от примерно 10 до примерно 1000 мг/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).

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 до примерно 1000 мг.

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 мг (например, от примерно 10 до примерно 1000 мг) ингибитора PDE4. Например, если в качестве ингибитора PDE4 применяют рофлумиласт, то ежедневно вводят от примерно 100 до примерно 2000 мг рофлумиласта (предпочтительно перорально или путем ингаляции). В другом варианте реализации ежедневно вводят примерно 200, 300, 400, 500 или 600 мг рофлумиласта (предпочтительно перорально или путем ингаляции).

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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

Примеры

В описании следующих примеров: соединение А представляет собой рофлумиласт; 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 рофлумиласт и апремиласт.

Пример 1. Исследования комбинации ингибитора PI3K-дельта и ингибитора PDE-4.

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

Оценка уровня ФНО- α .

Клетки U937 помещали в количестве 100000 клеток на лунку в 96-луночный планшет и инкубировали совместно с соединениями в желаемой концентрации в течение 30 мин, после чего добавляли 1 мкг/мл ЛПС. Через 24 ч 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 ч. Добавляли

детектирующее антитело к ФНО- α и авидин-HRP, затем субстрат ТМВ. Измеряли поглощение при 450 нм с использованием Fluostar Omega (BMG Labtech, NC, USA).

Результаты.

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

Количественная оценка матричной металлопротеиназы (ММР)-9.

Активность желатиназы ММР-9 определяли путем зимографии. Белки, содержащиеся в надосадочной жидкости (после инкубации клеток THP-1 с 50 нг РМА в течение 24 ч), разделяли с использованием гелей, содержащих 0,1% желатин (Sigma, USA). Гели ренатурировали путем инкубации в 2,5% Triton X-100 в течение 30 мин, 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).

Результаты.

Результаты показаны на фиг. 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).

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 ч. Клетки трипсинизировали и помещали в планшеты с плотностью 100000 клеток на лунку и стимулировали с использованием ЭСД в течение 2 ч в "голодной" среде. Получали лизаты с использованием буфера RTPA 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).

Результаты.

Результаты показаны на фиг. 3. Соединение А и соединение В, которые вводили по отдельности, ингибировали фосфорилирование Akt зависящим от дозы образом со значениями IC₅₀, составляющими 1934 и 780 нМ соответственно. Тем не менее, комбинация с 30 нМ соединением В приводила к значительному снижению (~ в 1290 раз) IC₅₀ соединения А (1,5 нМ), это указывало на усиление ответа, а также на снижение уровня ММР-9.

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 ч. Интенсивность расщепленного субстрата после инкубации определяли путем измерения поглощения при 405 нм на Fluostar Omega (BMG Labtech, NC, USA).

Результаты.

Результаты показаны на фиг. 4. Соединение А ингибировало высвобождение эластазы, индуцированное fMLP, со значением IC₅₀ 10,2 нМ (Emax = 43%), тогда как снижение при использовании только соединения В было незначительным (10% при 300 нМ). Комбинация соединения А с 300 нМ соединением В приводила к увеличению Emax (65%), а также соответствующему снижению значения IC₅₀ соединения А до 4,8 нМ.

Исследование пролиферации клеток.

Клетки A549 помещали в количестве 10000 клеток на лунку в 96-луночный планшет и инкубировали с ЭСД в течение 72 ч. 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).

Результаты.

Результаты показаны на фиг. 5. Комбинация соединения А и 300 нМ соединения В в значительной степени обращала вспять антипролиферативное действие ЭСД со значением IC₅₀ 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.

Анализ клеточного цикла.

Клетки A549 помещали в 6-луночные планшеты с плотностью 100000 клеток на лунку и стимулировали ЭСД в течение 72 ч. 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).

Результаты.

Результаты показаны на фиг. 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.

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.

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 мин. Добавляли ЛПС (1 мкг/мл), а затем инкубировали в течение 24 ч. 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 рофлумиласта 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 рофлумиласта 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.

Уровень ФНО- α , индуцированного ЛПС, в PBMC.

PBMC (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 мин. Добавляли ЛПС (1 мкг/мл), а затем инкубировали в течение 24 ч. 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 рофлумиласта 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.

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.

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 суспендирующего агента использовали Tween 80. Соединения или носитель вводили при помощи перорального зонда в объеме 10 мл/кг. Животных анестезировали кетаминотом и через 30 мин после введения соединения внутрь трахеи вводили 1 мг/кг раствор ЛПС. Через 6 ч 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 про-

ведения исследования общего количества клеток и дифференциального подсчета количества лейкоцитов. Жидкость БАЛ центрифугировали ($500\times g$ в течение 10 мин) и полученный сгусток клеток повторно суспендировали 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. 100 мкл клеточной суспензии 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.

Результаты.

Результаты показаны на фиг. 7А-7С.

Эффективная доза рофлумиласта.

Рофлумиласт 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.

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.

Комбинация рофлумиласта и соединения С в дозах ED_{50} .

Рофлумиласт 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.

Острая 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. На 1 день мышам перорально вводили исследуемое соединение или носитель и через 30 мин после введения исследуемого соединения животных помещали в камеру для воздействия на все тело. Мышей подвергали воздействию током дыма 6 сигарет в период от 1 до 4 дня. Воздействие дымом каждой сигареты продолжалось в течение 10 мин (сигареты полностью сгорали в первые 2 мин, затем воздух подавали с использованием устройства ИВЛ для животных), в следующие 20 мин 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. В период от 1 до 4 дня животным перорально вводили исследуемое соединение. На 5 день через 24 ч после заключительного воздействия сигаретным дымом (СД) животным под анестезией выпускали кровь, канюлировали трахею, легки четыре раза промывали 0,5 мл аликвотами гепаринизированного PBS (1 единица/мл) через трахеальную канюлю (общий объем 2 мл). Собранный жидкость бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) хранили при 2-8°C до проведения исследования общего количества клеток и дифференциального подсчета количества лейкоцитов. Жидкость БАЛ центрифугировали ($500\times g$ в течение 10 мин) 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. 40 мкл клеточной суспензии центрифугировали на Cytospin 3 для получения клеточного отпечатка. Клеточный мазок 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.

Результаты.

Результаты показаны на фиг. 9.

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. 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.

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.

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.

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 до 11 дня. Воздействие дымом каждой сигареты продолжалось в течение 10 мин (каждая сигарета полностью сгорала в первые 2 мин, затем воздух подавали с использованием устройства ИВЛ для животных), в следующие 20 мин 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 мин до воздействия дымом на все тело. На 12 день через 24 ч 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 (500×g в течение 10 мин) 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. 40 мкл 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.

Результаты.

Результаты показаны на фиг. 11.

Комбинация рофлумиласта и соединения С в дозах ED_{50} .

Рофлумиласт 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 рофлумиласта (1 мг/кг) с соединением С (доза 1 мг/кг) ингибирование инфильтрации макрофагами увеличивалось до 122,24% по сравнению с животными из контрольной группы. Рофлумиласт или соединение С при отдельном введении обеспечивали 34,60% и 4,08% ингибирование инфильтрации нейтрофилами по сравнению с контрольной группой в дозах 1 и 1 мг/кг соответственно. Аналогично, комбинация рофлумиласта (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 РІЗК-дельта и -гамма и ингибитора PDE-4.

Настоящее исследование проводили с использованием соединения А1 в качестве двойного ингибитора РІЗК-дельта и -гамма. Соединение А1 имело значение $IC_{50} \leq 40$ нМ в отношении ферментов РІЗК-дельта и РІЗК-гамма.

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 иницирования ЛПС. Клетки помещали в планшеты в количестве 150000 клеток на лунку. За 15 мин до добавления рофлумиласта добавляли 10 нМ соединение А1 (конеч-

ная концентрация). Добавляли ЛПС (1 мкг/мл), а затем инкубировали в течение 4 ч. Через 20 ч 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 рофлумиласту приводило к снижению значения IC_{50} по сравнению с IC_{50} рофлумиласта 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.

Уровень ФНО- α , индуцированного ЛПС, в клетках ТНР-1 (моноциты человека).

ТНР-1 представляет собой клеточную линию моноцитов с повышенным уровнем эндогенной рАКТ, которая секретирует огромное количество ФНО- α после иницирования ЛПС. Клетки помещали в планшет в количестве 150000 клеток на лунку. За 15 мин до добавления рофлумиласта добавляли 10 нМ соединение A1 (конечная концентрация). Добавляли ЛПС (1 мкг/мл), а затем инкубировали в течение 4 ч. Через 20 ч 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 рофлумиласту приводило к снижению значения IC_{50} по сравнению с IC_{50} рофлумиласта при отдельном введении в несколько сотен раз, что указывает на синергию, а следовательно, и на терапевтическую значимость указанной комбинации для лечения нарушений дыхательных путей.

Уровень IFN γ , 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 мин. Высвобождение цитокинов иницировали путем добавления конканавалина A (25 мкг/мл) и форбола мирилата-ацетата (50 нг/мл). Через 20 ч собирали надосадочную жидкость и проводили оценку уровня IFN γ с использованием набора ELISA. В то время как отдельное введение 10 нМ соединения A1 не влияло на секрецию IFN γ , введение комбинации 10 нМ соединения A1 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 нарушений дыхательных путей, псориаза и РА.

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 мин. Добавляли ЛПС (1 мкг/мл), а затем инкубировали в течение 24 ч. Собирали надосадочную жидкость и проводили 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 рофлумиласта приводило к снижению IC_{50} по сравнению с IC_{50} рофлумиласта при отдельном введении более чем в 10 раз, что тем самым указывает на синергию, а также на терапевтическую значимость указанной комбинации для лечения воспалительных нарушений, в частности нарушений дыхательных путей, псориаза и РА.

Уровень IFN γ , 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 мин. Высвобождение цитокинов иницировали путем добавления конканавалина A (25 мкг/мл) и форбола мирилата-ацетата (50 нг/мл). Через 20 ч собирали надосадочную жидкость и проводили оценку уровня IFN γ с использованием набора ELISA. В то время как отдельное введение 10 нМ соединения A1 не влияло на секрецию IFN γ , добавление комбинации 10 нМ соединения A1 и рофлумиласта 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.

Уровень ФНО- α , индуцированного ЛПС, в PBMC.

PBMC выделяли из цельной крови под действием градиента плотности с использованием Histopaque и инкубировали совместно с ингибитором в желаемой концентрации в течение 15 мин. Добавляли ЛПС (1 мкг/мл), а затем инкубировали в течение 24 ч. 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 A1 приводило к 25% снижению секреции ФНО- α , добавление комбинации 10 нМ соединения A1 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 нарушений дыхательных путей, псориаза и РА.

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.

Результаты.

Результаты показаны на фиг. 8А-8С.

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.

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.

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 рофлумиласта (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.

Острая инфильтрация клеток, индуцированная сигаретным дымом, у 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 рофлумиласта.

Результаты.

Результаты показаны на фиг. 10.

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. 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, дозу 50% ингибирования (ED_{50}) инфильтрации макрофагами определяли для исследования комбинации.

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. Значения ингибирования в процентах инфильтрации макрофагами составляли 20,60, 75,19 и 93,11% соответственно, доза 50% ингибирования (ED_{50}) 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 (ED_{50}) инфильтрации нейтрофилами составляла 0,26 мг/кг.

Комбинация рофлумиласта и соединения А1 в дозах ED_{50} .

Рофлумиласт 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 рофлумиласта (3,5 мг/кг) и соединения А1 (доза 0,25 мг/кг) ингибирование инфильтрации макрофагами повышалось до 65,52% по сравнению с животными из контрольной группы. Рофлумиласт 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 А1 (доза 0,25 мг/кг) обеспечивала 79,14% ингибирование инфильтрации нейтрофилами по сравнению с контрольной группой.

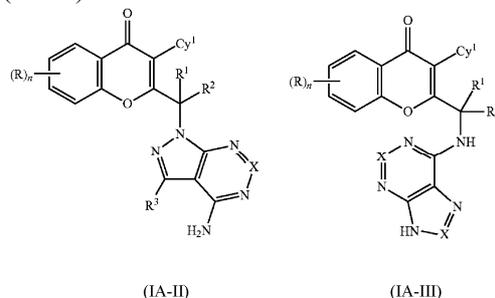
Несмотря на то что настоящее изобретение описано со ссылками на конкретные варианты реализации, следует понимать, что указанные варианты реализации лишь иллюстрируют принципы и варианты применения настоящего изобретения. Таким образом, следует понимать, что возможны разнообразные модификации иллюстративных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

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 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 Р1ЗК-дельта или двойного ингибитора Р1ЗК-дельта и -гамма и (ii) ингибитора PDE4, выбранного из рофлумиласта, апремиласта, их фармацевтически приемлемых солей и любой их комбинации,

где ингибитор Р1ЗК-дельта или двойной ингибитор Р1ЗК-дельта и -гамма представляет собой соединение формулы (IA-II) или (IA-III)



или его фармацевтически приемлемую соль,

где в каждом случае R независимо выбран из водорода, галогена, -OR^a и замещенного или незамещенного C₁₋₆алкила;

Cy¹ представляет собой моноциклический замещенный или незамещенный C₆₋₂₀арил;

R¹ и R² могут быть одинаковыми или различными и независимо выбраны из водорода и замещенного или незамещенного C₁₋₆алкила;

в каждом случае X независимо выбран из СН или N;

в каждом случае R³ независимо выбран из водорода, гидроксид, замещенного или незамещенного C₁₋₆алкила, замещенного или незамещенного C₆₋₂₀арила, замещенного или незамещенного 5-14-членного гетероарила, содержащего 1 или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, замещенного или незамещенного 3-15-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 или более гетероатомов, выбранных из N, P, O и S, и -NR^yR^z,

где R^y и R^z независимо выбраны из водорода и замещенного или незамещенного C₁₋₆алкила и

термин "замещенный" обозначает заместитель, выбранный из гидроксид, галогена, карбоксильной, циано, нитро, оксо (=O), тимо (=S) групп, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₃₋₁₂циклоалкила, C₃₋₈циклоалкенила, -COOR^x, -C(O)R^x, -C(S)R^x, -C(O)ONR^xR^y, -NR^xR^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, где R^x, R^y и R^z в каждой из представленных выше групп может представлять собой водород, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₆₋₂₀арил, (C₆₋₂₀)арил(C₁₋₆)алкил, C₃₋₁₂циклоалкил, C₃₋₈циклоалкенил, амино, 5-14-членный гетероарил, содержащий 1 или более гетероатомов, выбранных из N, O, S, 3-15-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или более гетероатомов, выбранных из N, P, O, S, 5-14-членный гетероарил(C₁₋₆)алкил, содержащий 1 или более гетероатомов, выбранных из N, O, S, 3-15-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или более гетероатомов, выбранных из N, P, O, S, или любые два из R^x, R^y и R^z могут быть объединены с образованием насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое необязательно может содержать гетероатомы, которые могут быть одинаковыми или различными и быть выбраны из O, NR^x или S; или

где ингибитор Р1ЗК-дельта или двойной ингибитор Р1ЗК-дельта и -гамма представляет собой

2-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-5-метил-3-о-толилхинолин-4(3Н)-он (IC87114);

(S)-2-(1-((9Н-пурин-6-ил)амино)пропил)-5-фтор-3-фенилхинолин-4(3Н)-он (CAL-101);

(S)-3-(1-((9Н-пурин-6-ил)амино)этил)-8-хлор-2-фенилизохинолин-1(2Н)-он (IPI-145) или их фармацевтически приемлемую соль.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что ингибитор Р1ЗК-дельта или двойной ингибитор Р1ЗК-дельта и -гамма выбран из группы, состоящей из

2-((4-амино-1Н-пирозоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-6-бром-3-фенил-4Н-хромен-4-она;

(S)-2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-6-бром-3-фенил-4Н-хромен-4-она;

2-((9Н-пурин-6-иламино)метил)-6-бром-3-фенил-4Н-хромен-4-она;

2-(1-(4-амино-1Н-пирозоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-бром-3-фенил-4Н-хромен-4-она;

2-(1-(4-амино-1Н-пирозоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;

2-(1-(4-амино-3-(3-метоксифенил)-1Н-пирозоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;

2-(1-(4-амино-3-(3-гидроксифенил)-1Н-пирозоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-фенил-4Н-хромен-

хромен-4-она;

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-(аминометил)тиофен-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;

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;

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;

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;

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;

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;

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-((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;

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;

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;

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;

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;

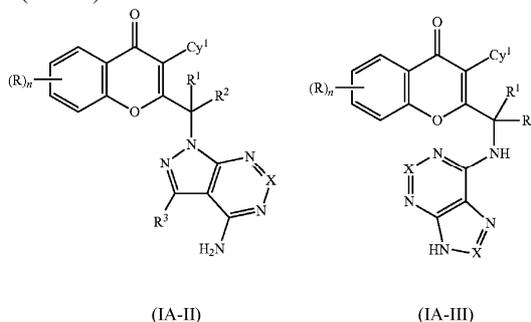
N-(4-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил)изобутирамида;
 2-(1-(4-амино-3-(4-изобутилфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 2-(1-(4-амино-3-(4-изопропокси-3-метилфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 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;
 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;
 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-изопропокси-пиримидин-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;
 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;
 2-(1-(4-амино-3-(1Н-пирроло[2,3-d]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;
 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;
 (+)-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;
 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;
 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;
 (-)-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;

- 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;
- 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-5-морфолин-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-морфолин-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;
- 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;
- (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;
- 2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-5-фтор-3-(2-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-(4-этокси-3-(трифторметил)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-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;
- (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;
- 2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-5-фтор-3-о-толил-4Н-хромен-4-она и фармацевтически приемлемых солей указанных соединений.
3. Способ по любому из пп. 1 и 2, отличающийся тем, что:
- (i) ингибитор Р13К-дельта выбран из группы, состоящей из:
- 2-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-5-метил-3-о-толилхиназолин-4(3Н)-она (IC871 14);
- (S)-2-(1-((9Н-пурин-6-ил)амино)пропил)-5-фтор-3-фенилхиназолин-4(3Н)-она (CAL-101);
- (S)-2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)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 и фармацевтически приемлемых солей указанных соединений; и
- (ii) двойной ингибитор Р13К-дельта и -гамма выбран из группы, состоящей из:
- (S)-3-(1-((9Н-пурин-6-ил)амино)этил)-8-хлор-2-фенилизохинолин-1(2Н)-она (PI-145);
- (+)-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 и фармацевтически приемлемых солей указанных соединений.
4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что:
- (i) ингибитор Р13К-дельта выбран из группы, состоящей из:
- 2-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-5-метил-3-о-толилхиназолин-4(3Н)-она (IC871 14);
- (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;
- (S)-2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она и их фармацевтически приемлемых солей; и
- (ii) ингибитор PDE-4 выбран из рофлумиласта и его фармацевтически приемлемых солей.
5. Способ по любому из пп. 1-4, 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 гемолити-

ческой анемии, кистозного фиброза, хронического рецидивирующего гепатита, первичного билиарного цирроза, аллергического конъюнктивита, атопического дерматита и их комбинаций.

б. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество (i) ингибитора Р1ЗК-дельта или двойного ингибитора Р1ЗК-дельта и -гамма, или его фармацевтически приемлемой соли, (ii) ингибитора PDE4, выбранного из рофлумиласта, апремиласта, их фармацевтически приемлемых солей и любой их комбинации, и (iii) необязательно, фармацевтически приемлемый носитель, глндант, разбавитель или вспомогательное вещество,

где ингибитор Р1ЗК-дельта или двойной ингибитор Р1ЗК-дельта и -гамма представляет собой соединение формулы (IA-II) или (IA-III)



или его фармацевтически приемлемую соль,

где в каждом случае R независимо выбран из водорода, галогена, -OR^a и замещенного или незамещенного C₁₋₆алкила;

Cy¹ представляет собой моноциклический замещенный или незамещенный C₆₋₂₀арил;

R¹ и R² могут быть одинаковыми или различными и независимо выбраны из водорода и замещенного или незамещенного C₁₋₆алкила;

в каждом случае X независимо выбран из СН или N;

в каждом случае R³ независимо выбран из водорода, гидрокси, замещенного или незамещенного C₁₋₆алкила, замещенного или незамещенного C₆₋₂₀арила, замещенного или незамещенного 5-14-членного гетероарила, содержащего 1 или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, замещенного или незамещенного 3-15-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 или более гетероатомов, выбранных из N, P, O и S, и -NR^yR^z;

где R^y и R^z независимо выбраны из водорода и замещенного или незамещенного C₁₋₆алкила и

термин "замещенный" обозначает заместитель, выбранный из гидрокси; галогена, карбоксильной, циано, нитро, оксо (=O), тио (=S) групп, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆алкинила, C₃₋₁₂циклоалкила, C₃₋₈циклоалкенила, -COOR^x, -C(O)R^x, -C(S)R^x, -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, где R^x, R^y и R^z в каждой из представленных выше групп может представлять собой водород, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆галкинил, C₆₋₂₀арил, (C₆₋₂₀)арил(C₁₋₆)алкил, C₃₋₁₂циклоалкил, C₃₋₈циклоалкенил, amino, 5-14-членный гетероарил, содержащий 1 или более гетероатомов, выбранных из N, O, S, 3-15-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или более гетероатомов, выбранных из N, P, O, S, 5-14-членный гетероарил(C₁₋₆)алкил, содержащий 1 или более гетероатомов, выбранных из N, O, S, 3-15-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или более гетероатомов, выбранных из N, P, O, S, или любые два из R^x, R^y и R^z могут быть объединены с образованием насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое необязательно может содержать гетероатомы, которые могут быть одинаковыми или различными и быть выбраны из O, NR^x или S; или

где ингибитор Р1ЗК-дельта или двойной ингибитор Р1ЗК-дельта и -гамма представляет собой

2-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-5-метил-3-о-толилхиназолин-4(3Н)-он (IC87114);

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

(S)-3-(1-((9Н-пурин-6-ил)амино)этил)-8-хлор-2-фенилизохинолин-1(2Н)-он (IPI-145)

или их фармацевтически приемлемую соль.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что ингибитор Р1ЗК-дельта или двойной ингибитор Р1ЗК-дельта и -гамма выбран из группы, состоящей из

2-((4-амино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-6-бром-3-фенил-4Н-хромен-4-она;

(S)-2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-6-бром-3-фенил-4Н-хромен-4-она;

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;

2-(1-(4-амино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-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;

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-(аминометил)тиофен-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
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;
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;
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;
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;
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;
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-((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;
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;
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;
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;
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-фтор-

мидин-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;
 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;
 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;
 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-изопропокси-пиримидин-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;
 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;
 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;
 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;
 (+)-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;
 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-(имидазол[1,2-a]пиридин-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 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;
 (-)-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;
 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;

(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)-5-морфолин-4Н-хромен-4-она;

2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-морфолин-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;

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;

(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;

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

2-(1-(4-амино-3-(4-этокси-3-(трифторметил)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-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;

(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;

2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-5-фтор-3-о-толил-4Н-хромен-4-она и

фармацевтически приемлемых солей указанных соединений.

8. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что:

(i) ингибитор Р13К-дельта выбран из группы, состоящей из:

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

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

(S)-2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)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 и

фармацевтически приемлемых солей указанных соединений; и

(ii) двойной ингибитор Р13К-дельта и -гамма выбран из группы, состоящей из

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

(+)-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 и

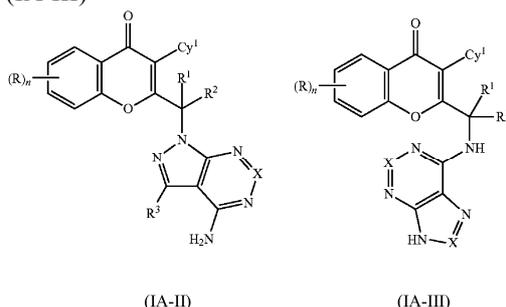
фармацевтически приемлемых солей указанных соединений.

9. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.6-8 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, атопического дерматита и их комбинаций.

10. Набор для лечения аутоиммунного, респираторного или воспалительного заболевания или состояния, содержащий терапевтически эффективное количество (i) ингибитора Р13К-дельта или Р13К-дельта и -гамма и (ii) ингибитора PDE4, выбранного из рофлумиласта, апремиласта, их фармацевтически приемлемых солей и любой их комбинации, в составе одной фармацевтической композиции или отдельных фармацевтических композиций,

где ингибитор Р13К-дельта или двойной ингибитор Р13К-дельта и -гамма представляет собой со-

единение формулы (IA-II) или (IA-III)



или его фармацевтически приемлемую соль,

где в каждом случае R независимо выбран из водорода, галогена, $-OR^a$ и замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила;

Cy^1 представляет собой моноциклический замещенный или незамещенный C_{6-20} арил;

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

в каждом случае X независимо выбран из CH или N;

в каждом случае R^3 независимо выбран из водорода, гидроксид, замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила, замещенного или незамещенного C_{6-20} арила, замещенного или незамещенного 5-14-членного гетероарила, содержащего 1 или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, замещенного или незамещенного 3-15-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 или более гетероатомов, выбранных из N, P, O и S, и $-NR^yR^z$,

где R^y и R^z независимо выбраны из водорода и замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила и

термин "замещенный" обозначает заместитель, выбранный из гидроксид, галогена, карбоксильной, циано, нитро, оксо (=O), тимо (=S) групп, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, C_{3-8} циклоалкенила, $-COOR^x$, $-C(O)R^x$, $-C(S)R^x$, $-C(O)ONR^xR^y$, $-NR^yR^z$, $-NR^xCONR^yR^z$, $-N(R^x)SOR^y$, $-N(R^x)SO_2R^y$, $-(=N-N(R^x)R^y)$, $-NR^xC(O)OR^y$, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y$, $-NR^xC(S)R^y$, $-NR^xC(S)NR^yR^z$, $-SONR^xR^y$, $-SO_2NR^xR^y$, $-OR^x$, $-OR^xC(O)NR^yR^z$, $-OR^xC(O)OR^y$, $-OC(O)R^x$, $-OC(O)NR^xR^y$, $-R^xNR^yC(O)R^z$, $-R^xOR^y$, $-R^xC(O)OR^y$, $-R^xC(O)NR^yR^z$, $-R^xC(O)R^x$, $-R^xOC(O)R^y$, $-SR^x$, $-SOR^x$, $-SO_2R^x$ и $-ONO_2$, где R^x , R^y и R^z в каждой из представленных выше групп может представлять собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-20} арил, (C_{6-20}) арил(C_{1-6})алкил, C_{3-12} циклоалкил, C_{3-8} циклоалкенил, amino, 5-14-членный гетероарил, содержащий 1 или более гетероатомов, выбранных из N, O, S, 3-15-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или более гетероатомов, выбранных из N, P, O, S, 5-14-членный гетероарил(C_{1-6})алкил, содержащий 1 или более гетероатомов, выбранных из N, O, S, 3-15-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или более гетероатомов, выбранных из N, P, O, S, или любые два из R^x , R^y и R^z могут быть объединены с образованием насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое необязательно может содержать гетероатомы, которые могут быть одинаковыми или различными и быть выбраны из O, NR^x или S; или

где ингибитор Р1ЗК-дельта или двойной ингибитор Р1ЗК-дельта и -гамма представляет собой

2-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-5-метил-3-о-толилхинолин-4(3Н)-он (IC87114);

(S)-2-(1-((9Н-пурин-6-ил)амино)пропил)-5-фтор-3-фенилхинолин-4(3Н)-он (CAL-101);

(S)-3-(1-((9Н-пурин-6-ил)амино)этил)-8-хлор-2-фенилизохинолин-1(2Н)-он (IPI-145) или

их фармацевтически приемлемую соль.

11. Набор по п.10, отличающийся тем, что:

(i) ингибитор Р1ЗК-дельта выбран из

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

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

(S)-2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)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 и

фармацевтически приемлемых солей указанных соединений; и

(ii) двойной ингибитор Р1ЗК-дельта и -гамма выбран из

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

(+)-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 и

фармацевтически приемлемых солей указанных соединений.

12. Набор по п.11, отличающийся тем, что ингибитор Р1ЗК-дельта или двойной ингибитор Р1ЗК-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.

13. Набор по п.10, дополнительно содержащий инструкции по лечению аутоиммунного, респираторного или воспалительного заболевания или состояния с применением ингибитора РІЗК-дельта или РІЗК-дельта и -гамма и ингибитора PDE4.

14. Набор по любому из пп.10 и 13, дополнительно содержащий контейнер для вмещения фармацевтической композиции или фармацевтических композиций.

15. Набор по п.10, отличающийся тем, что ингибитор РІЗК-дельта или двойной ингибитор РІЗК-дельта и -гамма выбран из группы, состоящей из

- 2-((4-амино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-6-бром-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- (S)-2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-6-бром-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 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;
- 2-(1-(4-амино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-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;
- 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-((9Н-пурин-6-иламино)метил)-3-(2-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 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-(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;
- 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;
- 2-((4-амино-3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-((4-амино-3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-6-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(4-амино-3-иод-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-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;
- 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;

хромен-4-она;

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-морфолин-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;

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;

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-бензгидрилизетидин-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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

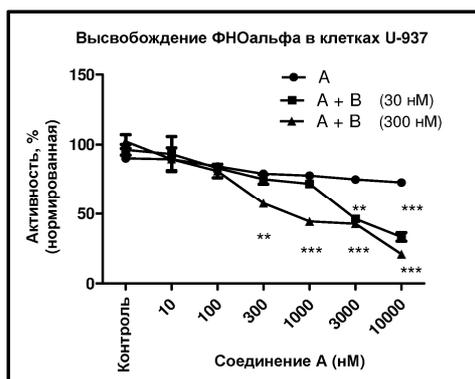
2-(1-(4-амино-3-(1Н-пирроло[2,3-d]пиридин-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;

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;

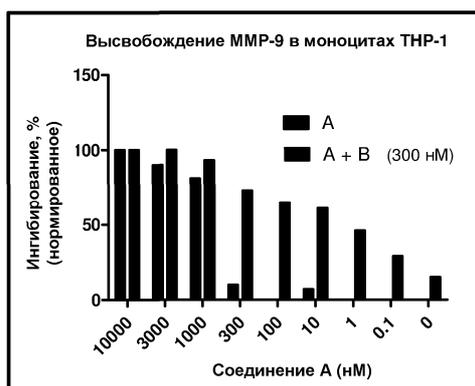
2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)пропил)-5-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-она;

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;

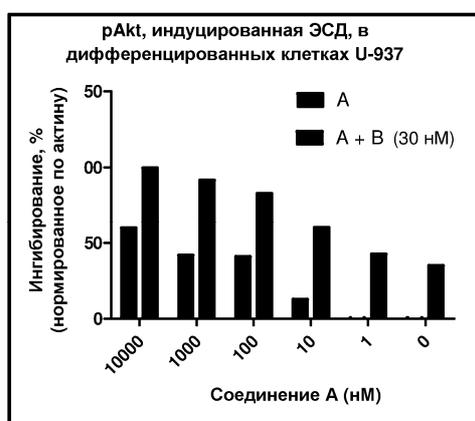
(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 (S)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
 (R)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
 (S)-2-(1-(4-амино-3-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-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;
 (+)-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;
 5-фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-(3-(3-метил-1Н-индазол-6-ил)-4-морфолин-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4Н-хромен-4-она;
 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;
 (S)/(R)-5-фтор-2-(1-(3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-4-морфолин-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;
 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;
 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-5-морфолин-4Н-хромен-4-она;
 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-морфолин-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;
 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;
 (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;
 2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-5-фтор-3-(2-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 2-(1-(4-амино-3-(4-этокси-3-(трифторметил)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-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;
 (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;
 2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-5-фтор-3-о-толил-4Н-хромен-4-она и фармацевтически приемлемых солей указанных соединений.



Фиг. 1



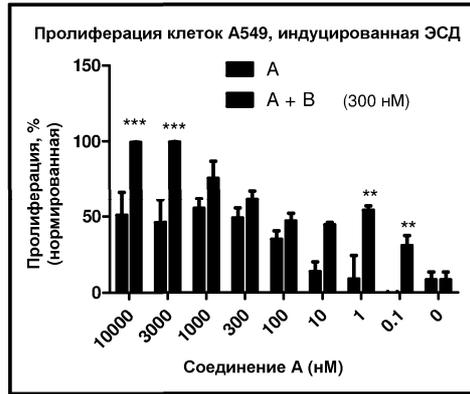
Фиг. 2



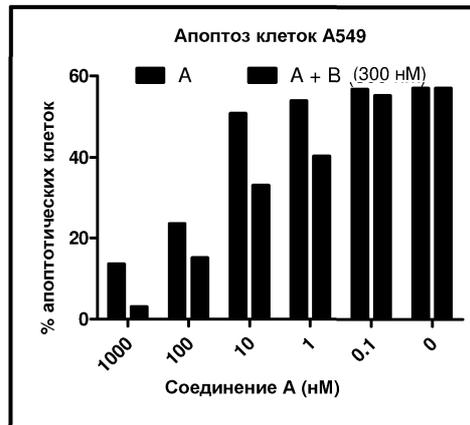
Фиг. 3



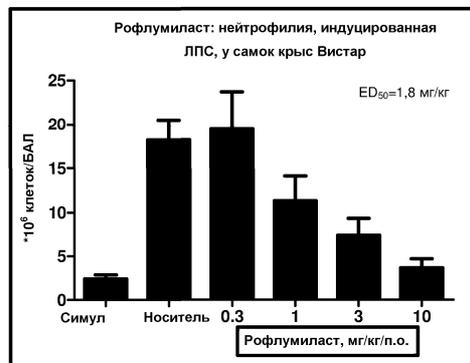
Фиг. 4



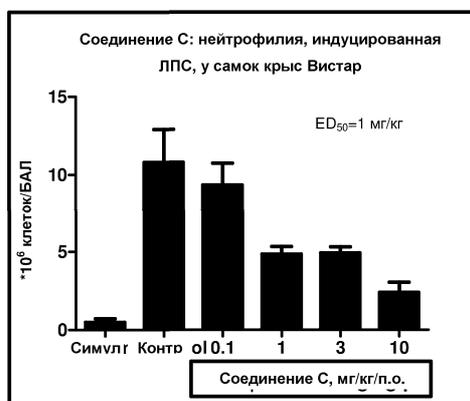
Фиг. 5



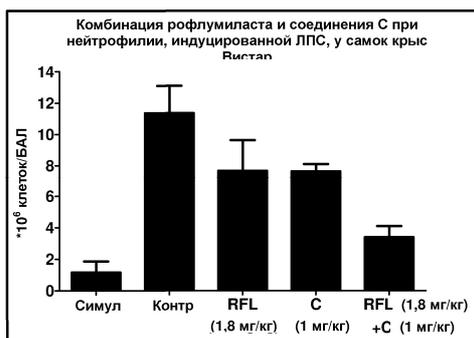
Фиг. 6



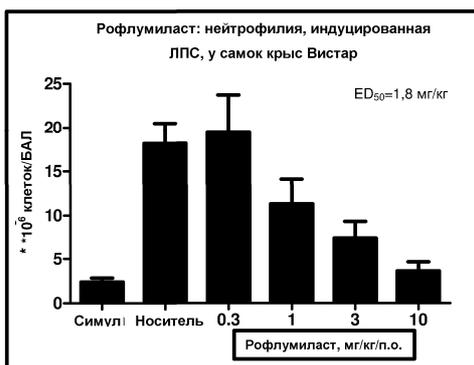
Фиг. 7А



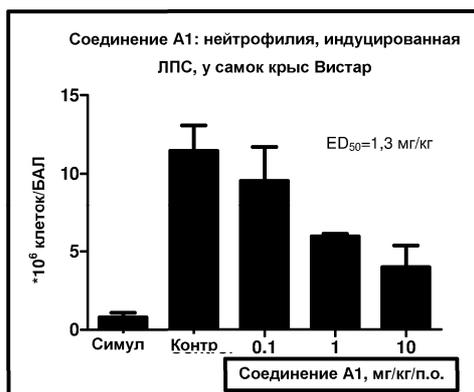
Фиг. 7В



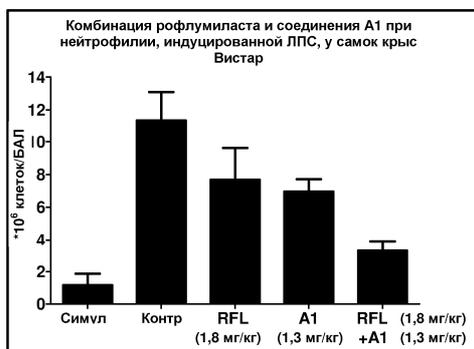
Фиг. 7С



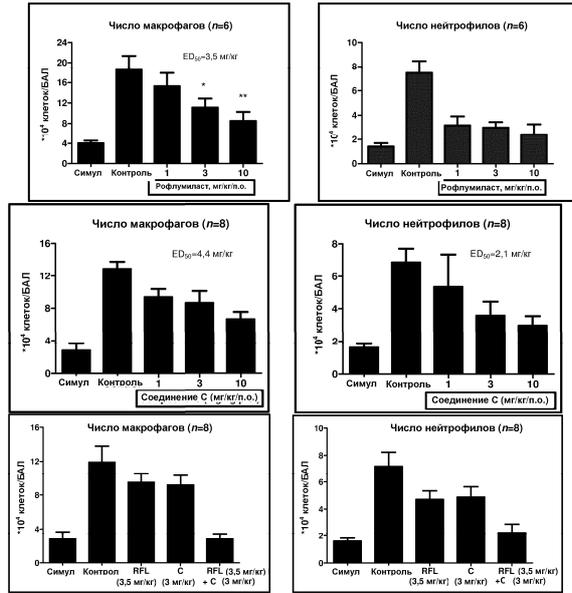
Фиг. 8А



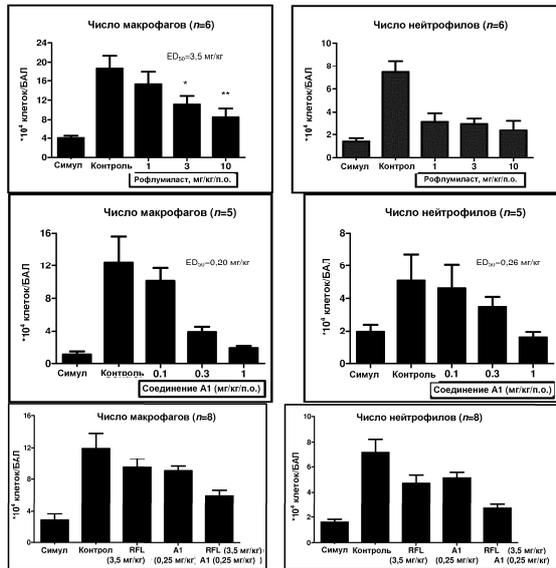
Фиг. 8В



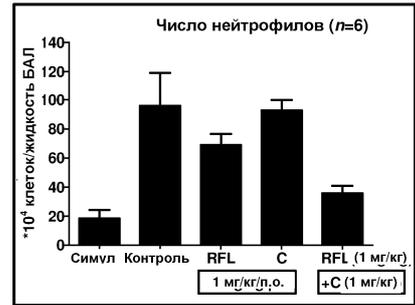
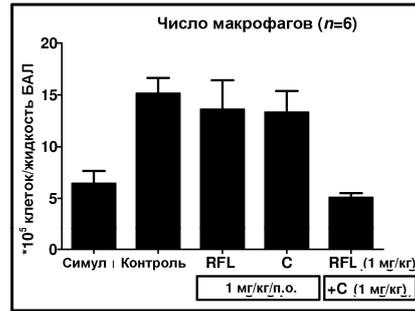
Фиг. 8С



Фиг. 9



Фиг. 10



Фиг. 11

