

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202190360** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2021.07.15

(51) Int. Cl. *A61K 31/436* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.08.13

(54) **КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ**

(31) 62/718,925

(72) Изобретатель:

(32) 2018.08.14

Голд Дэниел П. (US)

(33) US

(74) Представитель:

(86) PCT/US2019/046405

Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Лебедев В.В.,
Джермакян Р.В., Парамонова К.В.,
Христофоров А.А., Угрюмов В.М.,
Костюшенкова М.Ю. (RU)

(87) WO 2020/036995 2020.02.20

(71) Заявитель:

МЕЙ ФАРМА, ИНК (US)

(57) В настоящем документе предусмотрены способы лечения заболеваний, таких как рак, с применением комбинированной терапии. В соответствии с определенными вариантами осуществления способы предусматривают введение пациенту эффективного количества ингибитора фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и эффективного количества ингибитора циклин-зависимой киназы (CDK).

A1

202190360

202190360

A1

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Описание

Ссылка на родственную заявку

[0001] Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой США № 62/718925, поданной 14 августа 2018 года, которая включена в настоящее раскрытие посредством ссылки.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

[0002] В настоящем документе предусмотрены способы лечения заболеваний с помощью комбинированной терапии для лечения пролиферативного заболевания, включая рак, аутоиммунного заболевания и воспалительного заболевания. В соответствии с определенными вариантами осуществления способы предусматривают введение пациенту эффективного количества ингибитора фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и эффективного количества ингибитора циклин-зависимой киназы (CDK).

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

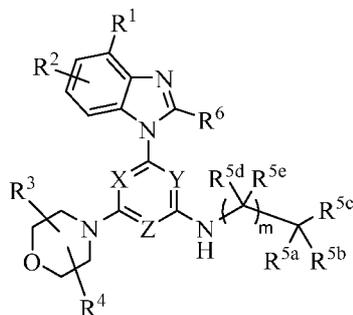
[0003] Фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) выполняют множество функций в физиологии нормальной ткани, при этом p110 α играет специфическую роль в росте рака, p110 β – в образовании тромба, опосредованном интегрином α p β 3, и p110 γ – в воспалении, ревматоидном артрите и других состояниях хронического воспаления. Ингибиторы PI3K обладают терапевтическим потенциалом в лечении различных пролиферативных заболеваний, включая рак.

[0004] Ингибиторы циклин-зависимой киназы (CDK) представляют собой класс лекарственных препаратов, которые ингибируют циклин-зависимую киназу (CDK), семейство ферментов, которые активируются в определенных фазах клеточного цикла.

Сущность настоящего изобретения

[0005] В настоящем изобретении раскрыт способ лечения или предупреждения рака, при этом способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества:

а) соединения формулы (I):



Формула (I)

или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства;

где:

X, Y и Z каждый независимо представляет собой N или CR^X, при условии, что по меньшей мере два из X, Y и Z представляют собой атомы азота; где R^X представляет собой водород или C₁₋₆ алкил;

R¹ и R² каждый независимо представляет собой (a) водород, циано, галоген или нитро; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} или -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}; где каждый из R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} и R^{1d} независимо представляет собой (i) водород; (ii) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (iii) R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

R³ и R⁴ каждый независимо представляет собой водород или C₁₋₆ алкил; или R³ и R⁴ связаны вместе с образованием связи, C₁₋₆ алкилена, C₁₋₆ гетероалкилена, C₂₋₆ алкенилена или C₂₋₆ гетероалкенилена;

R^{5a} представляет собой (a) водород или галоген; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} или -S(O)₂NR^{1b}R^{1c};

R^{5b} представляет собой (a) галоген; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

R^{5c} представляет собой $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ (C_{6-14} арил) или $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -гетероарил;

R^{5d} и R^{5e} каждый независимо представляет собой (a) водород или галоген; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

R^{5f} и R^{5g} каждый независимо представляет собой (a) водород или галоген; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; или (d) если один вариант R^{5f} и один вариант R^{5g} присоединены к тому же атому углерода, R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-10} циклоалкил или гетероциклил;

R^6 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, $-S-C_{1-6}$ алкил, $-S(O)-C_{1-6}$ алкил или $-SO_2-C_{1-6}$ алкил;

m представляет собой 0 или 1; и

n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

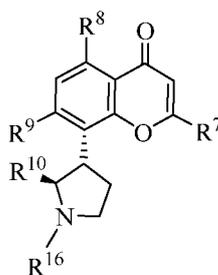
при этом каждый алкил, алкилен, гетероалкилен, алкенил, алкенилен, гетероалкенилен, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероциклил в R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^X , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} и R^{5g} необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q , где каждый заместитель Q независимо выбран из (a) оксо, циано, галогена и нитро; (b) C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_3 -

10 циклоалкила, C₆₋₁₄ арила, C₇₋₁₅ аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a; и (с) –C(O)R^a, –C(O)OR^a, –C(O)NR^bR^c, –C(NR^a)NR^bR^c, –OR^a, –OC(O)R^a, –OC(O)OR^a, –OC(O)NR^bR^c, –OC(=NR^a)NR^bR^c, –OS(O)R^a, –OS(O)₂R^a, –OS(O)NR^bR^c, –OS(O)₂NR^bR^c, –NR^bR^c, –NR^aC(O)R^d, –NR^aC(O)OR^d, –NR^aC(O)NR^bR^c, –NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, –NR^aS(O)R^d, –NR^aS(O)₂R^d, –NR^aS(O)NR^bR^c, –NR^aS(O)₂NR^bR^c, –SR^a, –S(O)R^a, –S(O)₂R^a, –S(O)NR^bR^c и –S(O)₂NR^bR^c, где каждый из R^a, R^b, R^c и R^d независимо представляет собой (i) водород; (ii) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a; или (iii) R^b и R^c вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, который дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a;

где каждый Q^a независимо выбран из группы, состоящей из (а) оксо, циано, галогена и нитро; (b) C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₀ циклоалкила, C₆₋₁₄ арила, C₇₋₁₅ аралкила, гетероарила и гетероциклила; и (с) –C(O)R^e, –C(O)OR^e, –C(O)NR^fR^g, –C(NR^e)NR^fR^g, –OR^e, –OC(O)R^e, –OC(O)OR^e, –OC(O)NR^fR^g, –OC(=NR^e)NR^fR^g, –OS(O)R^e, –OS(O)₂R^e, –OS(O)NR^fR^g, –OS(O)₂NR^fR^g, –NR^fR^g, –NR^eC(O)R^h, –NR^eC(O)OR^h, –NR^eC(O)NR^fR^g, –NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, –NR^eS(O)R^h, –NR^eS(O)₂R^h, –NR^eS(O)NR^fR^g, –NR^eS(O)₂NR^fR^g, –SR^e, –S(O)R^e, –S(O)₂R^e, –S(O)NR^fR^g и –S(O)₂NR^fR^g; где каждый из R^e, R^f, R^g и R^h независимо представляет собой (i) водород; (ii) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) R^f и R^g вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил;

где два заместителя Q, которые смежные друг с другом, необязательно образуют C₃₋₁₀ циклоалкенил, C₆₋₁₄ арил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a; и

b) соединения формулы (II):



Формула (II)

или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или

пролекарства; где:

R^7 представляет собой фенил, гетероцикл или гетероарил, где фенил, гетероцикл или гетероарил в R^7 каждый необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, нитро, циано, C_1 - C_4 -алкила, фторметила, дифторметила, трифторметила, C_1 - C_4 -алкокси, гидроксила, карбоксила, C_1 - C_4 -алкоксикарбонила, C_1 - C_4 -алкиленгидроксила, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, циклоалкила, $-NR^{11}R^{12}$ и $-SR^{13}$;

R^8 и R^9 каждый независимо представляет собой галоген, гидроксил или $-OR^{15}$;

R^{10} представляет собой C_1 - C_4 -алкиленгидроксил;

R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой водород, C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкоксикарбонил, C_1 - C_4 -алкилкарбонил или арил; или R^{11} и R^{12} вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать пяти- или шестичленное кольцо, которое может необязательно содержать дополнительный гетероатом;

R^{13} представляет собой водород, C_1 - C_4 -алкил, арил или $-SR^{14}$;

R^{14} представляет собой C_1 - C_4 -алкил или арил;

R^{15} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_{10} -алкил, C_1 - C_4 -алканоил; замещенный или незамещенный ароил; и

R^{16} представляет собой водород или C_1 - C_4 -алкил.

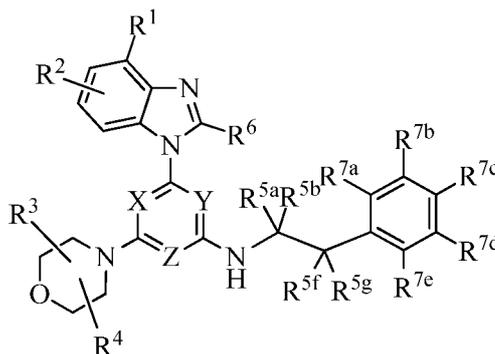
[0006] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{5b} представляет собой (a) галоген; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил или гетероарил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$.

[0007] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляет собой (a) галоген; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$.

[0008] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{5a} и R^{5b} каждый

представляет собой метил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя атомом(ами) галогена. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления n представляет собой 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{5f} и R^{5g} каждый представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления n представляет собой 0. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления m представляет собой 0.

[0009] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (XI):



Формула (XI)

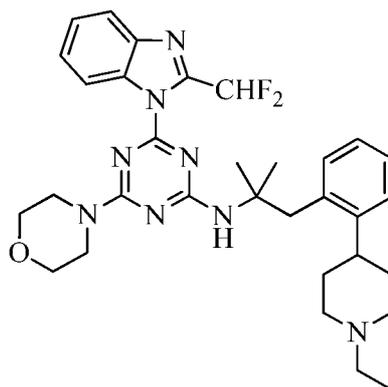
или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство;

где:

R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} каждый независимо представляет собой (a) водород, циано, галоген или нитро; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; или (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$ или $-S(O)_2NR^bR^c$; или два из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , которые являются смежными друг с другом, образуют C_{3-10} циклоалкенил, C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a .

[0010] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A35:

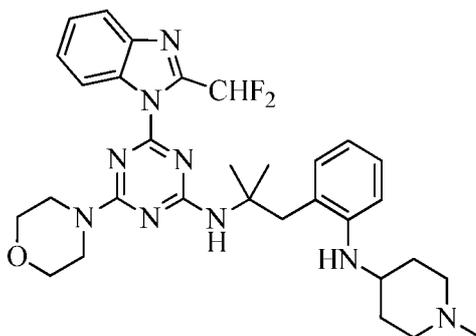
формулы (I) представляет собой соединение A70:



Соединение A70

или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

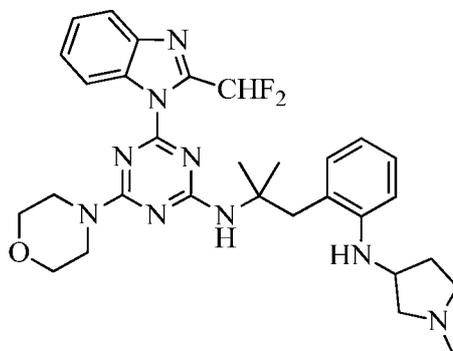
[0014] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A37:



Соединение A37

или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

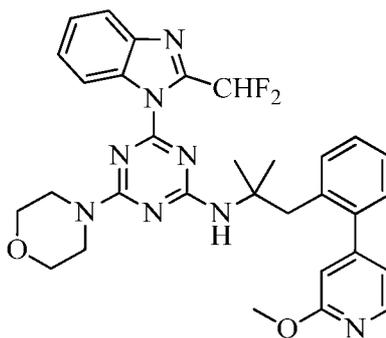
[0015] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A38:



Соединение A38

или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

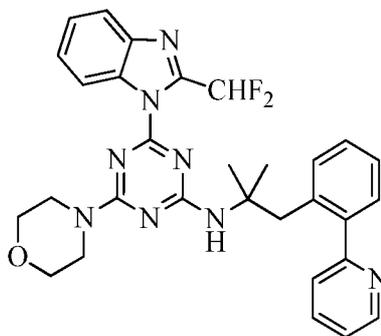
[0016] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A41:



Соединение A41

или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

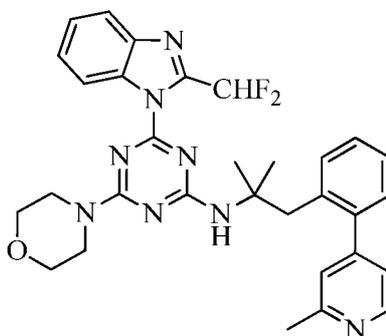
[0017] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A42:



Соединение A42

или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

[0018] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A43:

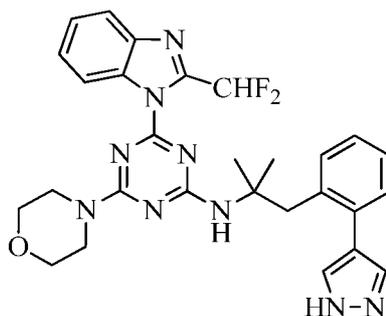


Соединение A43

или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

[0019] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение

формулы (I) представляет собой соединение A44:



Соединение A44

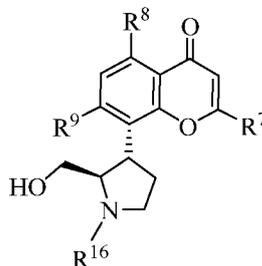
или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

[0020] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^7 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, нитро, циано, C_1 - C_4 -алкила, фторметила, дифторметила, трифторметила, C_1 - C_4 -алкокси, гидроксила, карбоксила, C_1 - C_4 -алкоксикарбонила, C_1 - C_4 -алкиленгидроксила, $-C(O)NH_2$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, циклоалкила, $-NR^{11}R^{12}$ и $-SR^{13}$; или R^{11} и R^{12} вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать пяти- или шестичленное кольцо, которое может необязательно содержать дополнительный гетероатом; R^{13} представляет собой водород, C_1 - C_4 -алкил, арил или $-SR^{14}$; и R^{14} представляет собой C_1 - C_4 -алкил или арил;

R^8 и R^9 независимо представляют собой гидроксил или $-OR^{15}$; где R^{15} является одинаковым или отличается для R^8 и R^9 и представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_{10} -алкил, C_1 - C_4 -алканоил, замещенный или незамещенный ароил; и

R^{16} представляет собой C_1 - C_4 -алкил.

[0021] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (XA):



Формула (XA)

или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство;

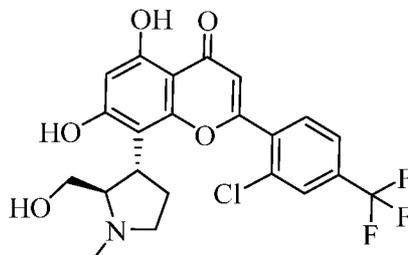
где:

R^8 и R^9 каждый независимо представляет собой галоген, гидроксил или $-OR^{15}$;

R^{15} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_{10} -алкил, C_1 - C_4 -алканоил, замещенный или незамещенный ароил; и

R^{16} представляет собой водород или C_1 - C_4 -алкил.

[0022] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (II) представляет собой соединение I:



Соединение I

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

[0023] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак, подлежащий лечению, представляет собой гематологическое злокачественное новообразование. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак, подлежащий лечению, представляет собой В-клеточное злокачественное новообразование. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак, подлежащий лечению, представляет собой острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), хронический миелогенный лейкоз (CML), острый моноцитарный лейкоз (AMoL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический лимфоцитарный лейкоз с высоким риском (CLL), малую лимфоцитарную лимфому (SLL), малую лимфоцитарную лимфому (SLL) с высоким риском, фолликулярную лимфому (FL), включая рецидивирующую/рефрактерную FL, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), лимфому из клеток мантии (MCL), макроглобулинемию Вальденстрема, множественную миелому, В-клеточную лимфому экстранодальной маргинальной зоны, В-клеточную лимфому узловой маргинальной зоны, лимфому Беркитта, отличную от лимфомы Беркитта высокодифференцированную В-клеточную лимфому, В-клеточную первичную медиастинальную лимфому (PMBL), иммунобластную крупноклеточную лимфому, В-лимфобластную лимфому из клеток-предшественников, пролимфоцитарный лейкоз В-клеток, лимфоплазмоцитарную лимфому, лимфому маргинальной зоны селезенки, плазмноклеточную миелому, плазмоцитому, медиастинальную (тимусную) крупноклеточную В-клеточную лимфому, внутрисосудистую крупноклеточную В-клеточную лимфому, первичную выпотную лимфому или лимфоматоидный гранулематоз.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак, который подлежит лечению, представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз или неходжкинскую лимфому. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак, подлежащий лечению, представляет собой неходжкинскую лимфому, а неходжкинская лимфома представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак, подлежащий лечению, представляет собой рецидивирующую/рефрактерную диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (r/r DLBCL). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома состоит из активированной В-клетки (ABC DLBCL) или В-клетки зародышевого центра (GCB DLBCL). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак представляет собой фолликулярную лимфому (FL).

[0024] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант и соединение формулы (II) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант вводили одновременно, приблизительно одновременно или последовательно в любом порядке.

[0025] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант и соединение формулы (II) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант вводили одновременно или приблизительно одновременно.

[0026] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант и соединение формулы (II) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант вводили последовательно.

[0027] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант вводили перед соединением формулы (II) или его энантиомером, смесью энантиомеров, смесью двух или более диастереомеров или изотопным вариантом.

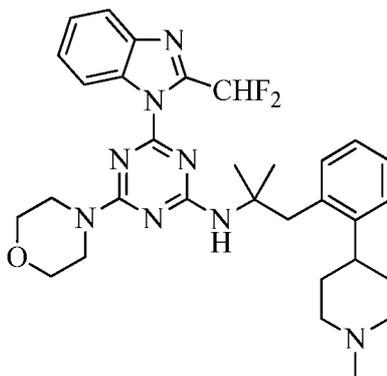
[0028] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант вводили после соединения формулы (II) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного

варианта.

[0029] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство составляли в виде таблетки или капсулы.

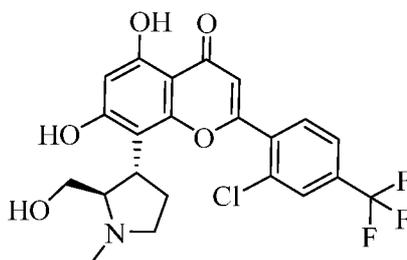
[0030] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство составляли совместно с соединением формулы (II) или его энантиомером, смесью энантиомеров, смесью двух или более диастереомеров или изотопным вариантом.

[0031] В настоящем изобретении раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая соединение A35:



Соединение A35

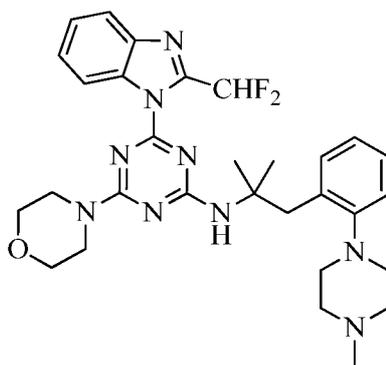
или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; соединение I:



Соединение I

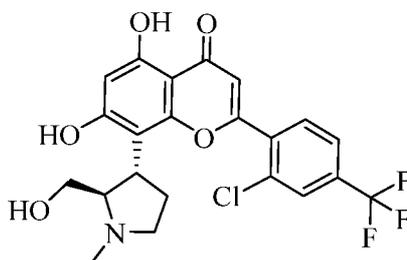
или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0032] В настоящем изобретении раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая соединение A36:



Соединение A36

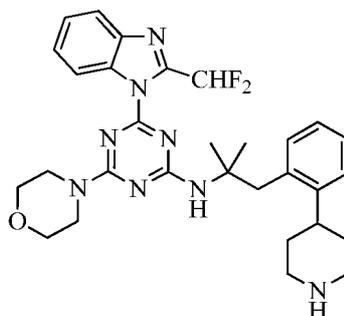
или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; соединение I:



Соединение I

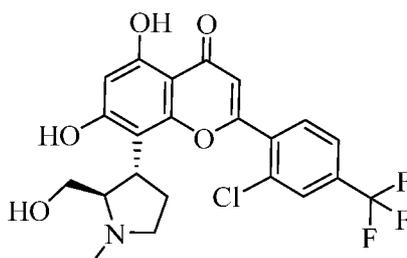
или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0033] В настоящем изобретении раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая соединение A68:



Соединение A68

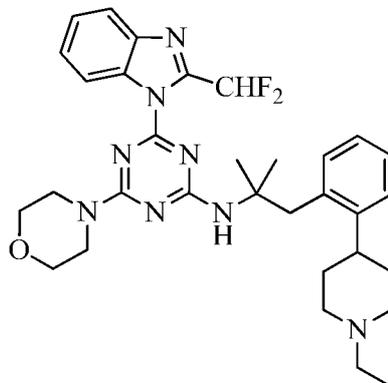
или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; соединение I:



Соединение I

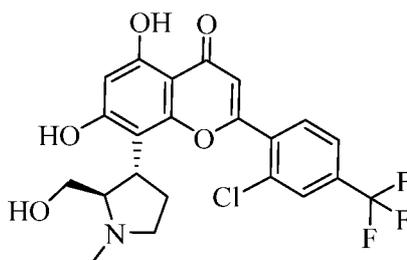
или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0034] В настоящем изобретении раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая соединение A70:



Соединение A70

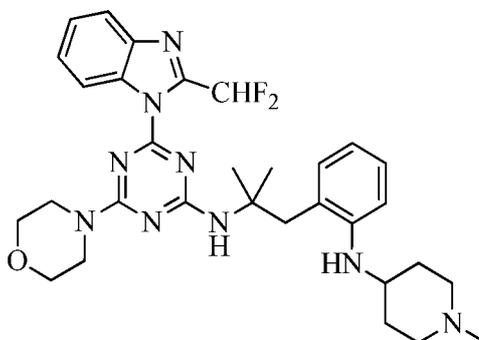
или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; соединение I:



Соединение I

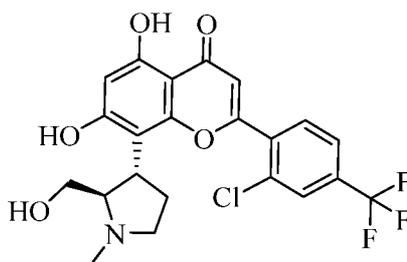
или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0035] В настоящем изобретении раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая соединение A37:



Соединение A37,

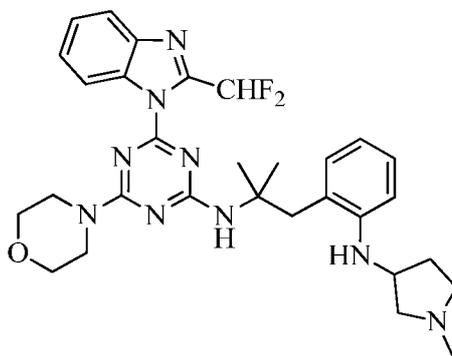
или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; соединение I:



Соединение I

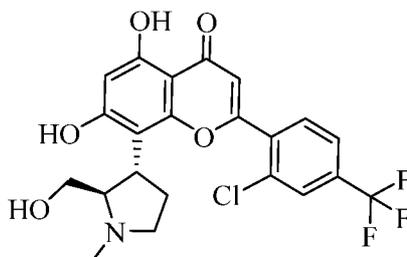
или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0036] В настоящем изобретении раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая соединение A38:



Соединение A38

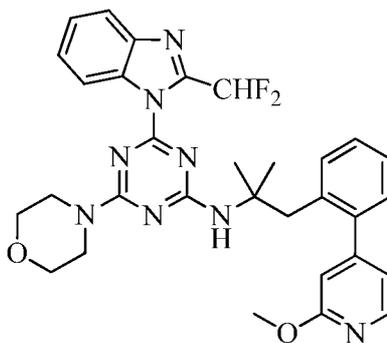
или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; соединение I:



Соединение I,

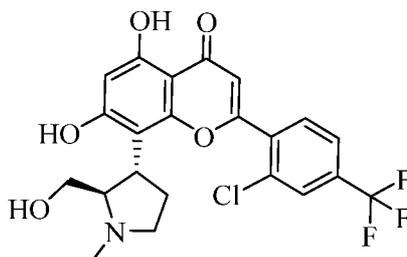
или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0037] В настоящем изобретении раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая соединение A41:



Соединение A41

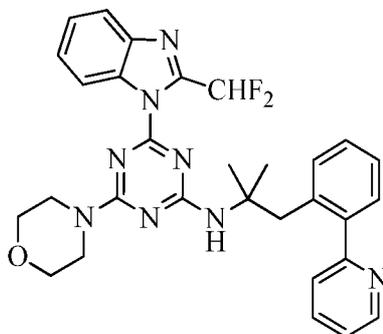
или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; соединение I:



Соединение I

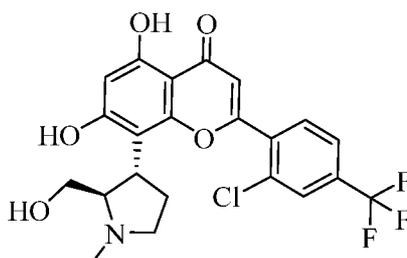
или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0038] В настоящем изобретении раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая соединение A42:



Соединение A42

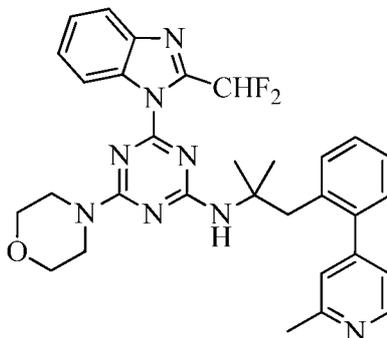
или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; соединение I:



Соединение I

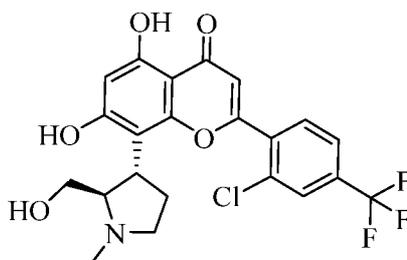
или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0039] В настоящем изобретении раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая соединение A43:



Соединение A43

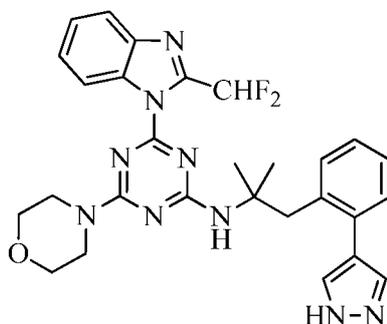
или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; соединение I:



Соединение I

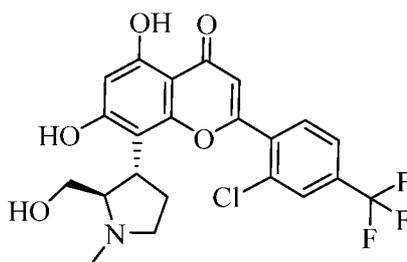
или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0040] В настоящем изобретении раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая соединение A44:



Соединение A44

или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; соединение I:



Соединение I

или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0041] В настоящем изобретении раскрыт способ лечения или предупреждения рака, при этом способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение A35, его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; соединение I, его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0042] В настоящем изобретении раскрыт способ лечения или предупреждения рака, при этом способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение A36, его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; соединение I, его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0043] В настоящем изобретении раскрыт способ лечения или предупреждения рака, при этом способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение A68, его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; соединение I, его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0044] В настоящем изобретении раскрыт способ лечения или предупреждения рака, при этом способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение A70, его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; соединение I, его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0045] В настоящем изобретении раскрыт способ лечения или предупреждения рака, при этом способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение A37, его изотопный

Включение посредством ссылки

[0051] Все публикации, патенты и заявки на патент, упомянуты в настоящем описании, включены посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент была бы конкретно и отдельно указана как включенная посредством ссылки.

Подробное описание настоящего изобретения

[0052] В настоящем документе описаны фармацевтические композиции, содержащие i) ингибитор PI3K; и ii) ингибитор CDK. В некоторых случаях фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, можно применять для лечения заболеваний или нарушений, таких как рак. В настоящем документе также описаны способы лечения заболеваний и нарушений, таких как рак, с помощью комбинации i) ингибитора PI3K и; ii) ингибитора CDK.

[0053] Для облегчения понимания раскрытия, изложенного в настоящем документе, ниже определен ряд терминов.

[0054] Как правило, номенклатура, используемая в настоящем документе, и лабораторные процедуры в области органической химии, медицинской химии и фармакологии, описанные в настоящем документе, хорошо известны и обычно используются в данной области техники. Если не определено иное, все технические и научные термины, употребляемые в настоящем документе, как правило, имеют тоже самое значение, как обычно понимается специалистом в данной области техники, к которой принадлежит настоящее раскрытие.

Определения

[0055] Термин «субъект» относится к животному, включая без ограничения примата (например, человека), корову, свинью, овцу, козу, лошадь, собаку, кошку, кролика, крысу или мышь. Термины «субъект» и «пациент» используются в настоящем документе взаимозаменяемо в отношении, например, субъекта-млекопитающего, такого как субъект-человек, в соответствии с одним вариантом осуществления в отношении человека.

[0056] Термины «лечить», «лечащий» и «лечение» предназначены для включения облегчения или устранения расстройства, заболевания или состояния или одного или более симптомов, ассоциированных с расстройством, заболеванием или состоянием; или облегчения или устранения причины (причин) расстройства, заболевания или состояния как таковых.

[0057] Термины «предупреждать», «предупреждающий» и «предупреждение»

предназначены для включения способа задержки и/или исключения возможности начала расстройства, заболевания или состояния и/или сопутствующих им симптомов; лишения возможности субъекта приобрести расстройство, заболевание или состояние; или снижения риска приобретения субъектом расстройства, заболевания или состояния.

[0058] Термины «терапевтически эффективное количество» и «эффективное количество» предназначены для включения количества соединения, которое при введении является достаточным для предупреждения развития или облегчения до некоторой степени одного или более симптомов расстройства, заболевания или состояния, подлежащих лечению. Термины «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» также относятся к количеству соединения, которое является достаточным для того, чтобы вызвать биологический или медицинский ответ биологической молекулы (например, белка, фермента, РНК или ДНК), клетки, ткани, системы, животного или человека, которые ожидает исследователь, ветеринар, врач или клиницист.

[0059] Термины «фармацевтически приемлемый носитель», «фармацевтически приемлемый наполнитель», «физиологически приемлемый носитель» и «физиологически приемлемый наполнитель» относятся к фармацевтически приемлемому материалу, композиции или носителю, таким как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, растворитель или инкапсулирующий материал. В соответствии с одним вариантом осуществления каждый компонент является «фармацевтически приемлемым» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами фармацевтического состава и является подходящим для применения в контакте с тканью или органом людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражающего действия, аллергической реакции, иммуногенности или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск. См. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5th Edition, Rowe *et al.*, Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; и *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3rd Edition, Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 2nd Edition, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009.

[0060] Термины «приблизительно» или «примерно» означают допустимую ошибку для конкретного значения, определенного специалистом в данной области техники, которая будет зависеть отчасти от того, как значение измеряется или определяется. В соответствии с определенными вариантами осуществления термин «приблизительно» или «примерно» означает в пределах 1, 2, 3 или 4 стандартных отклонений. В соответствии с определенными вариантами осуществления термин «приблизительно» или «примерно» означает в пределах

50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% или 0,05% от определенного значения или диапазона.

[0061] Термины «активный ингредиент» и «активное вещество» относятся к соединению, которое вводят, отдельно или в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, субъекту для лечения, предупреждения или облегчения одного или более симптомов нарушения, заболевания или состояния. Как используется в настоящем документе, термины «активный ингредиент» и «активное вещество» могут представлять собой оптически активный изомер соединения, описанного в настоящем документе.

[0062] Термины «лекарственное средство», «терапевтическое средство» и «химиотерапевтическое средство» относятся к соединению или его фармацевтической композиции, которые вводят субъекту для лечения, предупреждения или облегчения одного или более симптомов нарушения, заболевания или состояния.

[0063] Термины «встречающийся в природе» и «нативный» при использовании в связи с биологическими материалами, такими как молекулы нуклеиновой кислоты, полипептиды, клетки-хозяева и т.п., относятся к материалам, которые встречаются в природе и не обрабатываются человеком. Аналогичным образом термины «не встречающийся в природе» или «ненативный» относятся к материалу, который не встречается в природе или который структурно модифицирован или синтезирован человеком.

[0064] Термин «PI3K» относится к фосфоинозитид-3-киназе или ее варианту, который способен фосфорилировать инозитоловое кольцо PI в положении D-3. Термин «вариант PI3K» предназначен для включения белков, по сути гомологичных природной PI3K, т.е., белков, имеющих одну или более встречающихся в природе или не встречающихся в природе аминокислотных делеций, вставок или замен (например, производные, гомологи и фрагменты PI3K) по сравнению с аминокислотной последовательностью нативной PI3K. Аминокислотная последовательность варианта PI3K идентична на по меньшей мере приблизительно 80%, идентична на по меньшей мере приблизительно 90% или идентична на по меньшей мере приблизительно 95% нативной PI3K. Примеры PI3K включают без ограничения p110 α , p110 β , p110 δ , p110 γ , PI3K-C2 α , PI3K-C2 β , PI3K-C2 γ , Vps34, mTOR, ATM, ATR и DNA-ПК. См. Fry, *Biochem. Biophys. Acta* 1994, 1226, 237-268; Vanhaesebroeck and Waterfield, *Exp. Cell. Res.* 1999, 253, 239-254; и Fry, *Breast Cancer Res.* 2001, 3, 304-312. PI3K классифицируют на по меньшей мере четыре класса. Класс I включает p110 α , p110 β , p110 δ и p110 γ . Класс II включает PI3K-C2 α , PI3K-C2 β и PI3K-C2 γ . Класс III включает Vps34. Класс IV включает mTOR, ATM, ATR и DNA-

PK. В соответствии с определенными вариантами осуществления PI3K представляет собой киназу I класса. В соответствии с определенными вариантами осуществления PI3K представляет собой p110 α , p110 β , p110 δ или p110 γ . В соответствии с определенными вариантами осуществления PI3K представляет собой вариант киназы I класса. В соответствии с определенными вариантами осуществления PI3K представляет собой мутантную форму p110 α . Примеры мутантных форм p110 α включают без ограничения R38H, G106V, K111N, K227E, N345K, C420R, P539R, E542K, E545A, E545G, E545K, Q546K, Q546P, E453Q, H710P, I800L, T1025S, M1043I, M1043V, H1047L, H1047R и H1047Y (Ikenoue *et al.*, *Cancer Res.* 2005, 65, 4562-4567; Gymnopoulos *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2007, 104, 5569-5574). В соответствии с определенными вариантами осуществления PI3K представляет собой киназу II класса. В соответствии с определенными вариантами осуществления PI3K представляет собой PI3K-C2 α , PI3K-C2 β или PI3K-C2 γ . В соответствии с определенными вариантами осуществления PI3K представляет собой киназу III класса. В соответствии с определенными вариантами осуществления PI3K представляет собой Vps34. В соответствии с определенными вариантами осуществления PI3K представляет собой киназу IV класса. В соответствии с определенными вариантами осуществления PI3K представляет собой mTOR, ATM, ATR или DNA-PK.

[0065] Как используется в настоящем документе, термин «CDK» относится к циклин-зависимой киназе. CDK представляют собой семейство киназ, которые активируются в определенных фазах клеточного цикла. Термин «вариант CDK» предназначен для включения белков, по сути гомологичных природной CDK, т.е., белков, имеющих одну или более встречающихся в природе или не встречающихся в природе аминокислотных делеций, вставок или замен (например, производные, гомологи и фрагменты CDK) по сравнению с аминокислотной последовательностью нативной CDK. Аминокислотная последовательность варианта CDK идентична на по меньшей мере приблизительно 80%, идентична на по меньшей мере приблизительно 90% или идентична на по меньшей мере приблизительно 95% нативной CDK. В соответствии с определенными вариантами осуществления CDK представляет собой серин/треонинкиназу. В соответствии с определенными вариантами осуществления CDK представляет собой циклин-зависимую киназу 4 (CDK4) или циклин-зависимую киназу 6 (CDK6). В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK представляет собой воруциклиб.

[0066] Термины «синергия», «синергизм» и «синергетический», как используется в настоящем документе, относятся к комбинации различных препаратов (например, применению ингибитора PI3K формулы (I) и ингибитора CDK), которая является более эффективной, чем ожидаемые дополнительные эффекты любых двух или более одиночных

препаратов. Например, синергетический эффект комбинации различных препаратов позволяет применять более низкие дозы одного или более препаратов и/или менее частое введение указанных препаратов субъекту. Возможность применять более низкие дозы препаратов и/или вводить препараты реже снижает токсичность, ассоциированную с введением препаратов субъекту, без снижения эффективности указанных препаратов при предупреждении, контроле, лечении или облегчении определенного заболевания, такого как аутоиммунное заболевание, воспалительное заболевание или рак, включая помимо прочего хронический лимфоцитарный лейкоз или неходжкинскую лимфому. Кроме того, синергетический эффект может привести к повышению эффективности препаратов при предупреждении, контроле, лечении или облегчении определенного заболевания, такого как аутоиммунное заболевание, воспалительное заболевание или рак, включая без ограничения хронический лимфоцитарный лейкоз или неходжкинскую лимфому. Наконец, синергетические эффекты комбинации препаратов могут предупреждать или снижать неблагоприятные или нежелательные побочные эффекты, ассоциированные с применением любого отдельного препарата. Термины «синергия», «синергизм» или «синергетический эффект» комбинации могут быть определены в настоящем документе с помощью способов Chou et al. и/или Clarke et al. См. работы Ting-Chao Chou, *Theoretical Basis, Experimental Design, and Computerized Simulation of Synergism and Antagonism in Drug Combination Studies*, *Pharmacol Rev* 58:621-681 (2006), и Clarke et al., *Issues in experimental design and endpoint analysis in the study of experimental cytotoxic agents in vivo in breast cancer and other models*, *Breast Cancer Research and Treatment* 46:255-278 (1997), обе из которых включены в качестве ссылки для способов определения «синергии», «синергизма» или «синергетического» эффекта комбинации.

[0067] Термин «изотопный вариант» относится к соединению, которое содержит изотоп в несвойственной пропорции при одном или более атомах, которые составляют такое соединение. В соответствии с определенными вариантами осуществления «изотопный вариант» соединения содержит один или более изотопов в несвойственной пропорции, включая в себя без ограничения водород (^1H), дейтерий (^2H), тритий (^3H), углерод-11 (^{11}C), углерод-12 (^{12}C), углерод-13 (^{13}C), углерод-14 (^{14}C), азот-13 (^{13}N), азот-14 (^{14}N), азот-15 (^{15}N), кислород-14 (^{14}O), кислород-15 (^{15}O), кислород-16 (^{16}O), кислород-17 (^{17}O), кислород-18 (^{18}O), фтор-17 (^{17}F), фтор-18 (^{18}F), фосфор-31 (^{31}P), фосфор-32 (^{32}P), фосфор-33 (^{33}P), серу-32 (^{32}S), серу-33 (^{33}S), серу-34 (^{34}S), серу-35 (^{35}S), серу-36 (^{36}S), хлор-35 (^{35}Cl), хлор-36 (^{36}Cl), хлор-37 (^{37}Cl), бром-79 (^{79}Br), бром-81 (^{81}Br), йод-123 (^{123}I), йод-125 (^{125}I), йод-127 (^{127}I), йод-129 (^{129}I) и йод-131 (^{131}I). В соответствии с определенными вариантами осуществления «изотопный вариант» соединения находится в стабильной

форме, а именно нерадиоактивной. В соответствии с определенными вариантами осуществления «изотопный вариант» соединения содержит один или более изотопов в несвойственной пропорции, включая в себя без ограничения водород (^1H), дейтерий (^2H), углерод-12 (^{12}C), углерод-13 (^{13}C), азот-14 (^{14}N), азот-15 (^{15}N), кислород-16 (^{16}O), кислород-17 (^{17}O), кислород-18 (^{18}O), фтор-17 (^{17}F), фосфор-31 (^{31}P), серу-32 (^{32}S), серу-33 (^{33}S), серу-34 (^{34}S), серу-36 (^{36}S), хлор-35 (^{35}Cl), хлор-37 (^{37}Cl), бром-79 (^{79}Br), бром-81 (^{81}Br) и йод-127 (^{127}I). В соответствии с определенными вариантами осуществления «изотопный вариант» соединения находится в нестабильной форме, а именно радиоактивной. В соответствии с определенными вариантами осуществления «изотопный вариант» соединения содержит один или более изотопов в несвойственной пропорции, включая в себя без ограничения тритий (^3H), углерод-11 (^{11}C), углерод-14 (^{14}C), азот-13 (^{13}N), кислород-14 (^{14}O), кислород-15 (^{15}O), фтор-18 (^{18}F), фосфор-32 (^{32}P), фосфор-33 (^{33}P), серу-35 (^{35}S), хлор-36 (^{36}Cl), йод-123 (^{123}I), йод-125 (^{125}I), йод-129 (^{129}I) и йод-131 (^{131}I). Будет понятно, что в соединении, как представлено в настоящем изобретении, любой атом водорода может быть ^2H , например, или любой атом углерода может быть ^{13}C , например, или любой атом азота может быть ^{15}N , например, или любой атом кислорода может быть ^{18}O , например, где это возможно согласно оценке специалиста настоящей области техники. В соответствии с определенными вариантами осуществления «изотопный вариант» соединения содержит дейтерий в несвойственной пропорции (D).

[0068] Термин «алкил» относится к неразветвленному или разветвленному насыщенному моновалентному углеводородному радикалу, где алкилен необязательно может быть замещен одним или более заместителями Q, как описано в настоящем изобретении. Термин «алкил» также охватывает как неразветвленный, так и разветвленный алкил, если не отмечено иное. В соответствии с определенными вариантами осуществления алкил представляет собой неразветвленный насыщенный моновалентный углеводородный радикал, который содержит от 1 до 20 (C_{1-20}), от 1 до 15 (C_{1-15}), от 1 до 10 (C_{1-10}) или от 1 до 6 (C_{1-6}) атомов углерода, или разветвленный насыщенный моновалентный углеводородный радикал, который содержит от 3 до 20 (C_{3-20}), от 3 до 15 (C_{3-15}), от 3 до 10 (C_{3-10}) или от 3 до 6 (C_{3-6}) атомов углерода. Используемые в настоящем описании неразветвленные C_{1-6} и разветвленные C_{3-6} алкильные группы также называются «низший алкил». Примеры алкильных групп включают в себя без ограничения метил, этил, пропил (включая все изомерные формы), *n*-пропил, изопропил, бутил (включая все изомерные формы), *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, пентил (включая все изомерные формы) и гексил (включая все изомерные формы). Например, C_{1-6} алкил относится к неразветвленному насыщенному моновалентному углеводородному радикалу, который содержит от 1 до 6

атомов углерода, или разветвленному насыщенному моновалентному углеводородному радикалу, который содержит от 3 до 6 атомов углерода.

[0069] Термин «алкилен» относится к неразветвленному или разветвленному насыщенному дивалентному углеводородному радикалу, где алкилен необязательно может быть замещен одним или более заместителями Q, как описано в настоящем изобретении. Термин «алкилен» охватывает как неразветвленный, так и разветвленный алкилен, если не отмечено иное. В соответствии с определенными вариантами осуществления алкилен представляет собой неразветвленный насыщенный дивалентный углеводородный радикал, который содержит от 1 до 20 (C₁₋₂₀), от 1 до 15 (C₁₋₁₅), от 1 до 10 (C₁₋₁₀) или от 1 до 6 (C₁₋₆) атомов углерода, или разветвленный насыщенный дивалентный углеводородный радикал, который содержит от 3 до 20 (C₃₋₂₀), от 3 до 15 (C₃₋₁₅), от 3 до 10 (C₃₋₁₀) или от 3 до 6 (C₃₋₆) атомов углерода. Используемые в настоящем описании неразветвленные C₁₋₆ и разветвленные C₃₋₆ алкиленовые группы также называются «низший алкилен». Примеры алкиленовых групп включают в себя без ограничения метилен, этилен, пропилен (включая все изомерные формы), *n*-пропилен, изопропилен, бутилен (включая все изомерные формы), *n*-бутилен, изобутилен, *трет*-бутилен, пентилен (включая все изомерные формы) и гексилен (включая все изомерные формы). Например, C₁₋₆ алкилен относится к неразветвленному насыщенному дивалентному углеводородному радикалу, который содержит от 1 до 6 атомов углерода, или разветвленному насыщенному дивалентному углеводородному радикалу, который содержит от 3 до 6 атомов углерода.

[0070] Термин «гетероалкилен» относится к неразветвленному или разветвленному насыщенному дивалентному углеводородному радикалу, который содержит один или более гетероатомов, каждый независимо выбран из O, S и N в углеводородной цепи. Например, C₁₋₆ гетероалкилен относится к неразветвленному насыщенному дивалентному углеводородному радикалу, который содержит от 1 до 6 атомов углерода, или разветвленному насыщенному дивалентному углеводородному радикалу, который содержит от 3 до 6 атомов углерода. В соответствии с определенными вариантами осуществления гетероалкилен представляет собой неразветвленный насыщенный дивалентный углеводородный радикал, который содержит от 1 до 20 (C₁₋₂₀), от 1 до 15 (C₁₋₁₅), от 1 до 10 (C₁₋₁₀) или от 1 до 6 (C₁₋₆) атомов углерода, или разветвленный насыщенный дивалентный углеводородный радикал, который содержит от 3 до 20 (C₃₋₂₀), от 3 до 15 (C₃₋₁₅), от 3 до 10 (C₃₋₁₀) или от 3 до 6 (C₃₋₆) атомов углерода. Используемые в настоящем описании неразветвленные C₁₋₆ и разветвленные C₃₋₆ гетероалкиленовые группы также называются «низший гетероалкилен». Примеры гетероалкиленовых групп включают в себя без ограничения $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$,

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$. В соответствии с определенными вариантами осуществления гетероалкилен также может быть необязательно замещенным одним или более заместителями Q, как описано в настоящем изобретении.

[0071] Термин «алкенил» относится к неразветвленному или разветвленному моновалентному углеводородному радикалу, который содержит одну или более, в соответствии с одним вариантом осуществления одну, две, три, четыре или пять, в соответствии с другим вариантом осуществления одну двойную(ые) связь(и) углерод-углерод. Алкенил может быть необязательно замещенным одним или более заместителями Q, как описано в настоящем изобретении. Термин «алкенил» также охватывает радикалы, содержащие «*цис*» и «*транс*» конфигурации или альтернативно, «Z» и «E» конфигурации, как отмечено специалистами настоящей области техники. Используемый в настоящем описании термин «алкенил» охватывает как неразветвленный, так и разветвленный алкенил, если не отмечено иное. Например, C₂₋₆ алкенил относится к неразветвленному ненасыщенному моновалентному углеводородному радикалу, который содержит от 2 до 6 атомов углерода, или разветвленному ненасыщенному моновалентному углеводородному радикалу, который содержит от 3 до 6 атомов углерода. В соответствии с определенными вариантами осуществления алкенил представляет собой неразветвленный моновалентный углеводородный радикал, который содержит от 2 до 20 (C₂₋₂₀), от 2 до 15 (C₂₋₁₅), от 2 до 10 (C₂₋₁₀) или от 2 до 6 (C₂₋₆) атомов углерода, или разветвленный моновалентный углеводородный радикал, который содержит от 3 до 20 (C₃₋₂₀), от 3 до 15 (C₃₋₁₅), от 3 до 10 (C₃₋₁₀) или от 3 до 6 (C₃₋₆) атомов углерода. Примеры алкенильных групп включают в себя без ограничения этенил, пропен-1-ил, пропен-2-ил, аллил, бутенил и 4-метилбутенил.

[0072] Термин «алкенилен» относится к неразветвленному или разветвленному дивалентному углеводородному радикалу, который содержит одну или более, в соответствии с одним вариантом осуществления одну, две, три, четыре или пять, в соответствии с другим вариантом осуществления одну двойную(ые) связь(и) углерод-углерод. Алкенилен может быть необязательно замещенным одним или более заместителями Q, как описано в настоящем изобретении. Подобным образом, термин «алкенилен» также охватывает радикалы, содержащие «*цис*» и «*транс*» конфигурации или альтернативно, «E» и «Z» конфигурации. Используемый в настоящем описании термин «алкенилен» охватывает как неразветвленный, так и разветвленный алкенилен, если не отмечено иное. Например, C₂₋₆ алкенилен относится к неразветвленному ненасыщенному дивалентному углеводородному радикалу, который содержит от 2 до 6 атомов углерода, или разветвленному ненасыщенному дивалентному углеводородному радикалу, который содержит от 3 до 6 атомов углерода. В соответствии с определенными вариантами

осуществления алкенилен представляет собой неразветвленный дивалентный углеводородный радикал, который содержит от 2 до 20 (C₂₋₂₀), от 2 до 15 (C₂₋₁₅), от 2 до 10 (C₂₋₁₀) или от 2 до 6 (C₂₋₆) атомов углерода, или разветвленный дивалентный углеводородный радикал, который содержит от 3 до 20 (C₃₋₂₀), от 3 до 15 (C₃₋₁₅), от 3 до 10 (C₃₋₁₀) или от 3 до 6 (C₃₋₆) атомов углерода. Примеры алкениленовых групп включают в себя без ограничения этенилен, аллилен, пропенилен, бутенилен и 4-метилбутенилен.

[0073] Термин «гетероалкенилен» относится к неразветвленному или разветвленному дивалентному углеводородному радикалу, который содержит одну или более, в соответствии с одним вариантом осуществления одну, две, три, четыре или пять, в соответствии с другим вариантом осуществления одну двойную(ые) связь(и) углерод-углерод и который содержит один или более гетероатомов, каждый независимо выбран из O, S и N в углеводородной цепи. Гетероалкенилен может быть необязательно замещенным одним или более заместителями Q, как описано в настоящем изобретении. Термин «гетероалкенилен» охватывает радикалы, характеризующиеся «*цис*» или «*транс*» конфигурацией или их смесью или альтернативно, «Z» или «E» конфигурацией или их смесью, как отмечено специалистами настоящей области техники. Например, C₂₋₆ гетероалкенилен относится к неразветвленному ненасыщенному дивалентному углеводородному радикалу, который содержит от 2 до 6 атомов углерода, или разветвленному ненасыщенному дивалентному углеводородному радикалу, который содержит от 3 до 6 атомов углерода. В соответствии с определенными вариантами осуществления гетероалкенилен представляет собой неразветвленный дивалентный углеводородный радикал, который содержит от 2 до 20 (C₂₋₂₀), от 2 до 15 (C₂₋₁₅), от 2 до 10 (C₂₋₁₀) или от 2 до 6 (C₂₋₆) атомов углерода, или разветвленный дивалентный углеводородный радикал, который содержит от 3 до 20 (C₃₋₂₀), от 3 до 15 (C₃₋₁₅), от 3 до 10 (C₃₋₁₀) или от 3 до 6 (C₃₋₆) атомов углерода. Примеры гетероалкениленовых групп включают в себя без ограничения –CH=CHO–, –CH=CHOCH₂–, –CH=CHCH₂O–, –CH=CHS–, –CH=CHSCH₂–, –CH=CHCH₂S– или –CH=CHCH₂NH–.

[0074] Термин «алкинил» относится к неразветвленному или разветвленному моновалентному углеводородному радикалу, который содержит одну или более, в соответствии с одним вариантом осуществления одну, две, три, четыре или пять, в соответствии с другим вариантом осуществления одну тройную(ые) связь(и) углерод-углерод. Алкинил может быть необязательно замещенным одним или более заместителями Q, как описано в настоящем изобретении. Термин «алкинил» также охватывает как неразветвленный, так и разветвленный алкинил, если не отмечено иное. В соответствии с определенными вариантами осуществления алкинил представляет собой неразветвленный

моновалентный углеводородный радикал, который содержит от 2 до 20 (C_{2-20}), от 2 до 15 (C_{2-15}), от 2 до 10 (C_{2-10}) или от 2 до 6 (C_{2-6}) атомов углерода, или разветвленный моновалентный углеводородный радикал, который содержит от 3 до 20 (C_{3-20}), от 3 до 15 (C_{3-15}), от 3 до 10 (C_{3-10}) или от 3 до 6 (C_{3-6}) атомов углерода. Примеры алкинильных групп включают в себя без ограничения этинил ($-C\equiv CH$) и пропаргил ($-CH_2C\equiv CH$). Например, C_{2-6} алкинил относится к неразветвленному ненасыщенному моновалентному углеводородному радикалу, который содержит от 2 до 6 атомов углерода, или разветвленному ненасыщенному моновалентному углеводородному радикалу, который содержит от 3 до 6 атомов углерода.

[0075] Термин «циклоалкил» относится к циклическому насыщенному с мостиковыми связями и/или без мостиковых связей моновалентному углеводородному радикалу, который может быть необязательно замещенным одним или более заместителями Q, как описано в настоящем изобретении. В соответствии с определенными вариантами осуществления циклоалкил содержит от 3 до 20 (C_{3-20}), от 3 до 15 (C_{3-15}), от 3 до 10 (C_{3-10}) или от 3 до 7 (C_{3-7}) атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептил, декалинил и адамантил.

[0076] Термин «циклоалкенил» относится к циклическому насыщенному неароматическому с мостиковыми связями и/или без мостиковых связей моновалентному углеводородному радикалу, который может быть необязательно замещенным одним или более заместителями Q, как описано в настоящем изобретении. В соответствии с определенными вариантами осуществления циклоалкенил содержит от 3 до 20 (C_{3-20}), от 3 до 15 (C_{3-15}), от 3 до 10 (C_{3-10}) или от 3 до 7 (C_{3-7}) атомов углерода. Примеры циклоалкенильных групп включают в себя без ограничения циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил или циклогептенил.

[0077] Термин «арил» относится к моноциклической ароматической группе и/или полициклической моновалентной ароматической группе, которая содержит по меньшей мере одно ароматическое углеводородное кольцо. В соответствии с определенными вариантами осуществления арил содержит от 6 до 20 (C_{6-20}), от 6 до 15 (C_{6-15}) или от 6 до 10 (C_{6-10}) кольцевых атомов. Примеры арильных групп включают в себя без ограничения фенил, нафтил, флуоренил, азуленил, антрил, фенантрил, пиренил, бифенил и терфенил. Арил также относится к бициклическим или трициклическим углеродным кольцами, где одно из колец является ароматическим, а другие из них могут быть насыщенными, частично ненасыщенными или ароматическими, например, дигидронафтил, инденил, инданил или тетрагидронафтил (тетралинил). В соответствии с определенными вариантами

осуществления арил может быть необязательно замещенным одним или более заместителями Q, как описано в настоящем изобретении.

[0078] Термины «аралкил» и «арилалкил» относятся к моновалентной алкильной группе, замещенной одной или более арильными группами. В соответствии с определенными вариантами осуществления аралкил содержит от 7 до 30 (C_{7-30}), от 7 до 20 (C_{7-20}) или от 7 до 16 (C_{7-16}) атомов углерода. Примеры аралкильных групп включают в себя без ограничения бензил, 2-фенилэтил и 3-фенилпропил. В соответствии с определенными вариантами осуществления аралкил является необязательно замещенным одним или более заместителями Q, как описано в настоящем изобретении.

[0079] Термин «гетероарил» относится к моновалентной моноциклической ароматической группе или моновалентной полициклической ароматической группе, которая содержит по меньшей мере одно ароматическое кольцо, причем по меньшей мере одно ароматическое кольцо содержит один или более гетероатомов, независимо выбранных из O, S, N и P в кольце. Гетероарильная группа связана с остатком молекулы через свое ароматическое кольцо. Каждое гетероарильной группы может содержать один или два атома O, один или два атома S, от одного до четырех атомов N и/или один или два атома P, при условии, что общее количество гетероатомов в каждом кольце составляет четыре или менее, и каждое кольцо содержит по меньшей мере один атом углерода. В соответствии с определенными вариантами осуществления гетероарил содержит от 5 до 20, от 5 до 15 или от 5 до 10 кольцевых атомов. Примеры моноциклических гетероарильных групп включают в себя без ограничения фуранил, имидазолил, изотиазолил, изоксазолил, оксадиазолил, оксадиазолил, оксазолил, пирозинил, пирозолил, пиридазинил, пиридил, пиримидинил, пирролил, тиadiaзолил, тиазолил, тиенил, тетразолил, триазинил и триазолил. Примеры бициклических гетероарильных групп включают в себя без ограничения бензофуранил, бензимидазолил, бензоизоксазолил, бензопиранил, бензотиадиазолил, бензотиазолил, бензотиенил, бензотриазолил, бензоксазолил, фуропиридил, имидазопиридинил, имидазотиазолил, индолизинил, индолил, индазолил, изобензофуранил, изобензотиенил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, нафтиридинил, оксазолопиридинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пиридопиридил, пирролопиридил, хинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, тиadiaзолопиримидил и тиенопиридил. Примеры трициклических гетероарильных групп включают в себя без ограничения акридинил, бензиндолил, карбазолил, дибензофуранил, перимидинил, фенантролинил, фенантридинил, фенарсазинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил и ксантенил. В соответствии с определенными вариантами осуществления гетероарил также может быть необязательно замещенным одним или более заместителями Q, как описано в настоящем изобретении.

[0080] Термины «гетероцикл» и «гетероциклический» относятся к моновалентной моноциклической неароматической кольцевой системе или моновалентной полициклической кольцевой системе, которая содержит по меньшей мере одно неароматическое кольцо, где один или более из неароматических кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S, N и P; и оставшиеся кольцевые атомы представляют собой атомы углерода. В соответствии с определенными вариантами осуществления гетероцикл или гетероциклическая группа содержит от 3 до 20, от 3 до 15, от 3 до 10, от 3 до 8, от 4 до 7 или от 5 до 6 кольцевых атомов. Гетероциклическая группа связана с остатком молекулы через свое неароматическое кольцо. В соответствии с определенными вариантами осуществления гетероцикл представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может быть спиро-, конденсированной или с мостиковыми связями и в которой атомы азота или серы могут быть необязательно окислены, атомы азота могут быть необязательно кватернизованы и некоторые кольца могут быть частично или полностью насыщенными или ароматическими. Гетероцикл может быть присоединен к основной структуре при любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит к образованию стабильного соединения. Примеры таких гетероциклических групп включают в себя без ограничения азепинил, бензодиоксанил, бензодиоксилил, бензофуранонил, бензопиранонил, бензопиранил, бензотетрагидрофуранил, бензотетрагидротииенил, бензотиопиранил, бензоксазинил, β -карболинил, хроманил, хромонил, циннолинил, кумаринил, декагидроизохинолинил, дигидробензизотиазинил, дигидробензизоксазинил, дигидрофурил, дигидроизоиндолил, дигидропиранил, дигидропиразолил, дигидропиразинил, дигидропиридинил, дигидропиримидинил, дигидропирролил, диоксоланил, 1,4-дитианил, фуранонил, имидазолидинил, имидазолинил, индолинил, изобензотетрагидрофуранил, изобензотетрагидротииенил, изохроманил, изокумаринил, изоиндолинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, оксазолидинонил, оксазолидинил, оксиранил, пиперазинил, пиперидинил, 4-пиперидонил, пиразолидинил, пиразолинил, пирролидинил, пирролинил, хинуклидинил, тетрагидрофурил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидропиранил, тетрагидротииенил, тиаморфолинил, тиазолидинил, тетрагидрохинолинил и 1,3,5-третианил. В соответствии с определенными вариантами осуществления гетероцикл также может быть необязательно замещенным одним или более заместителями Q, как описано в настоящем изобретении.

[0081] Термины «галоген», «галогенид» и «гало» относятся к фтору, хлору, брому и/или йоду.

[0082] Предусмотрено, термин «необязательно замещенный» означает, что группа или заместитель, такая как алкильная, алкиленовая, гетероалкиленовая, алкенильная, алкениленовая, гетероалкениленовая, алкинильная, циклоалкильная, циклоалкенильная, арильная, аралкильная, гетероарильная, гетероарил- C_{1-6} алкильная и гетероциклическая группа, могут быть замещены одним или более заместителями Q, каждый из которых независимо выбран из, например, (a) оксо (=O), галогена, циано (-CN) и нитро (-NO₂); (b) C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-14} арила, C_{7-15} аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним или более, в соответствии с одним вариантом осуществления одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q^a; и (c) -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -C(NR^a)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, -OC(=NR^a)NR^bR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OS(O)NR^bR^c, -OS(O)₂NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^aC(O)R^d, -NR^aC(O)OR^d, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)₂R^d, -NR^aS(O)NR^bR^c, -NR^aS(O)₂NR^bR^c, -P(O)R^aR^d, -P(O)(OR^a)R^d, -P(O)(OR^a)(OR^d), -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^bR^c и -S(O)₂NR^bR^c, где каждый из R^a, R^b, R^c и R^d независимо представляет собой (i) водород; (ii) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или более, в соответствии с одним вариантом осуществления одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a; или (iii) R^b и R^c вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероарил или гетероциклил, необязательно замещенный одним или более, в соответствии с одним вариантом осуществления одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a. Используемые в настоящем изобретении все группы, которые могут быть замещены, являются «оптически замещенными», если не отмечено иное.

[0083] В соответствии с одним вариантом осуществления каждый заместитель Q^a независимо выбран из группы, состоящей из (a) оксо, циано, галогена и нитро; и (b) C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-14} арила, C_{7-15} аралкила, гетероарила и гетероциклила; и (c) -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(NR^e)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)₂NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR^eC(O)R^h, -NR^eC(O)OR^h, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^h, -NR^eS(O)₂R^h, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^g, -P(O)R^eR^h, -P(O)(OR^e)R^h, -P(O)(OR^e)(OR^h), -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^fR^g и -S(O)₂NR^fR^g; где каждый из R^e, R^f, R^g и R^h независимо представляет собой (i) водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (ii) R^f и R^g вместе с атомом N, к которому они присоединены,

образуют гетероарил или гетероцикл.

[0084] В соответствии с определенными вариантами осуществления «оптически активный» и «энантиомерно активный» относится к скоплению молекул, которое содержит энантиомерный избыток не менее чем приблизительно 50%, не менее чем приблизительно 70%, не менее чем приблизительно 80%, не менее чем приблизительно 90%, не менее чем приблизительно 91%, не менее чем приблизительно 92%, не менее чем приблизительно 93%, не менее чем приблизительно 94%, не менее чем приблизительно 95%, не менее чем приблизительно 96%, не менее чем приблизительно 97%, не менее чем приблизительно 98%, не менее чем приблизительно 99%, не менее чем приблизительно 99,5% или не менее чем приблизительно 99,8%. В соответствии с определенными вариантами осуществления соединение содержит приблизительно 95% или более требуемого энантиомера и приблизительно 5% или менее меньше предпочтительного энантиомера на основе общей массы рассматриваемого рацемата.

[0085] При описании оптически активного соединения префиксы R и S использовали для обозначения абсолютной конфигурации молекулы вокруг ее хирального(ых) центра(ов). (+) и (-) использовали для обозначения оптического вращения соединения, а именно направления, в котором плоскость поляризованного света вращалась оптически активным соединением. Префикс (-) означает, что соединение является левовращающим, а именно соединение вращает плоскость поляризованного света влево или против часовой стрелки. Префикс (+) означает, что соединение является правовращающим, а именно соединение вращает плоскость поляризованного света вправо или по часовой стрелке. Тем не менее, знак оптического вращения, (+) и (-), не связан с абсолютной конфигурацией молекулы, R и S.

[0086] Выражение «его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство» характеризуется тем же значением, что и выражение «энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант соединения, указанного в настоящем изобретении; или фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство соединения, указанного в настоящем изобретении; или фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта соединения, указанного в настоящем изобретении».

[0087] Термин «сольват» относится к комплексу или скоплению, образованному одной или более молекулами раствора, например, представленное в настоящем изобретении соединение и одна или более молекул растворителя, который присутствует в

стехиометрическом или не стехиометрическом количестве. Подходящие растворители включают в себя без ограничения воду, метанол, этанол, *n*-пропанол, изопропанол и уксусную кислоту. В соответствии с определенными вариантами осуществления растворитель является фармацевтически приемлемым. В соответствии с одним вариантом осуществления комплекс или скопление находится в кристаллической форме. В соответствии с другим вариантом осуществления комплекс или скопление находится в некристаллической форме. Если растворителем является вода, сольват представляет собой гидрат. Примеры гидратов включают в себя без ограничения гемигидрат, моногидрат, дигидрат, тригидрат, тетрагидрат и пентагидрат.

[0088] Термины «устойчивый», «рецидивирующий» или «рефрактерный» относятся к раку, который имеет сниженную восприимчивость к лечению, например, точку, в которой рак не реагирует на предпринимаемые формы лечения. Рак может быть устойчивым в начале лечения или может стать устойчивым во время лечения. Термин «рефрактерный» может относиться к раку, лечение которого (например, химиотерапевтические препараты, биологические средства и/или лучевая терапия) оказалось неэффективным. Рефрактерная раковая опухоль может уменьшаться в размерах, но не до такой степени, когда лечение будет признано эффективным. Однако обычно опухоль остается того же размера, что и до лечения (стабильное заболевание), или растет (прогрессирующее заболевание).

[0089] Термины «восприимчивость» к лечению или «ответ» на него и другие формы этого термина, как используется в настоящем документе, относятся к реакции субъекта на лечение препаратом, например, ингибитором PI3K, отдельно или в комбинации, например, монотерапию или комбинированную терапию. Восприимчивость к терапии, например, лечению ингибитором PI3K отдельно или в комбинации, можно оценить путем сравнения реакции субъекта на терапию с использованием одного или более клинических критериев, таких как IWCLL 2008 (для CLL), описанных, например, в Hallek, M. et al. (2008) Blood 111 (12): 5446-5456; классификацию Lugano, описанную, например, в работе Cheson, B.D. et al. Journal of Clinical Oncology, 32(27): 3059–3067; и т.п. Предусмотрены дополнительные классификации восприимчивости. Эти критерии представляют собой совокупность опубликованных правил, которые определяют, когда состояние онкологических больных улучшается («отвечают»), остается неизменным («стабильные») или ухудшается («прогрессирование») во время лечения.

[0090] Например, субъект, имеющий CLL, может быть определен как находящийся в полной ремиссии (CR) или частичной ремиссии (PR). Например, в соответствии с IWCLL 2008, субъект считается находящимся в CR, если выполняются по меньшей мере все следующие критерии, оцененные после завершения терапии: (i) лимфоциты

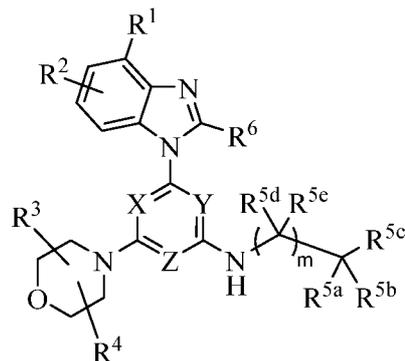
периферической крови (оцениваемые по крови и другим показателям) ниже $4 \times 10^9/\text{л}$ (4000 мкл); (ii) отсутствие гепатомегалии или спленомегалии при физикальном обследовании; (iii) отсутствие конституциональных симптомов; и (iv) показатели крови (например, нейтрофилы, тромбоциты, гемоглобин) выше значений, изложенных в Hallek, M. et al. Частичную ремиссию (PR) для CLL определяют в соответствии с IWCLL 2008 как включающую одно из следующего: (i) снижение количества лимфоцитов крови на 50% или более от значения до терапии; (ii) уменьшение лимфаденопатии, как обнаруживают с помощью изображения СТ или пальпации; или (iii) уменьшение увеличения селезенки или печени от значения до лечения на 50% или более, как обнаруживают с помощью изображения СТ или пальпации; и показатели крови (например, нейтрофилы, тромбоциты, гемоглобин) в соответствии со значениями, изложенными в Hallek, M. et al. В соответствии с другими вариантами осуществления у субъекта, имеющего CLL, определяют прогрессирующее заболевание (PD) или стабильное заболевание (SD). Например, в соответствии с IWCLL 2008, субъект считается больным PD во время или после терапии, если выполняется по меньшей мере один из следующих критериев: (i) прогрессирование лимфаденопатии; (ii) увеличение увеличения селезенки или печени от значения до лечения на 50% или более или появление de novo гепатомегалии или спленомегалии; (iii) повышенные количества лимфоцитов крови на 50% или более, при этом имеются по меньшей мере 5000 В-лимфоцитов на микролитр; (iv) переход к более агрессивной гистологии (например, синдром Рихтера); или (v) возникновение цитопении (нейтропении, анемии или тромбоцитопении), связанной с CLL. Стабильное заболевание (SD) для CLL определяют в соответствии с IWCLL 2008 в отношении пациента, который не достиг CR или PR и который не проявлял прогрессирующего заболевания.

[0091] Например, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект с CLL отвечает на лечение ингибитором PI3K, отдельно или в комбинации, если по меньшей мере один из критериев прогрессирования заболевания в соответствии с IWCLL замедлен или ослаблен, например, на приблизительно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более. В другом примере субъект отвечает на лечение ингибитором PI3K, отдельно или в комбинации, если у субъекта испытывает увеличение ожидаемой продолжительности жизни, например, на приблизительно 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50% или более сверх прогнозируемой продолжительности жизни, если препарат не вводят. В другом примере субъект отвечает на лечение ингибитором PI3K, отдельно или в комбинации, если субъект имеет одно или более из: повышенной выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости или увеличения времени до прогрессирования (TTP), например, как описано в Hallek, M. et al.

Ингибиторы P13K

[0092] Некоторые варианты осуществления, предусмотренные в настоящем документе, описывают фармацевтические композиции или способы применения фармацевтических композиций, содержащих ингибитор P13K, описанный в настоящем документе, в комбинации с ингибитором CDK. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор P13K представляет собой ингибитор P13Kδ.

[0093] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор P13K характеризуется структурной формулой (I):



(I)

или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство;

где:

X, Y и Z каждый независимо представляет собой N или CR^X, при условии, что по меньшей мере два из X, Y и Z представляют собой атомы азота; где R^X представляет собой водород или C₁₋₆ алкил;

R¹ и R² каждый независимо представляет собой (a) водород, циано, галоген или нитро; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} или -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}; где каждый из R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} и R^{1d} независимо представляет собой (i) водород; (ii) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил;

R³ и R⁴ каждый независимо представляет собой водород или C₁₋₆ алкил; или R³ и R⁴

связаны вместе с образованием связи, C₁₋₆ алкилена, C₁₋₆ гетероалкилена, C₂₋₆ алкенилена или C₂₋₆ гетероалкенилена;

R^{5a} представляет собой (а) водород или галоген; (б) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (с) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

R^{5b} представляет собой (а) галоген; (б) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (с) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

R^{5c} представляет собой $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -(C₆₋₁₄ арил) или $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -гетероарил;

R^{5d} и R^{5e} каждый независимо представляет собой (а) водород или галоген; (б) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (с) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

R^{5f} и R^{5g} каждый независимо представляет собой (а) водород или галоген; (б) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (с) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; или (д) если один вариант R^{5f} и один вариант R^{5g} присоединены к тому же атому углерода, R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₁₀ циклоалкил или гетероциклил;

R^6 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, $-S-C_{1-6}$ алкил, $-S(O)-C_{1-6}$ алкил или $-SO_2-C_{1-6}$ алкил;

m представляет собой 0 или 1; и

n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

при этом каждый алкил, алкилен, гетероалкилен, алкенил, алкенилен, гетероалкенилен, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероцикллил в R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^X , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} и R^{5g} необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q , где каждый заместитель Q независимо выбран из (a) оксо, циано, галогена и нитро; (b) C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-14} арила, C_{7-15} аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$ и $-S(O)_2NR^bR^c$, где каждый из R^a , R^b , R^c и R^d независимо представляет собой (i) водород; (ii) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероцикллил, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; или (iii) R^b и R^c вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикллил, который дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

где каждый Q^a независимо выбран из группы, состоящей из (a) оксо, циано, галогена и нитро; (b) C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-14} арила, C_{7-15} аралкила, гетероарила и гетероциклила; и (c) $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^fR^g$, $-C(NR^e)NR^fR^g$, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)NR^fR^g$, $-OC(=NR^e)NR^fR^g$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^fR^g$, $-OS(O)_2NR^fR^g$, $-NR^fR^g$, $-NR^eC(O)R^h$, $-NR^eC(O)OR^h$, $-NR^eC(O)NR^fR^g$, $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)R^h$, $-NR^eS(O)_2R^h$, $-NR^eS(O)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^fR^g$ и $-S(O)_2NR^fR^g$; где каждый из R^e , R^f , R^g и R^h независимо представляет собой (i) водород; (ii) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероцикллил; или (iii) R^f и R^g вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикллил;

где два заместителя Q , которые смежные друг с другом, необязательно образуют C_{3-10} циклоалкенил, C_{6-14} арил, гетероарил или гетероцикллил, каждый необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a .

[0094] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение структурной формулы (I) не представляет собой 4-(2-(дифторметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)-6-морфолино-*N*-(2-фенил-2-(пирролидин-1-ил)этил)-1,3,5-триазин-2-амин или 6-(2-(дифторметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)-*N*-(1-(4-((*R*)-3-(метоксиметил)морфолино)фенил)этил)-2-морфолинопиримидин-4-амин.

[0095] В соответствии с одним вариантом осуществления соединения формулы (I) X, Y и Z каждый независимо представляет собой N или CR^X, при условии, что по меньшей мере два из X, Y и Z представляют собой атомы азота; где R^X представляет собой водород или C₁₋₆ алкил. В соответствии с другим вариантом осуществления соединения формулы (I) X, Y и Z представляют собой N. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{5b} представляет собой (a) галоген; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил или гетероарил; или (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} или -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}.

[0096] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляет собой (a) галоген; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} или -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}.

[0097] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{5a} и R^{5b} каждый представляет собой метил, необязательно замещенный одним или более атомами галогена.

[0098] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{5f} и R^{5g} каждый представляет собой водород.

[0099] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединений структурной формулы (I):

X, Y и Z каждый представляет собой N;

R¹ и R² каждый представляет собой водород;

R³ и R⁴ каждый представляет собой водород;

R^{5a} представляет собой C₁₋₆ алкил;

R^{5b} представляет собой C_{1-6} алкил;

R^{5c} представляет собой $-(CH_2)-$ фенил, где R^{5c} необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q;

R^{5d} и R^{5e} каждый представляет собой водород;

R^6 представляет собой CHF_2 ; и

m представляет собой 0;

при этом каждый алкил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q, где каждый заместитель Q независимо выбран из C_{6-14} арила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , где гетероарил содержит от 5 до 10 кольцевых атомов и один или более гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, и гетероциклил содержит от 3 до 15 кольцевых атомов и один или более гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N;

где каждый Q^a независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилсульфонила и $-OR^e$, где R^e представляет собой водород или C_{1-6} алкил.

[0100] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединений структурной формулы (I):

X, Y и Z каждый представляет собой N;

R^1 и R^2 каждый представляет собой водород;

R^3 и R^4 каждый представляет собой водород;

R^{5a} и R^{5b} каждый представляет собой метил, необязательно замещенный одним или более атомами галогена;

R^{5c} представляет собой $-(CH_2)-$ фенил, где R^{5c} необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q;

R^{5d} и R^{5e} каждый представляет собой водород;

R^6 представляет собой CHF_2 ; и

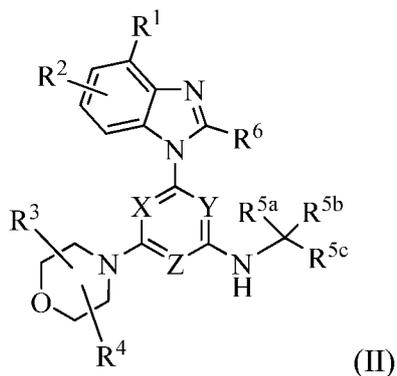
m представляет собой 0;

при этом каждый алкил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q, где каждый заместитель Q независимо выбран из C_{6-14} арила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , где гетероарил содержит от 5 до 10 кольцевых атомов и один или более гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, и гетероциклил содержит от 3 до 15 кольцевых атомов и один или более гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N;

где каждый Q^a независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила,

C₁₋₆ алкилсульфила и –OR^c, где R^c представляет собой водород или C₁₋₆ алкил.

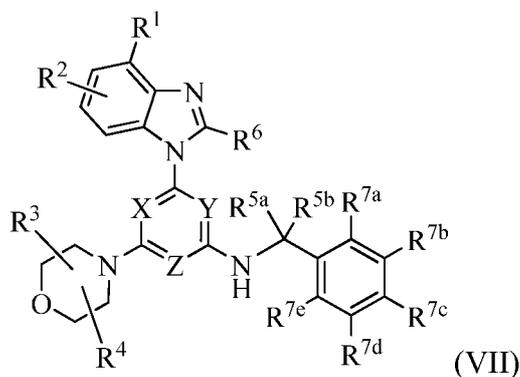
[0101] В настоящем изобретении представлено соединение формулы (II):



или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{5c} представляет собой C₆₋₁₄ арил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{5c} представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{5c} представляет собой нафтил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{5c} представляет собой –(CR^{5f}R^{5g})_n–(C₆₋₁₄ арил), где арил необязательно замещен одним или более заместителями Q. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{5c} представляет собой –(CH₂)–фенил, где фенил необязательно замещен одним или более заместителями Q. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{5c} представляет собой –(CH₂)–нафтил, где нафтил необязательно замещен одним или более заместителями Q. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{5c} представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{5c} представляет собой моноциклический гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{5c} представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{5c} представляет собой бициклический гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{5c} представляет собой –(CR^{5f}R^{5g})_n–гетероарил, где гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями Q. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{5c} представляет собой –(CR^{5f}R^{5g})_n–(моноциклический гетероарил), где гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями Q. R^{5c} представляет собой –

$(CR^{5f}R^{5g})_n$ -(5- или 6-членный гетероарил), где гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями Q. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{5c} представляет собой $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -(бициклический гетероарил), где гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями Q.

[0102] Также в настоящем изобретении представлено соединение формулы (VII):

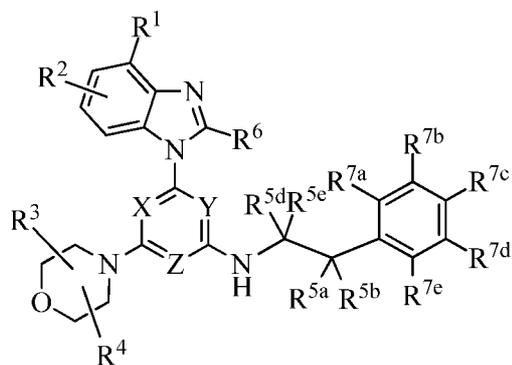


или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство,

где:

R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} каждый независимо представляет собой (a) водород, циано, галоген или нитро; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями Q; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; или два из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , которые являются смежными друг с другом, образуют C_{3-10} циклоалкенил, C_{6-14} арил, гетероарил или гетероцикл, каждый необязательно замещен одним или более заместителями Q.

[0103] Также в настоящем изобретении представлено соединение формулы (IX):



Формула (IX)

или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство, где:

R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} каждый независимо представляет собой (a) водород, циано, галоген или нитро; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; или (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$ или $-S(O)_2NR^bR^c$; или два из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , которые являются смежными друг с другом, образуют C_{3-10} циклоалкенил, C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a .

[0104] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{7a} представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q или $-OR^{1a}$.

[0105] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{7a} представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{7a} представляет собой (a) циано, галоген или нитро; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями Q ; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1aS(O)R^{1d}}$, $-NR^{1aS(O)_2R^{1d}}$, $-NR^{1aS(O)NR^{1b}R^{1c}}$, $-NR^{1aS(O)_2NR^{1b}R^{1c}}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{7a} представляет собой (i) галоген;

(ii) C₁₋₆ алкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями Q; или (iii) –OR^{1a} или –NR^{1b}R^{1c}.

[0106] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{7b} представляет собой водород, галоген, C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q или –OR^{1a}. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{7b} представляет собой водород.

[0107] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{7c} представляет собой водород, галоген, C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q или –OR^{1a}. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{7c} представляет собой водород, галоген или –OR^{1a}. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{7c} представляет собой хлор. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{7c} представляет собой –O-C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q.

[0108] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{7d} представляет собой водород, галоген, C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q или –OR^{1a}. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{7d} представляет собой водород.

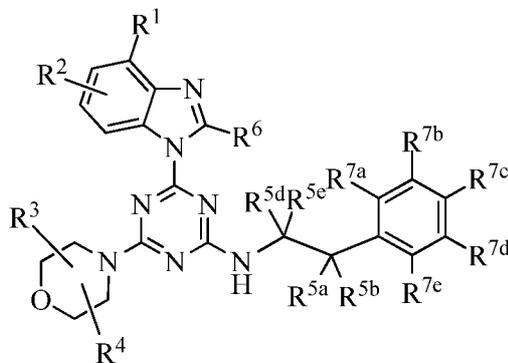
[0109] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{7e} представляет собой водород, галоген, C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q или –OR^{1a}. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{7e} представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления два из R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} и R^{7e}, которые являются смежными друг с другом, образуют C₃₋₁₀ циклоалкенил, C₆₋₁₄ арил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещен одним или более заместителями Q. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{7a} и R^{7b} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₆₋₁₄ арил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q.

[0110] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{5a} представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{5a} представляет собой C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{5a} представляет собой водород, метил или этил.

[0111] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{5b} представляет собой C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{5b} представляет собой метил, этил

или пропил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{5b} представляет собой $-C(O)OR^{1a}$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{5b} представляет собой $-C(O)O-C_{1-6}$ алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{5b} представляет собой $-C(O)OCH_3$.

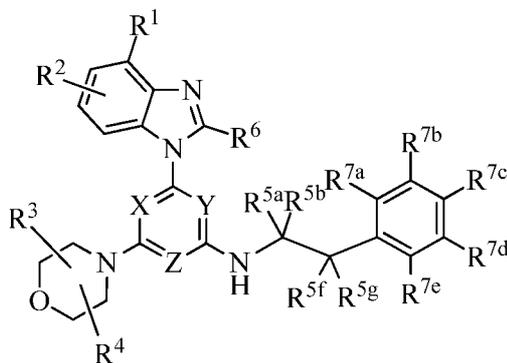
[0112] Также в настоящем изобретении представлено соединение формулы (X):



Формула (X)

или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство.

[0113] В настоящем изобретении представлено соединение формулы (XI):



Формула (XI)

или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство, где:

R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} каждый независимо представляет собой (a) водород, циано, галоген или нитро; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; или (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$ или $-S(O)_2NR^bR^c$; или два из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , которые являются смежными друг с другом,

образуют C₃₋₁₀ циклоалкенил, C₆₋₁₄ арил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a.

[0114] В соответствии с определенными вариантами осуществления R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляет собой (a) галоген; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} или -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}. В соответствии с определенными вариантами осуществления один из R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} и R^{7e} представляет собой C₆₋₁₄ арил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a; в соответствии с определенными вариантами осуществления один из R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} и R^{7e} представляет собой C₆₋₁₄ арил, например, фенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a; в соответствии с определенными вариантами осуществления один из R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} и R^{7e} представляет собой гетероарил, например, 5-членный или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a; в соответствии с определенными вариантами осуществления один из R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} и R^{7e} представляет собой гетероциклил, например, 5-членный или 6-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a; в соответствии с определенными вариантами осуществления один из R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} и R^{7e} представляет собой фенил, имидазолил, пиразолил, пиридинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a; в соответствии с определенными вариантами осуществления один из R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} и R^{7e} представляет собой фенил, имидазолил, пиразолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещен одним или более заместителями Q^a; в соответствии с определенными вариантами осуществления один из R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} и R^{7e} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, имидазол-1-ил, пиразол-4-ил, 1-метилпиразол-4-ил, 2-метилпиразол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил; и в соответствии с определенными вариантами осуществления один из R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} и R^{7e} представляет собой фенил, 2-

фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-(3-диметиламинопропил)фенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метилфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, 2,4-дифторфенил, 2,6-дифторфенил, 4-фтор-3-метоксифенил, 3-метоксифенил, 4-метоксифенил, 3-морфолин-4-илметилфенил, имидазол-1-ил, пиразол-4-ил, 1-метилпиразол-4-ил, 2-метилпиразол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-фторпиридин-3-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, пирролидин-3-ил, 1-метилпирролидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-этилпиперидин-4-ил, 1-изопропилпиперидин-4-ил, 1-ацетилпиперидин-4-ил, 1-метилсульфонилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил.

[0115] В соответствии с определенными вариантами осуществления R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в соответствии с определенными вариантами осуществления R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, например, фенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в соответствии с определенными вариантами осуществления R^{7a} представляет собой гетероарил, например, 5-членный или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в соответствии с определенными вариантами осуществления R^{7a} представляет собой гетероциклил, например, 5-членный или 6-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в соответствии с определенными вариантами осуществления R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пиразолил, пиридилил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в соответствии с определенными вариантами осуществления R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пиразолил, пиридилил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в соответствии с определенными вариантами осуществления R^{7a} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, имидазол-1-ил, пиразол-4-ил, 1-метилпиразол-4-ил, 2-метилпиразол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил; и в соответствии с определенными вариантами осуществления R^{7a} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-(3-диметиламинопропил)фенил, 2-метоксифенил, 3-

фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метилфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, 2,4-дифторфенил, 2,6-дифторфенил, 4-фтор-3-метоксифенил, 3-метоксифенил, 4-метоксифенил, 3-морфолин-4-илметилфенил, имидазол-1-ил, пиразол-4-ил, 1-метилпиразол-4-ил, 2-метилпиразол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-фторпиридин-3-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, пирролидин-3-ил, 1-метилпирролидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-этилпиперидин-4-ил, 1-изопропилпиперидин-4-ил, 1-ацетилпиперидин-4-ил, 1-метилсульфонилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил.

[0116] В соответствии с определенными вариантами осуществления:

R^1 представляет собой водород или $-OR^{1a}$, где R^{1a} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

R^{5f} и R^{5g} каждый независимо представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q; или R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{1-10} циклоалкил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород; и

X, Y и Z каждый независимо представляет собой N или CR^x , при условии, что по меньшей мере два из X, Y и Z представляют собой N; где R^x представляет собой водород или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a .

[0117] В соответствии с определенными вариантами осуществления:

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или более атомами галогена;

R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляет собой C_{1-6} алкил;

R^{5f} и R^{5g} каждый независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил; или R^{5f} и R^{5g} , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{1-10} циклоалкил;

R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород; и

X, Y и Z каждый независимо представляет собой N или СН.

[0118] В соответствии с определенными вариантами осуществления:

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой дифторметил;

R^{5a} и R^{5b} представляют собой метил;

R^{5f} и R^{5g} представляют собой водород; или R^{5f} и R^{5g} , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил;

R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, моноциклический гетероарил или моноциклический гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород; и

X, Y и Z каждый независимо представляет собой N или СН.

[0119] В соответствии с определенными вариантами осуществления:

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой дифторметил;

R^{5a} и R^{5b} представляют собой метил;

R^{5f} и R^{5g} представляют собой водород; или R^{5f} и R^{5g} , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил;

R^{7a} представляет собой фенил, 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород; и

X, Y и Z каждый независимо представляет собой N или CH.

[0120] В соответствии с определенными вариантами осуществления:

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой дифторметил;

R^{5a} и R^{5b} представляют собой метил;

R^{5f} и R^{5g} представляют собой водород; или R^{5f} и R^{5g} , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил;

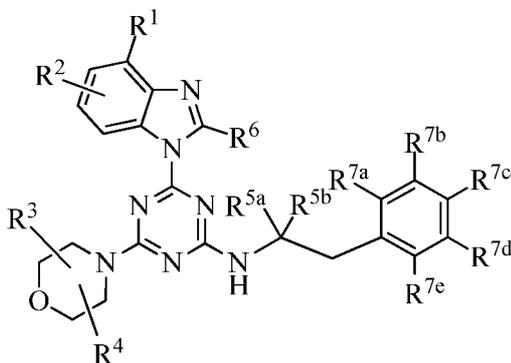
R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пиразолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород; и

X, Y и Z каждый независимо представляет собой N или CH.

[0121] В соответствии с определенными вариантами осуществления R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пиразолил, пиридинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a .

[0122] В настоящем изобретении представлено соединение формулы (XVI):



Формула (XVI)

или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство.

[0123] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{5a} представляет

собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{5a} представляет собой метил.

[0124] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{5b} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{5b} представляет собой метил.

[0125] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{5a} и R^{5b} представляют собой метил.

[0126] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{7a} представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, где алкил, арил, гетероарил и гетероциклил каждый необязательно замещен одним или более заместителями Q. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{7a} представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{7a} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-(3-диметиламинопропил)фенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метилфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, 2,4-дифторфенил, 2,6-дифторфенил, 4-фтор-3-метоксифенил, 3-метоксифенил, 4-метоксифенил или 3-морфолин-4-илметилфенил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{7a} представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{7a} представляет собой моноциклический гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{7a} представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{7a} представляет собой имидазолил, пиразолил, пиридинил или пиримидинил, каждый необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{7a} представляет собой имидазол-1-ил, пиразол-4-ил, 1-метилпиразол-4-ил, 2-метилпиразол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-фторпиридин-3-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, пиримидин-5-ил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{7a} представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{7a} представляет собой моноциклический гетероциклил, необязательно замещенный одним

или более заместителями Q. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{7a} представляет собой 5- или 6-членный гетероцикл, каждый необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{7a} представляет собой пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{7a} представляет собой пирролидин-3-ил, 1-метилпирролидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-этилпиперидин-4-ил, 1-изопропилпиперидин-4-ил, 1-ацетилпиперидин-4-ил, 1-метилсульфонилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил.

[0127] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{7b} представляет собой водород, галоген или C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{7b} представляет собой водород.

[0128] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{7c} представляет собой водород, галоген или C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{7c} представляет собой водород.

[0129] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{7d} представляет собой водород, галоген или C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{7d} представляет собой водород.

[0130] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{7e} представляет собой водород, галоген или C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{7e} представляет собой водород.

[0131] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{7a} представляет собой C₆₋₁₄ арил, гетероарил или гетероцикл, каждый необязательно замещенный одним или более заместителями Q; и R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород.

[0132] В соответствии с одним вариантом осуществления соединения формулы (XVI) один из R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} и R^{7e} представляет собой C₆₋₁₄ арил, гетероарил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a; и R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R^{5a}, R^{5b}, оставшийся из R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} и R^{7e}, X, Y и Z каждый определен в настоящем описании.

[0133] В соответствии с другим вариантом осуществления соединения формулы (XVI) один из R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} и R^{7e} представляет собой C₆₋₁₄ арил, который необязательно

замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}$, оставшийся из $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}$ и R^{7e} , X, Y и Z каждый определен в настоящем описании.

[0134] В соответствии с еще одним вариантом осуществления соединения формулы (XVI) один из $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}$ и R^{7e} представляет собой гетероарил, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}$, оставшийся из $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}$ и R^{7e} , X, Y и Z каждый определен в настоящем описании.

[0135] В соответствии с еще одним вариантом осуществления соединения формулы (XVI) один из $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}$ и R^{7e} представляет собой гетероцикл, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}$, оставшийся из $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}$ и R^{7e} , X, Y и Z каждый определен в настоящем описании.

[0136] В соответствии с еще одним вариантом осуществления соединения формулы (XVI), один из $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}$ и R^{7e} представляет собой 5-членный или 6-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}$, оставшийся из $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}$ и R^{7e} , X, Y и Z каждый определен в настоящем описании.

[0137] В соответствии с еще одним вариантом осуществления соединения формулы (XVI) один из $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}$ и R^{7e} представляет собой фенил, имидазолил, пиразолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}$, оставшийся из $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}$ и R^{7e} , X, Y и Z каждый определен в настоящем описании.

[0138] В соответствии с еще одним вариантом осуществления соединения формулы (XVI) один из $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}$ и R^{7e} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-(3-диметиламинопропил)фенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метилфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, 2,4-дифторфенил, 2,6-дифторфенил, 4-фтор-3-метоксифенил, 3-метоксифенил, 4-метоксифенил, 3-морфолин-4-илметилфенил, имидазол-1-ил, пиразол-4-ил, 1-метилпиразол-4-ил, 2-метилпиразол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-фторпиридин-3-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, пирролидин-3-ил, 1-метилпирролидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-этилпиперидин-4-ил, 1-изопропилпиперидин-4-ил, 1-ацетилпиперидин-4-ил, 1-метилсульфонилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил.

[0139] В соответствии с еще одним вариантом осуществления соединения формулы

(XVI) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, имидазол-1-ил, пиразол-4-ил, 1-метилпиразол-4-ил, 2-метилпиразол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , оставшийся из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X, Y и Z каждый определен в настоящем описании.

[0140] В соответствии с одним вариантом осуществления соединения формулы (XVI) R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y и Z каждый определен в настоящем описании.

[0141] В соответствии с еще одним вариантом осуществления соединения формулы (XVI) R^{7a} представляет собой гетероциклил, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y и Z каждый определен в настоящем описании.

[0142] В соответствии с еще одним вариантом осуществления соединения формулы (XVI) R^{7a} представляет собой 5-членный или 6-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y и Z каждый определен в настоящем описании.

[0143] В соответствии с еще одним вариантом осуществления соединения формулы (XVI) R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пиразолил, пиридилил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y и Z каждый определен в настоящем описании.

[0144] В соответствии с еще одним вариантом осуществления соединения формулы (XVI) R^{7a} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-(3-диметиламинопропил)фенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метилфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, 2,4-дифторфенил, 2,6-дифторфенил, 4-фтор-3-метоксифенил, 3-метоксифенил, 4-метоксифенил, 3-морфолин-4-илметилфенил, имидазол-1-ил, пиразол-4-ил, 1-метилпиразол-4-ил, 2-метилпиразол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-фторпиридин-3-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, пирролидин-3-ил, 1-метилпирролидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-этилпиперидин-4-ил, 1-изопропилпиперидин-4-ил, 1-ацетилпиперидин-4-ил, 1-метилсульфонилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-

1-ил.

[0145] В соответствии с еще одним вариантом осуществления соединения формулы (XVI) R^{7a} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, имидазол-1-ил, пиразол-4-ил, 1-метилпиразол-4-ил, 2-метилпиразол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y и Z каждый определен в настоящем описании.

[0146] В соответствии с одним вариантом осуществления соединения формулы (XVI)

R^1 представляет собой водород или $-OR^{1a}$, где R^{1a} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями Q^a ; и

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород.

[0147] В соответствии с одним вариантом осуществления соединения формулы (XVI):

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или более атомами галогена;

R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляет собой C_{1-6} алкил;

R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород.

[0148] В соответствии с одним вариантом осуществления соединения формулы (XVI):

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой дифторметил;

R^{5a} и R^{5b} представляют собой метил;

R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пиразолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

и

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород.

[0149] В соответствии с одним вариантом осуществления соединения формулы (XVI) R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляет собой (a) галоген; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} определены в другом месте настоящего описания.

[0150] В соответствии с одним вариантом осуществления любой из формул, представленных в настоящем описании:

R^1 представляет собой водород или $-OR^{1a}$, где R^{1a} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, каждый из

которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород; и

X , Y и Z каждый независимо представляет собой N или CR^x , при условии, что по меньшей мере два из X , Y и Z представляют собой N ; где R^x представляет собой водород или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a .

[0151] В соответствии с одним вариантом осуществления любой из формул, представленных в настоящем описании:

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или более атомами галогена;

R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород; и

X , Y и Z каждый независимо представляет собой N или CH .

[0152] В соответствии с одним вариантом осуществления любой из формул, представленных в настоящем описании:

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой дифторметил;

R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, моноциклический гетероарил или моноциклический гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород; и

X , Y и Z каждый независимо представляет собой N или CH .

[0153] В соответствии с одним вариантом осуществления любой из формул, представленных в настоящем описании:

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;
 R^3 и R^4 представляют собой водород;
 R^6 представляет собой дифторметил;
 R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;
 R^{7a} представляет собой фенил, 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;
 R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород; и
 X , Y и Z каждый независимо представляет собой N или СН.

[0154] В соответствии с одним вариантом осуществления любой из формул, представленных в настоящем описании:

R^1 представляет собой водород или метокси;
 R^2 представляет собой водород;
 R^3 и R^4 представляют собой водород;
 R^6 представляет собой дифторметил;
 R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;
 R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пиразолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;
 R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород; и
 X , Y и Z каждый независимо представляет собой N или СН.

[0155] В соответствии с одним вариантом осуществления любой из формул, представленных в настоящем описании:

R^1 представляет собой водород или метокси;
 R^2 представляет собой водород;
 R^3 и R^4 представляют собой водород;
 R^6 представляет собой дифторметил;
 R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;
 R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пиразолил, пиридинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;
 R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород; и
 X , Y и Z каждый независимо представляет собой N или СН.

[0156] В соответствии с одним вариантом осуществления любой из формул, представленных в настоящем описании, R^1 представляет собой водород. В соответствии с

одним вариантом осуществления любой из формул, представленных в настоящем описании, R^1 представляет собой $-OR^{1a}$. В соответствии с одним вариантом осуществления любой из формул, представленных в настоящем описании, R^1 представляет собой $-O-C_{1-6}$ алкил. В соответствии с одним вариантом осуществления любой из формул, представленных в настоящем описании, R^1 представляет собой метокси.

[0157] В соответствии с одним вариантом осуществления любой из формул, представленных в настоящем описании, R^2 представляет собой водород. В соответствии с одним вариантом осуществления любой из формул, представленных в настоящем описании, R^2 представляет собой $-NR^{1b}R^{1c}$. В соответствии с одним вариантом осуществления любой из формул, представленных в настоящем описании, R^2 представляет собой амино.

[0158] В соответствии с одним вариантом осуществления любой из формул, представленных в настоящем описании, R^3 представляет собой водород.

[0159] В соответствии с одним вариантом осуществления любой из формул, представленных в настоящем описании, R^4 представляет собой водород.

[0160] В соответствии с одним вариантом осуществления любой из формул, представленных в настоящем описании, R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q.

[0161] В соответствии с одним вариантом осуществления любой из формул, представленных в настоящем описании, R^6 представляет собой метил, фторметил, дифторметил или трифторметил. В соответствии с одним вариантом осуществления любой из формул, представленных в настоящем описании, R^6 представляет собой дифторметил.

[0162] Группы или переменные, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g}, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, m, n, X, Y$ и Z в представленных в настоящем описании формулах, например, формулах (I), (II), (VII), (IX), (X), (XI), (XVI), далее определены в описанных в настоящем изобретении вариантах осуществления. Все комбинации представленных в настоящем описании вариантов осуществления для таких групп и/или переменных находятся в пределах объема настоящего раскрытия.

[0163] В соответствии с определенными вариантами осуществления m представляет собой 0. В соответствии с определенными вариантами осуществления m представляет собой 1.

[0164] В соответствии с определенными вариантами осуществления n представляет собой 0. В соответствии с определенными вариантами осуществления n представляет собой 1. В соответствии с определенными вариантами осуществления n представляет собой 2. В соответствии с определенными вариантами осуществления n представляет собой 3. В

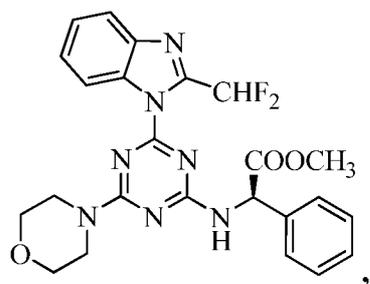
представляют собой N. В соответствии с определенными вариантами осуществления X и Y представляют собой N и Z представляет собой СН. В соответствии с определенными вариантами осуществления X и Z представляют собой N и Y представляет собой СН. В соответствии с определенными вариантами осуществления Y и Z представляют собой N и X представляет собой СН.

[0171] В соответствии с определенными вариантами осуществления представленное в настоящем описании соединение не представляет собой 4-(2-(дифторметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)-6-морфолино-*N*-(2-фенил-2-(пирролидин-1-ил)этил)-1,3,5-триазин-2-амин. В соответствии с определенными вариантами осуществления представленное в настоящем описании соединение не представляет собой 6-(2-(дифторметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)-*N*-(1-(4-((*R*)-3-(метоксиметил)морфолино)фенил)этил)-2-морфолинопиримидин-4-амин.

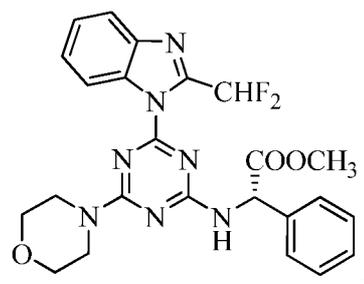
[0172] В соответствии с определенными вариантами осуществления, где X, Y и Z представляют собой N и R^{5a} представляет собой водород, R^{5b} не представляет собой гетероцикл. В соответствии с определенными вариантами осуществления, если X, Y и Z представляют собой N и R^{5a} представляет собой водород, R^{5b} не представляет собой 5-членный гетероцикл. В соответствии с определенными вариантами осуществления, если X, Y и Z представляют собой N и R^{5a} представляет собой водород, R^{5b} не представляет собой пирролидинил. В соответствии с определенными вариантами осуществления, если X, Y и Z представляют собой N и R^{5a} представляет собой водород, R^{5b} не представляет собой пирролидин-1-ил.

[0173] В соответствии с определенными вариантами осуществления, если X и Z представляют собой N, Y представляет собой СН и R^{5a} представляет собой водород, R^{5b} представляет собой морфолинозамещенный фенил. В соответствии с определенными вариантами осуществления, если X и Z представляют собой N, Y представляет собой СН и R^{5a} представляет собой водород, R^{5b} не представляет собой 4-((*R*)-3-(метоксиметил)морфолино)фенил.

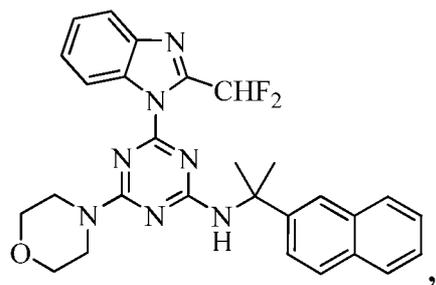
[0174] В соответствии с одним вариантом осуществления в настоящем описании представленное соединение, выбранное из:



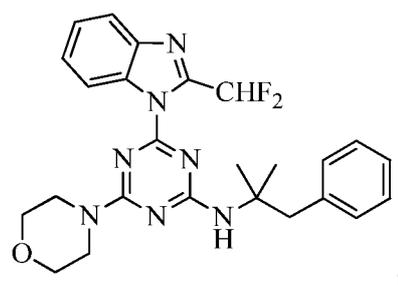
A11



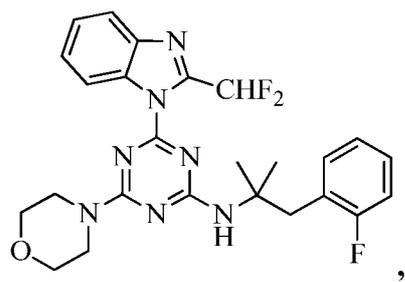
A12



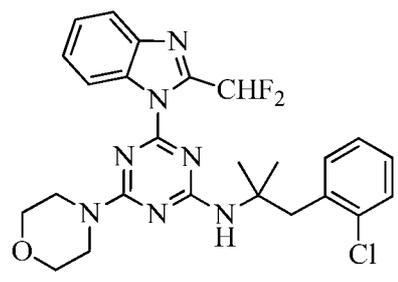
A13



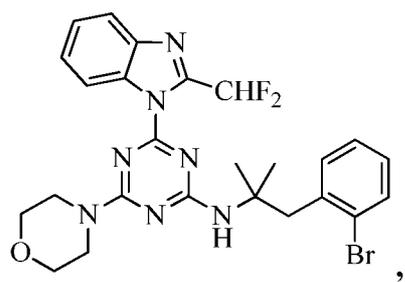
A14



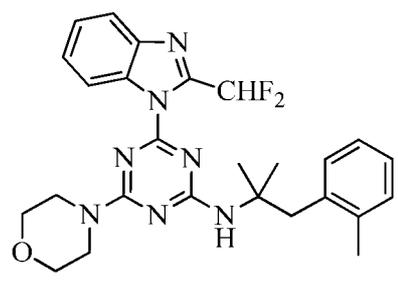
A15



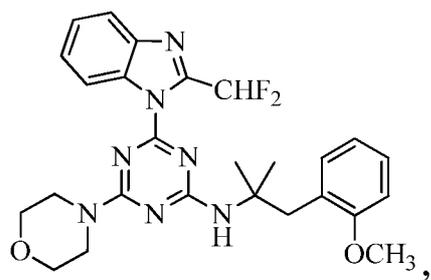
A16



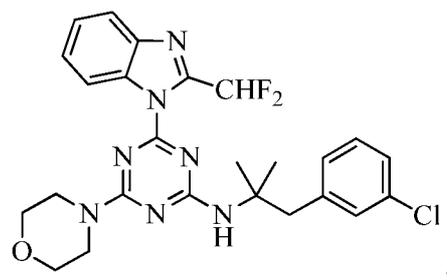
A17



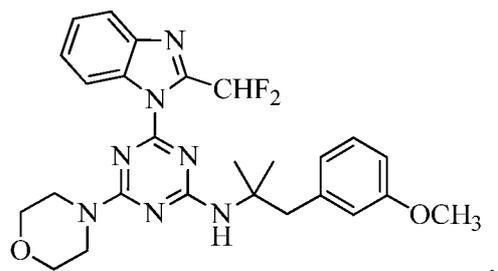
A18



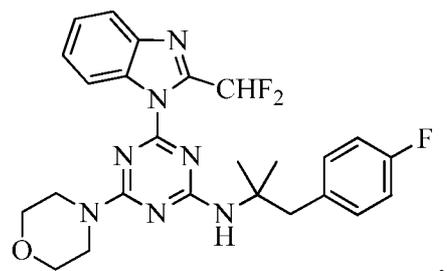
A19



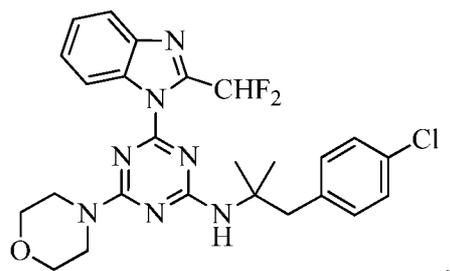
A20



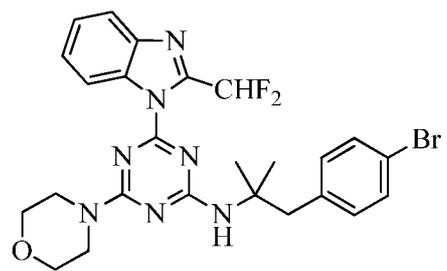
A21



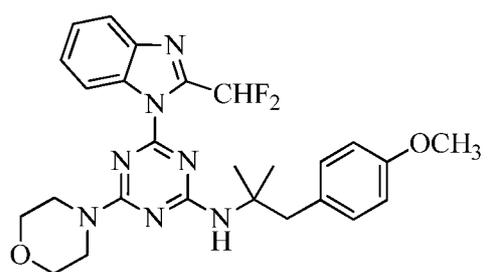
A22



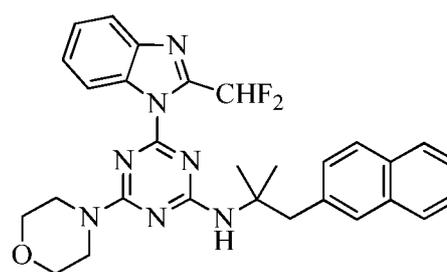
A23



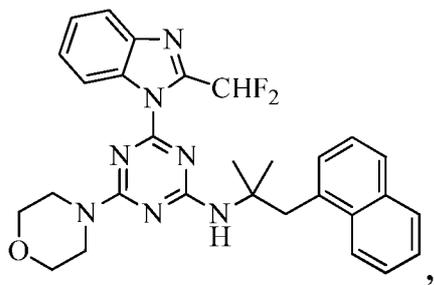
A24



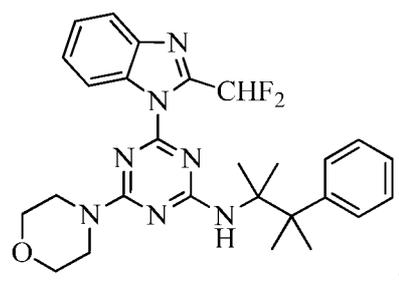
A25



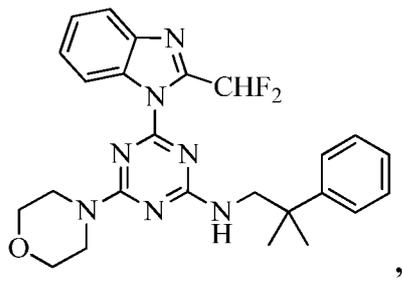
A26



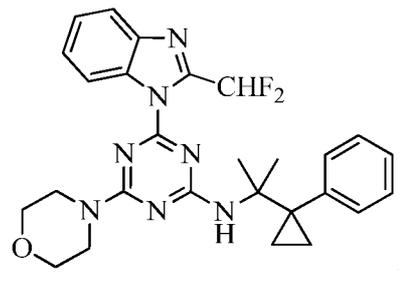
A27



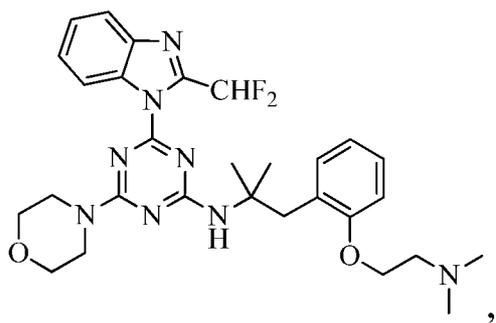
A28



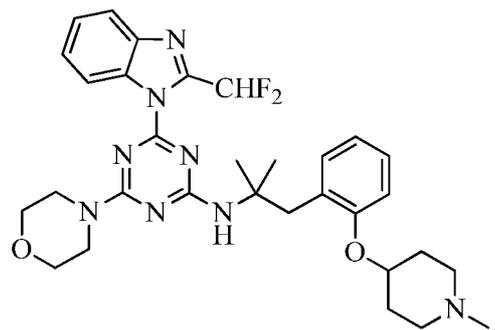
A29



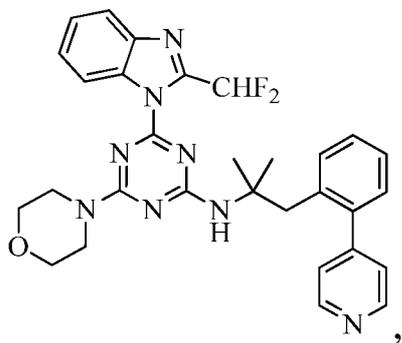
A30



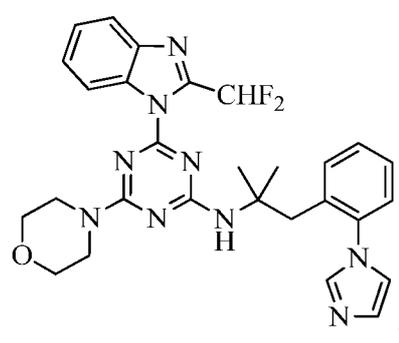
A31



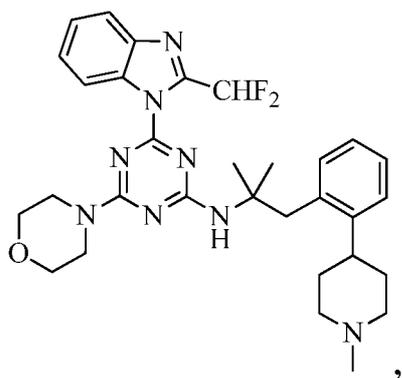
A32



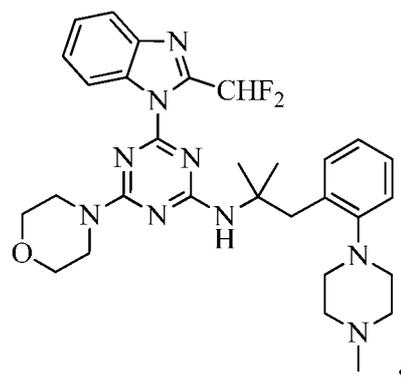
A33



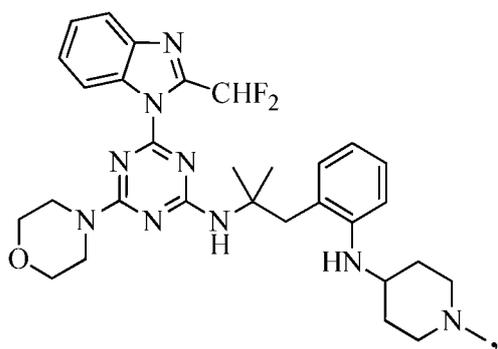
A34



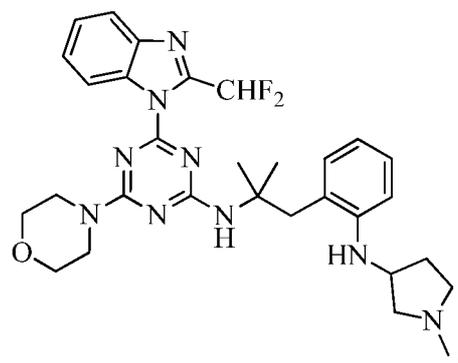
A35



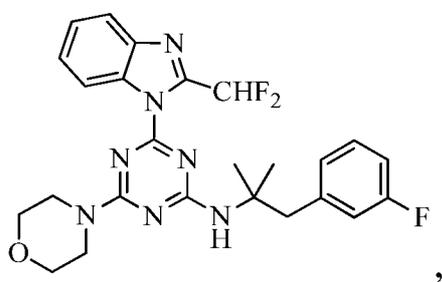
A36



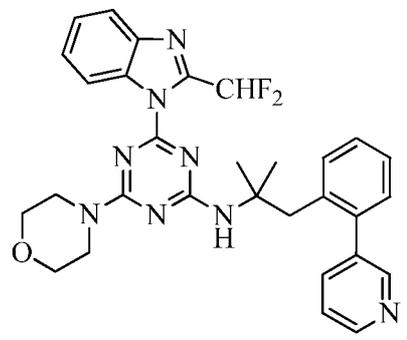
A37



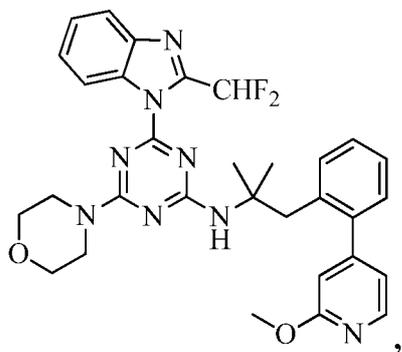
A38



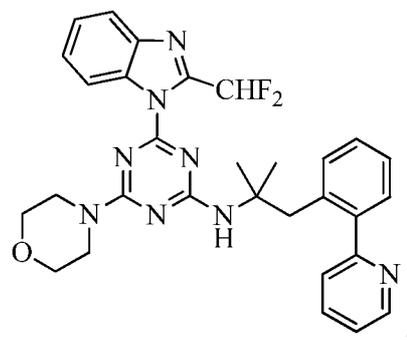
A39



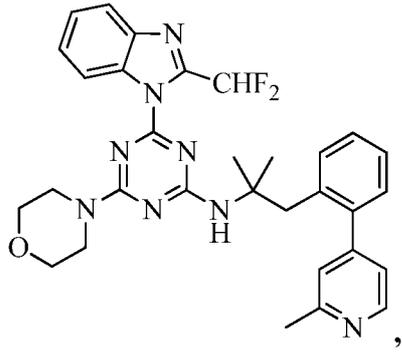
A40



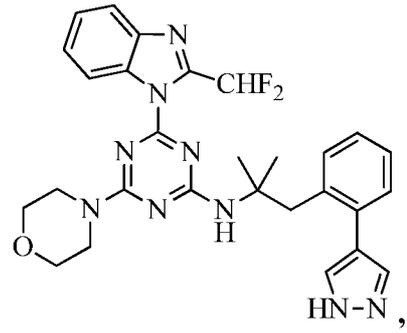
A41



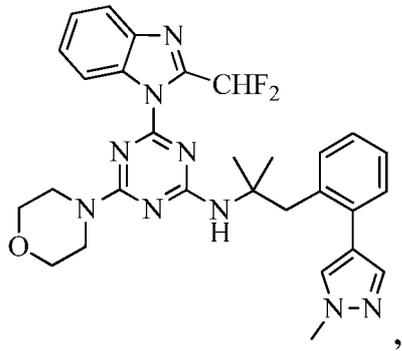
A42



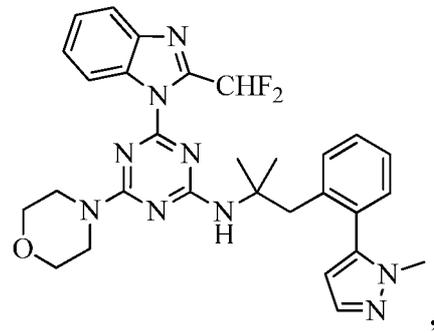
A43



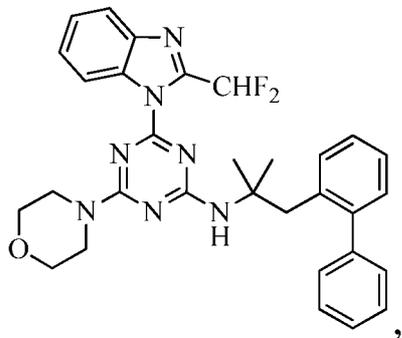
A44



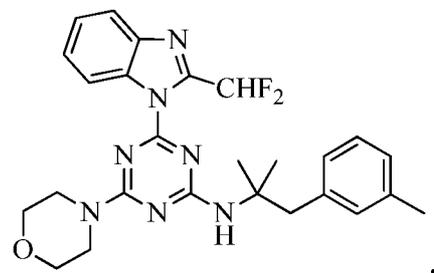
A45



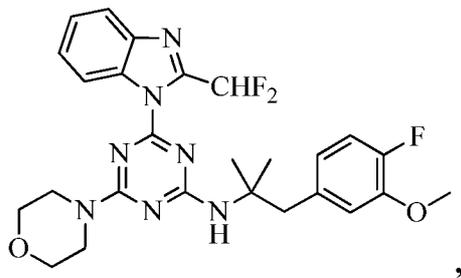
A46



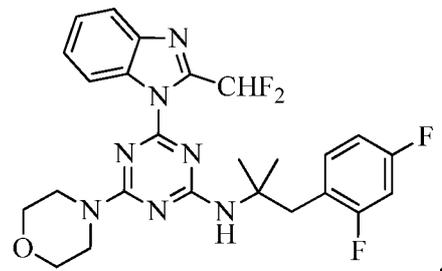
A47



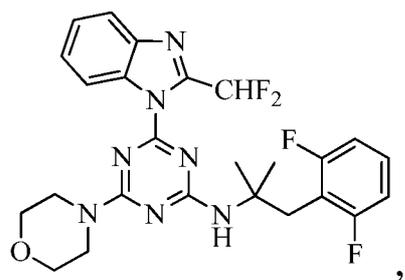
A49



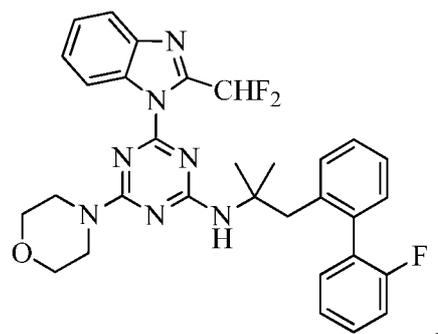
A50



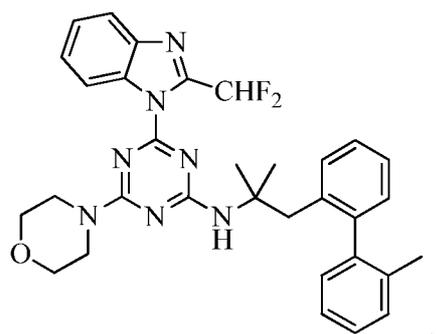
A51



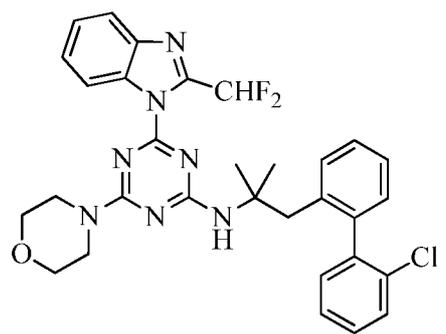
A52



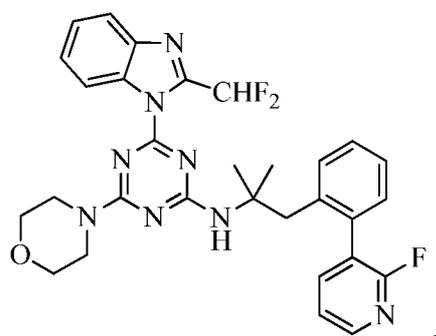
A59



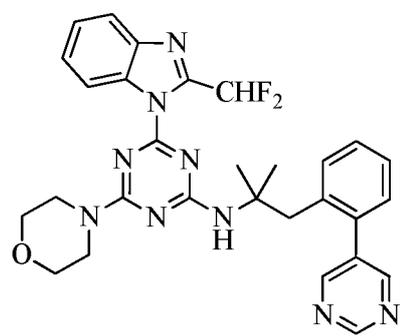
A60



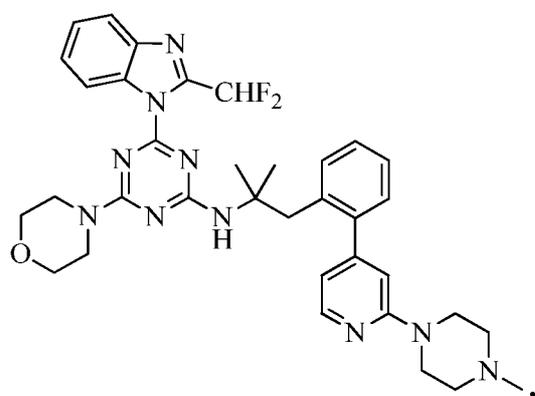
A61



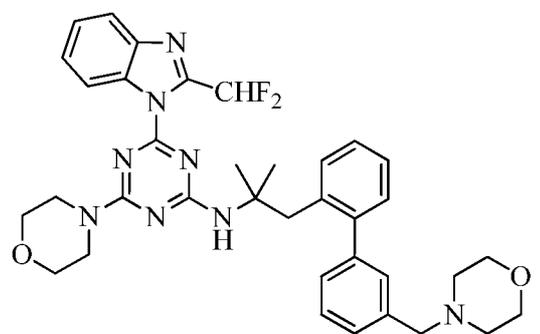
A62



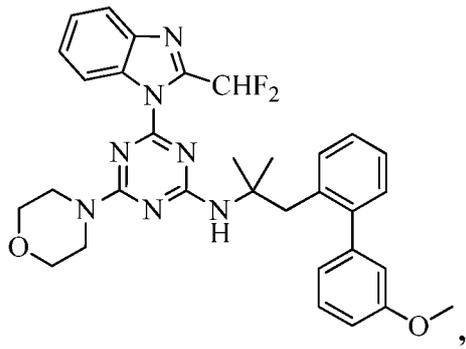
A63



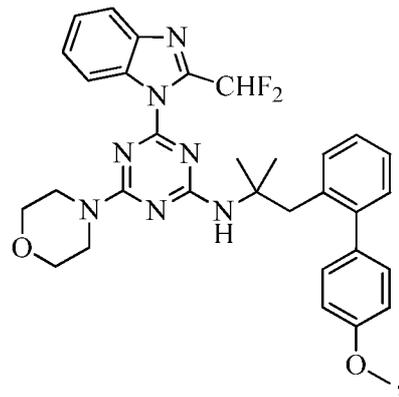
A64



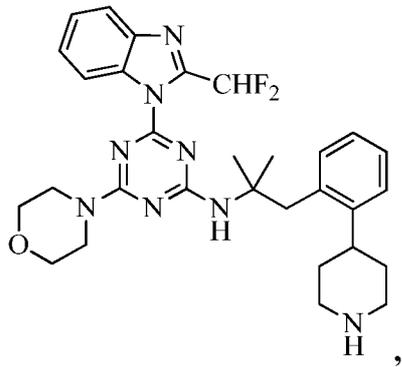
A65



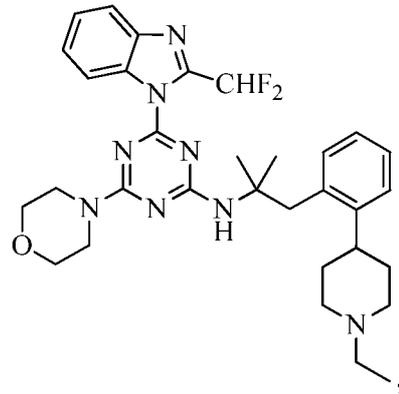
A66



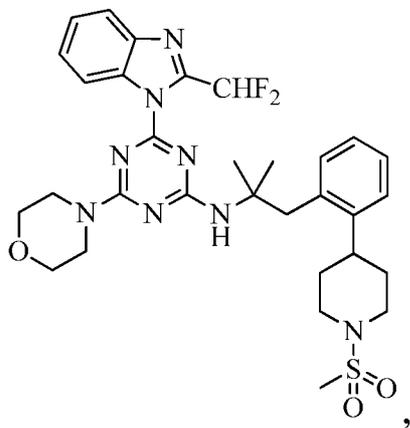
A67



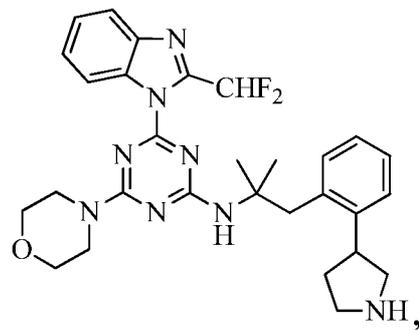
A68



A70



A73



A74

соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор РІЗК представляет собой соединение А63, его изотопные варианты, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты или пролекарства. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор РІЗК представляет собой соединение А64, его изотопные варианты, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты или пролекарства. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор РІЗК представляет собой соединение А65, его изотопные варианты, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты или пролекарства. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор РІЗК представляет собой соединение А66, его изотопные варианты, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты или пролекарства. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор РІЗК представляет собой соединение А67, его изотопные варианты, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты или пролекарства.

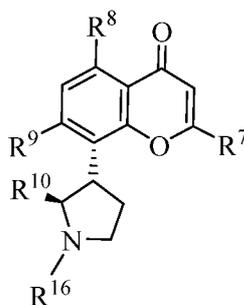
[0176] Синтез соединений любой из формул, предусмотренных в настоящем документе, например, формул (I), (II), (VII), (IX), (X), (XI), (XVI), описан в патенте США № 9056852 В2, который включен для такого раскрытия посредством ссылки.

Ингибиторы CDK

[0177] Некоторые варианты осуществления, предусмотренные в настоящем документе, описывают фармацевтические композиции или способы применения фармацевтических композиций, содержащих ингибитор РІЗК, описанный в настоящем документе, в комбинации с ингибитором CDK.

[0178] Любой подходящий ингибитор CDK можно применять в комбинации с ингибитором РІЗК, описанным в настоящем документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор CDK представляет собой воруциклиб или его фармацевтически приемлемые соли.

[0179] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор CDK представляет собой соединение формулы (II):



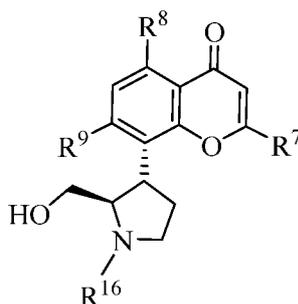
Формула (II),

или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или

изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. R^7 представляет собой фенил, гетероцикл или гетероарил, где фенил, гетероцикл или гетероарил в R^7 каждый необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, нитро, циано, C_1 - C_4 -алкила, фторметила, дифторметила, трифторметила, C_1 - C_4 -алкокси, гидроксила, карбоксила, C_1 - C_4 -алкоксикарбонила, C_1 - C_4 -алкиленгидроксила, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, циклоалкила, $-NR^{11}R^{12}$ и $-SR^{13}$. R^8 и R^9 каждый независимо представляет собой галоген, гидроксил или $-OR^{15}$. R^{10} представляет собой C_1 - C_4 -алкиленгидроксил. R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой водород, C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкоксикарбонил, C_1 - C_4 -алкилкарбонил или арил; или R^{11} и R^{12} вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать пяти- или шестичленное кольцо, которое может необязательно содержать дополнительный гетероатом. R^{13} представляет собой водород, C_1 - C_4 -алкил, арил или $-SR^{14}$. R^{14} представляет собой C_1 - C_4 -алкил или арил. R^{15} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_{10} -алкил, C_1 - C_4 -алканоил; замещенный или незамещенный ароил. R^{16} представляет собой водород или C_1 - C_4 -алкил.

[0180] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^7 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, нитро, циано, C_1 - C_4 -алкила, фторметила, дифторметила, трифторметила, C_1 - C_4 -алкокси, гидроксила, карбоксила, C_1 - C_4 -алкоксикарбонила, C_1 - C_4 -алкиленгидроксила, $-C(O)NH_2$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, циклоалкил, $-NR^{11}R^{12}$ и $-SR^{13}$; или R^{11} и R^{12} вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать пяти- или шестичленное кольцо, которое может необязательно содержать дополнительный гетероатом; R^{13} представляет собой водород, C_1 - C_4 -алкил, арил или $-SR^{14}$; и R^{14} представляет собой C_1 - C_4 -алкил или арил; R^8 и R^9 независимо представляют собой гидроксил или $-OR^{15}$; где R^{15} является одинаковым или отличается для R^8 и R^9 и представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_{10} -алкил, C_1 - C_4 -алканоил, замещенный или незамещенный ароил; и R^{16} представляет собой C_1 - C_4 -алкил.

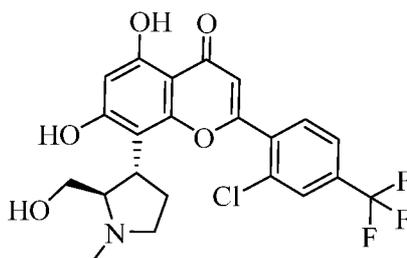
[0181] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (XA):



Формула (XA)

или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. R^8 и R^9 каждый независимо представляет собой галоген, гидроксил или $-OR^{15}$. R^{15} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_{10} -алкил, C_1 - C_4 -алканоил, замещенный или незамещенный ароил. R^{16} представляет собой водород или C_1 - C_4 -алкил.

[0182] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (II) представляет собой соединение I:



Соединение I

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

Способы применения

[0183] В соответствии с определенными вариантами осуществления в настоящем документе предусмотрены способы лечения или предупреждения заболевания, включающие введение эффективного количества соединения формулы (I) или его изотопного варианта или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства и эффективного количества ингибитора CDK. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор CDK представляет собой воруциклиб или его фармацевтически приемлемые соли.

[0184] В соответствии с определенными вариантами осуществления в настоящем описании представлены способы для лечения или предупреждения заболевания, при этом способы предусматривают введение эффективного количества: соединения формулы (I) или его изотопного варианта или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства и соединения формулы (II) или его изотопного варианта или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства субъекту, нуждающемуся в этом. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A35 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с

некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A67 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (II) представляет собой соединение XVII или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

[0185] В соответствии с одним вариантом осуществления в настоящем описании представлены способы для лечения или предупреждения пролиферативного заболевания, при этом способы предусматривают введение соединения формулы (I) или его изотопного варианта или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства и эффективного количества ингибитора CDK субъекту, нуждающемуся в этом. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK представляет собой воруциклиб или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

[0186] В соответствии с определенными вариантами осуществления в настоящем описании представлены способы для лечения или предупреждения пролиферативного заболевания, при этом способы предусматривают введение эффективного количества: соединения формулы (I) или его изотопного варианта или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства и соединения формулы (II) или его изотопного варианта или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства субъекту, нуждающемуся в этом. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A35 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A36 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A68 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A70 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A37 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A38 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с

некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A41 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A42 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A43 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A44 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A62 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A63 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A64 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A65 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A66 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A67 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (II) представляет собой соединение XVII или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

[0187] В соответствии с одним вариантом осуществления в настоящем описании представлены способы для лечения или предупреждения рака, при этом способы предусматривают введение соединения формулы (I) или его изотопного варианта или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства и эффективного количества ингибитора CDK субъекту, нуждающемуся в этом. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK представляет собой воруциклиб или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или

пролекарство.

[0188] В соответствии с одним вариантом осуществления в настоящем описании представлены способы для лечения или предупреждения рака, при этом способы предусматривают введение эффективного количества: соединения формулы (I) или его изотопного варианта или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства и соединения формулы (II) или его изотопного варианта или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства субъекту, нуждающемуся в этом. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A35. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A36. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A68. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A70. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A37. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A38. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A41. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A42. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A43. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A44. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A62. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A63. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A64. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A65. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A66. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A67.

[0189] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (II) представляет собой соединение I или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

[0190] В соответствии с определенными вариантами осуществления

пролиферативное заболевание или рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль или злокачественное новообразование.

[0191] В соответствии с определенными вариантами осуществления пролиферативное заболевание или рак представляет собой рак молочной железы, кожи, предстательной железы, шейки матки, матки, яичника, яичек, мочевого пузыря, легких, печени, гортани, полости рта, толстой кишки и желудочно-кишечного тракта (например, пищевода, желудка, поджелудочной железы), головного мозга, щитовидной железы, крови и лимфатической системы.

[0192] В соответствии с определенными вариантами осуществления различные виды рака, подлежащие лечению с помощью способов, предусмотренных в настоящем документе, включают без ограничения (1) лейкозы, включая без ограничения острый лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острые миелоцитарные лейкозы, такие как миелобластный, промиелоцитарный, миеломоноцитарный, моноцитарный, эритролейкозный лейкозы и миелодиспластический синдром или их симптом (такой как анемия, тромбоцитопения, нейтропения, бицитопения или панцитопения), рефрактерную анемию (RA), RA с кольцевидными сидеробластами (RARS), RA с избыточными бластами (RAEB), RAEB в трансформации (RAEB-T), прелейкоз и хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), (2) хронические лейкозы, включая без ограничения хронический риниелоцитарный (гранулоцитарный) лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз и волосатоклеточный лейкоз; (3) истинную полицитемию; (4) лимфомы, включая без ограничения фолликулярную лимфому (FL), лимфому Ходжкина и неходжкинскую лимфому; (5) множественные миеломы, включая без ограничения тлеющую множественную миелому, несекреторную миелому, остеосклеротическую миелому, лейкоз плазматических клеток, солитарную плазмоцитому и экстрамедуллярную плазмоцитому; (6) макроглобулинемию Вальденстрема; (7) моноклональную гаммопатию неясного генеза; (8) доброкачественную моноклональную гаммопатию; (9) болезнь тяжелых цепей; (10) саркомы костей и соединительной ткани, включая без ограничения саркому костей, остеосаркому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную гигантоклеточную опухоль, фибросаркому костей, хордому, периостальную саркому, саркомы мягких тканей, ангиосаркому (гемангиосаркому), фибросаркому, саркому Капоши, лейомиосаркому, липосаркому, лимфангиосаркому, различные виды метастатического рака, неврилеммому, рабдомиосаркому и синовиальную саркому; (11) опухоли головного мозга, включая без ограничения глиому, астроцитому, глиому ствола головного мозга, эпендимому, алигодендроглиому, неглиальную опухоль, неврилеммому слухового нерва, краниофарингиому, медуллобластому, менингиому, пинеоцитому, пинеобластому и

первичную лимфому головного мозга; (12) рак молочной железы, включая без ограничения аденокарциному, лобулярную (мелкоклеточную) карциному, внутрисекторную карциному, медуллярный рак молочной железы, муцинозный рак молочной железы, каналцевый рак молочной железы, папиллярный рак молочной железы, первичный рак, болезнь Педжета и отечно-инфильтративный рак молочной железы; (13) рак надпочечников, включая без ограничения феохромоцитому и адренокортикальную карциному; (14) рак щитовидной железы, включая без ограничения папиллярный или фолликулярный рак щитовидной железы, медуллярный рак щитовидной железы и анапластический рак щитовидной железы; (15) рак поджелудочной железы, включая без ограничения инсулиному, гастриному, глюкагоному, випому, опухоль, секретирующую соматостатин, и карциноидную опухоль или опухоль островковых клеток; (16) рак гипофиза, включая без ограничения болезнь Кушинга, пролактин-секретирующую опухоль, акромегалию и несхарный диабет; (17) рак глаза, включая без ограничения меланому глаза, такую как меланому радужной оболочки, меланому хориоидеи и меланому ресничного тела, и ретинобластому; (18) рак влагалища, включая без ограничения плоскоклеточную карциному, аденокарциному и меланому; (19) рак вульвы, включая без ограничения плоскоклеточный рак, меланому, аденокарциному, базальноклеточную карциному, саркому и болезнь Педжета; (20) различные виды рака шейки матки, включая без ограничения плоскоклеточную карциному и аденокарциному; (21) рак матки, включая без ограничения карциному эндометрия и саркому матки; (22) рак яичников, включая без ограничения эпителиальную карциному яичников, пограничную опухоль, эмбрионально-клеточную опухоль и стромальную опухоль; (23) рак пищевода, включая без ограничения плоскоклеточный рак, аденокарциному, аденокистозную карциному, мукоэпидермоидную карциному, аденосквамозную карциному, саркому, меланому, плазмоцитому, веррукозную карциному и овсяноклеточную (мелкоклеточную) карциному; (24) рак желудка, включая без ограничения аденокарциному, грибковую (полиповидную), язвенную, поверхностную, диффузно распространяющуюся, злокачественную лимфому, липосаркому, фибросаркому и карциносаркому; (25) рак толстой кишки; (26) рак прямой кишки; (27) рак печени, включая без ограничения гепатоцеллюлярную карциному и гепатобластому; (28) рак желчного пузыря, включая без ограничения аденокарциному; (29) холангиокарциномы, включая без ограничения папиллярные, узловые и диффузные; (30) рак легких, включая без ограничения немелкоклеточный рак легких, плоскоклеточный рак (эпидермоидный рак), аденокарциному, крупноклеточный рак и мелкоклеточный рак легких; (31) рак яичек, включая без ограничения эмбрионально-клеточную опухоль, семиному, анапластическую, классическую (типичную), сперматоцитарную, несеминного типа, эмбриональную

карциному, тератомную карциному и хориокарциному (опухоль желточного мешка); (32) рак предстательной железы, включая без ограничения аденокарциному, лейомиосаркому и рабдомиосаркому; (33) рак полового члена; (34) рак ротовой полости, включая без ограничения плоскоклеточную карциному; (35) базально-клеточный рак; (36) рак слюнных желез, включая без ограничения аденокарциному, мукоэпидермоидную карциному и аденокистозную карциному; (37) рак глотки, включая без ограничения плоскоклеточный рак и бородавчатый рак; (38) рак кожи, включая без ограничения базально-клеточную карциному, плоскоклеточную карциному и меланому, поверхностно распространяющуюся меланому, узловую меланому, злокачественную меланому лентиго и акральную лентигозную меланому; (39) рак почек, включая без ограничения почечно-клеточный рак, аденокарциному, гипернефрому, фибросаркому и переходно-клеточный рак (почечной лоханки и/или мочеточника); (40) опухоль Вильмса; (41) рак мочевого пузыря, включая без ограничения переходно-клеточную карциному, плоскоклеточный рак, аденокарциному и карциносаркому; и другие виды рака, включая без ограничения миксосаркому, остеогенную саркому, эндотелиосаркому, лимфангио-эндотелиосаркому, мезотелиому, синовиому, гемангиобластому, эпителиальную карциному, цистаденокарциному, бронхогенную карциному, карциному потовых желез, карциному сальных желез, папиллярную карциному и папиллярные аденокарциномы (см. Fishman *et al.*, 1985, *Medicine*, 2d Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia and Murphy *et al.*, 1997, *Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery*, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of America).

[0193] В соответствии с определенными вариантами осуществления в настоящем документе предусмотрены способы лечения гематологического злокачественного новообразования у пациента с помощью комбинации эффективного количества соединения формулы (I) или его изотопного варианта или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства и эффективного количества ингибитора CDK. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK представляет собой воруциклиб или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

[0194] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем документе предусмотрены способы лечения гематологического злокачественного новообразования у субъекта, нуждающегося в этом, с помощью комбинации эффективного количества соединения формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства и соединения формулы (II) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или

пролекарства. В соответствии с определенными вариантами осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лейкоз, лимфому, миелому, неходжкинскую лимфому, лимфому Ходжкина, злокачественное новообразование Т-клеток или злокачественное новообразование В-клеток. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз, фолликулярную лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому или неходжкинскую лимфому. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз или неходжкинскую лимфому. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз. В соответствии с другими вариантами осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой неходжкинскую лимфому. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой фолликулярную лимфому. В соответствии с другими вариантами осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A35 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A36 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A68 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A70 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A37 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A38 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A41 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват,

гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A42 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A43 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A44 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A62 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A63 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A64 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A65 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A66 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A67 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (II) представляет собой соединение I или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

[0195] В соответствии с определенными вариантами осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой злокачественное новообразование Т-клеток. В соответствии с определенными вариантами осуществления злокачественные новообразования Т-клеток включают периферическую Т-клеточную лимфому, не указанную иным образом (PTCL-NOS), анапластическую крупноклеточную лимфому, ангиоиммунобластную лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых (ATLL), лимфома бластных НК-клеток, Т-клеточную лимфому энтеропатического типа, гематоспленальную гамма-дельта-Т-клеточную лимфому, лимфобластную лимфому, назальные НК/Т-клеточные лимфомы или Т-клеточные

лимфомы, связанные с лечением.

[0196] В соответствии с определенными вариантами осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой злокачественное новообразование В-клеток. В соответствии с определенными вариантами осуществления злокачественные новообразования В-клеток включают острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), хронический миелогенный лейкоз (CML), острый моноцитарный лейкоз (AMoL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический лимфоцитарный лейкоз с высоким риском (CLL), малую лимфоцитарную лимфому (SLL), малую лимфоцитарную лимфому (SLL) с высоким риском, фолликулярную лимфому (FL), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), лимфому из клеток мантии (MCL), макроглобулинемию Вальденстрема, множественную миелому, В-клеточную лимфому экстранодальной маргинальной зоны, В-клеточную лимфому узловой маргинальной зоны, лимфому Беркитта, отличную от лимфомы Беркитта высокодифференцированную В-клеточную лимфому, В-клеточную первичную медиастинальную лимфому (PMBL), иммунобластную крупноклеточную лимфому, В-лимфобластную лимфому из клеток-предшественников, пролимфоцитарный лейкоз В-клеток, лимфоплазмоцитарную лимфому, лимфому маргинальной зоны селезенки, плазмноклеточную миелому, плазмоцитому, медиастинальную (тимусную) крупноклеточную В-клеточную лимфому, внутрисосудистую крупноклеточную В-клеточную лимфому, первичную выпотную лимфому или лимфоматоидный гранулематоз. В соответствии с определенными вариантами осуществления злокачественное новообразование В-клеток представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL). В соответствии с определенными вариантами осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL). В соответствии с определенными вариантами осуществления DLBCL представляет собой активированную DLBCL (ABC-DLBCL), DLBCL клеток, подобных В-клеткам зародышевого центра (GBC-DLBCL), двухударную DLBCL (DH-DLBCL) или трехударную DLBCL (TH -DLBCL). В соответствии с определенными вариантами осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой рецидивирующую/рефрактерную диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (r/r DLBCL).

[0197] В соответствии с определенными вариантами осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой рецидивирующее или рефрактерное гематологическое злокачественное новообразование. В соответствии с определенными вариантами осуществления рецидивирующее или рефрактерное

гематологическое злокачественное новообразование представляет собой рецидивирующее или рефрактерное злокачественное новообразование Т-клеток. В соответствии с определенными вариантами осуществления рецидивирующее или рефрактерное гематологическое злокачественное новообразование представляет собой рецидивирующее или рефрактерное В-клеточное злокачественное новообразование.

[0198] Некоторые варианты осуществления, предусмотренные в настоящем документе, описывают способ лечения или предупреждения пролиферативного заболевания или нарушения, включающий введение ингибитора PI3K в комбинации с ингибитором CDK. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления комбинированная терапия ингибитором PI3K, описанным в настоящем документе (например, соединением формулы (I)), и ингибитором CDK (например, соединением формулы (II) или воруциклибом или его изотопным вариантом; или фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом или пролекарством) обеспечивает синергетический эффект. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления комбинированная терапия ингибитором PI3K, описанным в настоящем документе (например, соединением формулы (I)), и ингибитором CDK (например, соединением формулы (II) или воруциклибом или его изотопным вариантом; или фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом или пролекарством) обеспечивает синергетический противоопухолевую или противораковую активность. В соответствии с определенными вариантами осуществления комбинированная терапия, описанная в настоящем документе, позволяет применять более низкие дозы ингибитора PI3K и/или ингибитора CDK. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления комбинированная терапия, описанная в настоящем документе, обеспечивает более редкое введение субъекту ингибитора PI3K и/или ингибитора CDK. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления комбинированная терапия, описанная в настоящем документе, снижает токсичность, ассоциированную с введением ингибитора PI3K и/или ингибитора CDK субъекту, без снижения эффективности при предупреждении, контроле, лечении или облегчении рака, такого как хронический лимфоцитарный лейкоз. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления синергетический эффект, наблюдаемый при комбинированной терапии, описанной в настоящем документе, приводит к повышению эффективности препаратов при предупреждении, контроле, лечении или облегчении рака, такого как хронический лимфоцитарный лейкоз.

[0199] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления комбинированная терапия, описанная в настоящем документе, предупреждает или ослабляет неблагоприятные или нежелательные побочные эффекты, ассоциированные с применением

ингибитора P3K и/или ингибитора CDK. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления комбинированная терапия, описанная в настоящем документе, предупреждает, ослабляет или сводит к минимуму инфекции, нейтропению, диарею, пневмонию, анемию, тромбоцитопению, тошноту, рвоту, отек конечностей или их комбинацию у пациентов, получающих комбинированную терапию. В соответствии с определенными вариантами осуществления комбинированная терапия, описанная в настоящем документе, предупреждает, ослабляет или сводит к минимуму частоту инфицирования. В соответствии с определенными вариантами осуществления комбинированная терапия, описанная в настоящем документе, предупреждает, ослабляет или сводит к минимуму частоту нейтропении. В соответствии с определенными вариантами осуществления комбинированная терапия, описанная в настоящем документе, предупреждает, ослабляет или сводит к минимуму частоту диареи. В соответствии с определенными вариантами осуществления комбинированная терапия, описанная в настоящем документе, предупреждает, ослабляет или сводит к минимуму частоту пневмонии. В соответствии с определенными вариантами осуществления комбинированная терапия, описанная в настоящем документе, предупреждает, ослабляет или сводит к минимуму частоту анемии. В соответствии с определенными вариантами осуществления комбинированная терапия, описанная в настоящем документе, предупреждает, ослабляет или сводит к минимуму частоту тромбоцитопении. В соответствии с определенными вариантами осуществления комбинированная терапия, описанная в настоящем документе, предупреждает, ослабляет или сводит к минимуму частоту тошноты. В соответствии с определенными вариантами осуществления комбинированная терапия, описанная в настоящем документе, предупреждает, ослабляет или сводит к минимуму частоту рвоты. В соответствии с определенными вариантами осуществления комбинированная терапия, описанная в настоящем документе, предупреждает, ослабляет или сводит к минимуму частоту отека конечностей.

[0200] В зависимости от нарушения, заболевания или состояния, подлежащих лечению, и состояния субъекта, соединения или фармацевтические композиции, предусмотренные в настоящем документе, можно вводить с помощью пероральных, парентеральных (например, внутримышечной, внутривенной, внутривенной, ICV, внутривенной инъекции или инфузии, подкожной инъекции или импланта), ингаляционных, назальных, вагинальных, ректальных, сублингвальных или топических (например, трансдермальных или местных путей введения и они могут быть составлены, отдельно или вместе, в подходящей единице дозирования с фармацевтически приемлемыми наполнителями, носителями, вспомогательными веществами и основами, подходящими для

каждого пути введения, как описано в других разделах в настоящем документе.

Дозы и режимы введения

[0201] В зависимости от нарушения, заболевания или состояния, подлежащих лечению, и состояния субъекта, соединения или фармацевтические композиции, предусмотренные в настоящем документе, можно вводить с помощью пероральных, парентеральных (например, внутримышечной, внутривенной, ICV, внутривенной инъекции или инфузии, подкожной инъекции или импланта), ингаляционных, назальных, вагинальных, ректальных, сублингвальных или топических (например, трансдермальных или местных путей введения и они могут быть составлены, отдельно или вместе, в подходящей единице дозирования с фармацевтически приемлемыми наполнителями, носителями, вспомогательными веществами и основами, подходящими для каждого пути введения, как описано в других разделах в настоящем документе.

[0202] В соответствии с определенными вариантами осуществления способы, предусмотренные в настоящем документе, включают введение пациенту соединения формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства и ингибитора CDK одновременно или последовательно с помощью одного и того же или разных путей введения.

[0203] Пригодность конкретного пути введения, применяемого для конкретного активного средства, будет зависеть от самого активного средства (например, можно ли его вводить перорально без разложения до попадания в кровоток) и заболевания, подлежащего лечению.

[0204] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и ингибитор CDK вводят одновременно, по сути в одно и то же время, или последовательно. Если введение происходит последовательно, ингибитор CDK можно вводить до или после введения соединения формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор CDK вводят перед введением соединения формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор CDK вводят одновременно с введением соединения формулы (I), его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор CDK вводят после введения соединения формулы (I), его

изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

[0205] Соединение формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и ингибитор CDK необязательно вводить с помощью одной и той же основы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор CDK и соединение формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в различных основах. Ингибитор CDK можно вводить один или более раз, и количество введений каждого компонента комбинации может быть одинаковым или различным. Кроме того, соединение формулы (I) или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и ингибитор CDK необязательно вводить в один и тот же участок.

[0206] В некоторых случаях способы, описанные в настоящем документе, дополнительно включают введение субъекту или пациенту, нуждающимся в этом, ингибитора PI3K в комбинации с ингибитором CDK в нескольких циклах, повторяемых по регулярному графику, с периодами отдыха между каждым циклом. Например, в некоторых случаях лечение проводят в течение одной недели с последующими тремя неделями отдыха, что представляет собой один цикл лечения.

[0207] В некоторых случаях цикл включает введение ингибитора PI3K одновременно с введением ингибитора CDK. В некоторых случаях ингибитор PI3K и ингибитор CDK вводят в течение приблизительно 1 дня, приблизительно 2 дней, приблизительно 3 дней, приблизительно 4 дней, приблизительно 5 дней, приблизительно 6 дней, приблизительно 7 дней, приблизительно 8 дней, приблизительно 9 дней, приблизительно 10 дней, приблизительно 11 дней, приблизительно 12 дней, приблизительно 13 дней, приблизительно 14 дней, приблизительно 15 дней, приблизительно 16 дней, приблизительно 17 дней, приблизительно 18 дней, приблизительно 19 дней, приблизительно 20 дней, приблизительно 21 дня, приблизительно 22 дней, приблизительно 23 дней, приблизительно 24 дней, приблизительно 25 дней, приблизительно 26 дней, приблизительно 27 дней или приблизительно 28 дней.

[0208] В некоторых случаях цикл включает сначала введение ингибитора PI3K, а затем введение ингибитора CDK. В некоторых случаях ингибитор PI3K вводят в течение приблизительно 1 дня, приблизительно 2 дней, приблизительно 3 дней, приблизительно 4 дней, приблизительно 5 дней, приблизительно 6 дней, приблизительно 7 дней, приблизительно 8 дней, приблизительно 9 дней, приблизительно 10 дней, приблизительно 11 дней, приблизительно 12 дней, приблизительно 13 дней или приблизительно 14 дней, с

некоторых случаях ингибитор PI3K вводят в течение приблизительно 1 дня, приблизительно 2 дней, приблизительно 3 дней, приблизительно 4 дней, приблизительно 5 дней, приблизительно 6 дней, приблизительно 7 дней, приблизительно 8 дней, приблизительно 9 дней, приблизительно 10 дней, приблизительно 11 дней, приблизительно 12 дней, приблизительно 13 дней, приблизительно 14 дней, приблизительно 15 дней, приблизительно 16 дней, приблизительно 17 дней, приблизительно 18 дней, приблизительно 19 дней, приблизительно 20 дней, приблизительно 21 дня, приблизительно 22 дней, приблизительно 23 дней, приблизительно 24 дней, приблизительно 25 дней, приблизительно 26 дней, приблизительно 27 дней или приблизительно 28 дней.

[0211] В некоторых случаях цикл включает введение только ингибитора CDK. В некоторых случаях ингибитор CDK вводят в течение приблизительно 1 дня, приблизительно 2 дней, приблизительно 3 дней, приблизительно 4 дней, приблизительно 5 дней, приблизительно 6 дней, приблизительно 7 дней, приблизительно 8 дней, приблизительно 9 дней, приблизительно 10 дней, приблизительно 11 дней, приблизительно 12 дней, приблизительно 13 дней, приблизительно 14 дней, приблизительно 15 дней, приблизительно 16 дней, приблизительно 17 дней, приблизительно 18 дней, приблизительно 19 дней, приблизительно 20 дней, приблизительно 21 дня, приблизительно 22 дней, приблизительно 23 дней, приблизительно 24 дней, приблизительно 25 дней, приблизительно 26 дней, приблизительно 27 дней или приблизительно 28 дней.

[0212] В некоторых случаях способ многоциклового химиотерапии включает введение второго цикла в течение приблизительно 60 дней или приблизительно 3 месяцев. В некоторых случаях способ многоциклового химиотерапии включает введение второго цикла в течение 50 дней. В другом случае второй цикл назначают в течение 45, 40, 35, 30, 25, 21, 20, 15, 14, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 дня с момента первого цикла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления любые дополнительные циклы проводят в течение 50 дней с момента предыдущего цикла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления любые дополнительные циклы проводят в течение 10 дней с момента предыдущего цикла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления любые дополнительные циклы проводят в течение 9 дней с момента предыдущего цикла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления любые дополнительные циклы проводят в течение 8 дней с момента предыдущего цикла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления любые дополнительные циклы проводят в течение 7 дней с момента предыдущего цикла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления любые дополнительные циклы проводят в течение 6 дней с момента предыдущего цикла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления любые дополнительные циклы

проводят в течение 5 дней с момента предыдущего цикла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления любые дополнительные циклы проводят в течение 4 дней с момента предыдущего цикла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления любые дополнительные циклы проводят в течение 3 дней с момента предыдущего цикла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления любые дополнительные циклы проводят в течение 2 дней с момента предыдущего цикла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления любые дополнительные циклы проводят в течение 1 дня с момента предыдущего цикла. В соответствии с другим вариантом осуществления дополнительный цикл назначают в течение 45, 40, 35, 30, 25, 21, 20, 15, 14, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 дня с момента предыдущего цикла.

[0213] Продолжительность цикла лечения зависит от проводимого лечения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления продолжительность цикла лечения составляет от двух до шести недель. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления продолжительность цикла лечения составляет от двух до четырех недель. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления продолжительность цикла лечения составляет 28 дней. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления продолжительность цикла лечения составляет 56 дней. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления цикл лечения длится одну, две, три или четыре недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления цикл лечения длится четыре недели. Количество лечебных доз, запланированных в пределах каждого цикла, также варьируется в зависимости от вводимых лекарственных препаратов.

[0214] В определенных случаях соединение формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту в течение 28-дневного цикла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту в течение по меньшей мере одного 28-дневного цикла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) или энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту в течение по меньшей мере двух 28-дневных циклов. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) или энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту ежедневно в течение 28-дневного непрерывного графика до тех пор, пока не произойдет прогрессирование заболевания или

возникнет непереносимая токсичность.

[0215] В соответствии с определенными вариантами осуществления соединение формулы (I) или энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту в течение периода до приблизительно 7 дней. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дни, в течение которых вводят соединение формулы (I) или энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство, являются прерывистыми. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления введение субъекту соединения формулы (I) или энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства осуществляют в течение приблизительно 7 последовательных дней в 28-дневном цикле.

[0216] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ включает прерывистый график введения (IS), включающий введение субъекту соединения формулы (I) или энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в день в течение 7 последовательных дней, а затем 21 день без лечения в 28-дневном цикле. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения формулы (I) или энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту в течение по меньшей мере одного 28-дневного цикла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов, предусмотренных в настоящем документе, соединение формулы (I) или энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту в течение по меньшей мере трех 28-дневных циклов, при этом: первые два 28-дневных цикла включают непрерывный ежедневный график введения (CS), включающий введение рассматриваемого соединения формулы (I) или энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или их изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство один раз в день в течение двух 28-дневных циклов; и третий 28-дневный цикл включает прерывистый график введения (IS), включающий введение субъекту соединения формулы (I) или энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в день в

течение первых 7 последовательных дней 28-дневного цикла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов, предусмотренных в настоящем документе, соединение формулы (I) или энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту в течение по меньшей мере трех циклов, при этом: первые два цикла включают непрерывный ежедневный график введения (CS), включающий введение рассматриваемого соединения формулы (I) или энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или их изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство один раз в день в течение двух циклов; и последующий (последующие) цикл (циклы) включает (включают) прерывистый график введения (IS), включающий введение субъекту соединения формулы (I) или энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в день в течение только первых 7 последовательных дней в каждом последовательном цикле.

[0217] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления IS предупреждает или ослабляет неблагоприятные или нежелательные побочные эффекты, ассоциированные с применением ингибитора Р13К, такие как энтероколит (проявляющийся диареей), кожная токсичность, гепатотоксичность (проявляющаяся повышением уровня трансаминаз), легочная токсичность (проявляющаяся неинфекционным пневмонитом) и инфекции. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления IS предупреждает или ослабляет энтероколит, сыпь, трансаминит или их комбинации.

[0218] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов, предусмотренных в настоящем документе, соединение формулы (I) или энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту по прерывистому графику введения (IS) до тех пор, пока не произойдет прогрессирование заболевания.

[0219] В соответствии с некоторыми или дополнительными вариантами осуществления способов, предусмотренных в настоящем документе, соединение формулы (I) или энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту ежедневно по непрерывному графику введения (CS) после того, как произойдет прогрессирование заболевания, или по прерывистому графику введения (IS).

[0220] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы лечения и режимы и схемы введения, описанные в настоящем документе, нормализуют частоту, тяжесть и время до начала наступления нежелательных явлений (АЕ), ассоциированных с ингибиторами Р3К дельта. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы лечения и режимы и схемы введения, описанные в настоящем документе, включая IS режимы введения, приводят к частичной или полной ремиссии.

[0221] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) или энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту по прерывистому графику введения (IS), что приводит к стабилизации заболевания. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) или энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту по прерывистому графику введения (IS), что приводит к регрессии заболевания. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) или энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту по прерывистому графику введения (IS), что приводит к объективному ответу. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) или энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту по прерывистому графику введения (IS) до тех пор, пока стабилизация заболевания больше не наблюдается. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) или энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту по прерывистому графику введения (IS) до тех пор, пока наблюдается прогрессирование заболевания.

[0222] В определенных случаях режим лечения включает введение соединения формулы (I) или энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства для двух циклов непрерывного ежедневного введения (CS) с последующим ежедневным введением только в течение первых семи дней каждого последующего (IS) цикла, при этом CS и IS циклы представляют собой 28-дневные циклы, в которых цикл IS повторяют до тех пор, пока регресс заболевания больше не наблюдается.

В соответствии с некоторыми или дополнительными вариантами осуществления, если у субъекта наблюдается прогрессирование заболевания, субъект возобновляет 28-дневные циклы непрерывного ежедневного введения (CS) до тех пор, пока не будет наблюдаться регресс или стабилизация заболевания.

[0223] В определенных случаях режим лечения включает введение соединения формулы (I) или энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства для двух 28-дневных циклов непрерывного ежедневного введения (CS) с последующим ежедневным введением только в течение первых семи дней каждого последующего (IS) 28-дневного цикла; при этом регресс или стабилизация заболевания больше не наблюдается у субъекта в цикле прерывистого режима введения (IS), субъект возобновляет 28-дневные циклы непрерывного ежедневного введения (CS) до тех пор, пока не будет наблюдаться регресс или стабилизация заболевания.

[0224] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы лечения и режимы и схемы введения, описанные в настоящем документе, обеспечивают эффективное и переносимое лечение рака. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы лечения и режимы и схемы введения, описанные в настоящем документе, нормализуют частоту, тяжесть и время до начала наступления нежелательных явлений (AE), ассоциированных с ингибиторами PI3K дельта. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы лечения и режимы и схемы введения, описанные в настоящем документе, включая IS режимы введения, приводят к частичной или полной ремиссии.

[0225] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ включает непрерывный ежедневный график введения (CS), включающий введение субъекту соединения формулы (I) или энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в день в течение 28 последовательных дней в 28-дневном цикле. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) или энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту в течение по меньшей мере двух CS 28-дневных циклов. В определенных случаях способ включает непрерывный ежедневный график введения (CS) в течение по меньшей мере двух CS 28-дневных циклов, за которым следует прерывистый график введения (IS), включающий введение субъекту соединения формулы (I) или энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или его

изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в день в течение 7 последовательных дней, а затем 21 день без лечения в 28-дневном цикле после по меньшей мере двух CS 28-дневных циклов.

[0226] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы, описанные в настоящем документе, предупреждают и/или ослабляют неблагоприятные или нежелательные побочные эффекты, ассоциированные с применением ингибитора РІЗК. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы, описанные в настоящем документе, предупреждают, ослабляют или сводят к минимуму риск смерти вследствие инфекций, ассоциированных с лечением ингибитором РІЗК. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы, описанные в настоящем документе, предупреждают, ослабляют или сводят к минимуму инфекции, нейтропению, диарею/колит, повышение уровня печеночных трансаминаз (аланинаминотрансфераза/аспартатаминотрансфераза > 5× верхнего предела нормы), пневмонит, сыпь, печеночную недостаточность, почечную недостаточность, пирексию или повышенный уровень триглицеридов, или их комбинацию у пациентов, получающих лечение, описанное в настоящем документе. В соответствии с определенными вариантами осуществления способы, описанные в настоящем документе, предупреждают, ослабляют или сводят к минимуму частоту инфицирования. В соответствии с определенными вариантами осуществления способы, описанные в настоящем документе, предупреждают, ослабляют или сводят к минимуму частоту нейтропении. В соответствии с определенными вариантами осуществления способы, описанные в настоящем документе, предупреждают, ослабляют или сводят к минимуму частоту диареи/колита. В соответствии с определенными вариантами осуществления способы, описанные в настоящем документе, предупреждают, ослабляют или сводят к минимуму частоту повышения уровня печеночных трансаминаз. В соответствии с определенными вариантами осуществления способы, описанные в настоящем документе, предупреждают, ослабляют или сводят к минимуму частоту пневмонита. В соответствии с определенными вариантами осуществления способы, описанные в настоящем документе, предупреждают, ослабляют или сводят к минимуму частоту сыпи. В соответствии с определенными вариантами осуществления способы, описанные в настоящем документе, предупреждают, ослабляют или сводят к минимуму частоту печеночной недостаточности или почечной недостаточности. В соответствии с определенными вариантами осуществления способы, описанные в настоящем документе, предупреждают, ослабляют или сводят к минимуму частоту пирексии. В соответствии с определенными вариантами осуществления способы, описанные в настоящем документе, предупреждают, ослабляют или сводят к минимуму частоту повышенного уровня триглицеридов. В соответствии с

определенными вариантами осуществления способы, описанные в настоящем документе, предупреждают, ослабляют или сводят к минимуму энтероколит (проявляющийся диареей), кожную токсичность, гепатотоксичность (проявляющуюся повышением уровня трансаминаз), легочную токсичность (проявляющуюся неинфекционным пневмонитом), инфекции и их комбинации.

[0227] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы, описанные в настоящем документе, обеспечивают высокую частоту объективного ответа (ORR), определяемую оценкой опухоли с помощью рентгенологических исследований и/или физического обследования. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы, описанные в настоящем документе, обеспечивают устойчивый ответ (DR) и/или повышенную частоту устойчивого ответа (DRR; непрерывный ответ [полный или частичный объективный ответ], начинающийся в течение 12 месяцев после лечения и продолжающийся ≥ 6 месяцев) у субъекта или пациента. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы, описанные в настоящем документе, обеспечивают полную ремиссию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы, описанные в настоящем документе, обеспечивают более эффективный ответ по сравнению с монотерапевтическим лечением соединением формулы (I) и/или ингибитором CDK. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы, описанные в настоящем документе, обеспечивают полную ремиссию, начинающуюся в течение 12 месяцев после лечения и продолжающуюся ≥ 6 месяцев. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы, описанные в настоящем документе, обеспечивают полный ответ (CR) и/или отсутствие признаков заболевания (NED), начинающиеся в течение 12 месяцев после лечения и продолжающиеся ≥ 6 месяцев.

[0228] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способа лечения фолликулярной лимфомы (FL), включая рецидивную или рефрактерную FL, частота прекращения лечения вследствие нежелательных явлений составляет менее 25%, менее 20%, менее 15%, менее 10%, менее 8%, менее 5%.

[0229] «Частоту прекращения лечения» определяют как количество субъектов, которые прекращают прием исследуемых препаратов до завершения исследования, деленное на количество субъектов, получивших лечение.

[0230] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления частота прекращения лечения вследствие нежелательных явлений составляет менее 25%, менее 20%, менее 15%, менее 10%, менее 8%, менее 5%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления частота прекращения лечения вследствие нежелательных явлений составляет менее 25%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления частота

прекращения лечения вследствие нежелательных явлений составляет менее 20%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления частота прекращения лечения вследствие нежелательных явлений составляет менее 15%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления частота прекращения лечения вследствие нежелательных явлений составляет менее 10%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления частота прекращения лечения вследствие нежелательных явлений составляет менее 8%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления частота прекращения лечения вследствие нежелательных явлений составляет приблизительно 4%.

[0231] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления частота прекращения лечения вследствие нежелательных явлений, когда субъектам вводят соединение формулы (I) или его изотопный вариант, или фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство, меньше для субъектов по прерывистому графику введения (IS), чем частота прекращения лечения, наблюдаемая для субъектов по непрерывному графику введения (CS).

[0232] В некоторых случаях способ введения нескольких соединений включает введение соединений в пределах 48 часов или менее друг после друга. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления введение происходит в пределах 24 часов, 12 часов, 6 часов, 3 часов, 1 часа или 15 минут. В некоторых случаях соединения вводят одновременно. Одним из примеров одновременного введения является инъекция одного соединения непосредственно перед пероральным введением второго соединения, после или во время него, причем непосредственного через время, составляющее менее приблизительно 5 минут.

[0233] В некоторых случаях способ введения нескольких соединений осуществляется в последовательном порядке, при этом ингибитор РІЗК вводят перед ингибитором CDK. В другом случае ингибитор CDK вводят перед ингибитором РІЗК.

[0234] В соответствии с определенными вариантами осуществления соединение формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и ингибитор CDK вводят пациенту циклически. Как обсуждалось выше, циклическая терапия включает введение активного средства или комбинации активных средств в течение определенного периода времени с последующим отдыхом в течение определенного периода времени и повторением этого последовательного введения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления циклическая терапия снижает развитие устойчивости к одному или более препаратам, предупреждает или облегчает побочные эффекты одного из препаратов и/или повышает эффективность лечения.

[0235] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) вводят ежедневно, через день, через день 3 раза в неделю, каждые 2 недели, каждые 3 недели, каждые 4 недели, каждые 5 недель, каждые 3 дня, каждые 4 дня, каждые 5 дней, каждые 6 дней, еженедельно, два раза в неделю, 3 раза в неделю, 4 раза в неделю, 5 раз в неделю, 6 раз в неделю, один раз в месяц, два раза в месяц, 3 раза в месяц, один раз каждые 2 месяца, один раз каждые 3 месяца, один раз каждые 4 месяца, один раз каждые 5 месяцев или один раз каждые 6 месяцев. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) вводят ежедневно. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения формулы (I) вводят ежедневно в течение периода до приблизительно 28 дней. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения формулы (I) вводят ежедневно в течение периода до приблизительно 7 дней.

[0236] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор CDK вводят ежедневно, через день, через день 3 раза в неделю, каждые 3 дня, каждые 4 дня, каждые 5 дней, каждые 6 дней, еженедельно, каждые 2 недели, каждые 3 недели, каждые 4 недели, каждые 5 недель, два раза в неделю, 3 раза в неделю, 4 раза в неделю, 5 раз в неделю, 6 раз в неделю, один раз в месяц, два раза в месяц, 3 раза в месяц, один раз каждые 2 месяца, один раз каждые 3 месяца, один раз каждые 4 месяца, один раз каждые 5 месяцев или один раз каждые 6 месяцев. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор CDK вводят 8 раз за 6 месяцев.

[0237] В некоторых случаях соединение формулы (I) или ингибитор CDK необязательно вводят непрерывно; в качестве альтернативы, дозу вводимого лекарственного средства временно снижают или временно приостанавливают на определенный период времени (т.е., «лекарственные каникулы»). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления продолжительность лекарственных каникул варьируется от 2 дней до 1 года, включая только в качестве примера 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 12 дней, 14 дней, 15 дней, 20 дней, 21 день, 28 дней, 35 дней, 50 дней, 70 дней, 100 дней, 120 дней, 150 дней, 180 дней, 200 дней, 250 дней, 280 дней, 300 дней, 320 дней, 350 дней или 365 дней. Снижение дозы во время лекарственных каникул включает от 10% до 100%, включая только в качестве примера 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100%.

[0238] В соответствии с определенными вариантами осуществления способы, предусмотренные в настоящем документе, включают введение пациенту соединения формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства и ингибитора CDK (например, соединения формулы (II)

или воруциклиба, или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства) одновременно или последовательно с помощью одного и того же или разных путей введения. В соответствии с определенными вариантами осуществления способы, предусмотренные в настоящем документе, включают введение пациенту соединения формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства и соединения формулы (II), или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства) (например, воруциклиба) одновременно или последовательно с помощью одного и того же или разных путей введения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A35 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A36 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A68 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A70 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A37 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A38 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A41 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A42 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A43 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение A44 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой

соединение А62 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение А63 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение А64 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение А65 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение А66 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение А67 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (II) представляет собой соединение I или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

[0239] Пригодность конкретного пути введения, применяемого для конкретного активного средства, будет зависеть от самого активного средства (например, можно ли его вводить перорально без разложения до попадания в кровоток) и заболевания, подлежащего лечению. Рекомендуемые пути введения вторых активных средств известны специалистам в данной области техники. См., например, Physicians' Desk Reference, 1755-1760 (56th ed., 2002).

[0240] В соответствии с определенными вариантами осуществления соединение формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и ингибитор CDK (например, соединение формулы (II) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство) (например, воруциклиб) вводят одновременно, по сути в одно и то же время, или последовательно. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления введение осуществляют последовательно, и ингибитор CDK (например, соединение формулы (II) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство) (например, воруциклиб) вводят до или после введения соединения формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор CDK (например, соединение формулы (II) или его

изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство) (например, воруциклиб) вводят до введения соединения формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор CDK (например, соединение формулы (II) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство) (например, воруциклиб) вводят одновременно с введением соединения формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор CDK (например, соединение формулы (II) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство) (например, воруциклиб) вводят после введения соединения формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и ингибитор CDK (например, соединение формулы (II) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство) (например, воруциклиб) необязательно вводить с помощью одной и той же основы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор CDK (например, соединение формулы (II) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство) (например, воруциклиб) и соединение формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в различных основах. Ингибитор CDK (например, соединение формулы (II) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство) (например, воруциклиб) можно вводить один или более раз, и количество введений каждого компонента комбинации может быть одинаковым или различным. Кроме того, соединение формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и ингибитор CDK (например, соединение формулы (II) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство) (например, воруциклиб) необязательно вводить в один и тот же участок.

[0241] В соответствии с определенными вариантами осуществления соединение формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и ингибитор CDK (например, соединение формулы (II) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат

или пролекарство) (например, воруциклиб) вводят пациенту циклически. Циклическая терапия включает введение активного средства или комбинации активных средств в течение определенного периода времени с последующим отдыхом в течение определенного периода времени и повторением этого последовательного введения. Циклическая терапия может снижать развитие устойчивости к одному или более препаратам, предупреждает или облегчает побочные эффекты одного из препаратов и/или повышает эффективность лечения.

[0242] В соответствии с определенными вариантами осуществления при лечении, предупреждении или облегчении одного или более симптомов нарушений, заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе, соответствующий уровень дозы соединения формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства обычно находится в диапазоне от приблизительно 1 до 1000 мг, от приблизительно 1 до приблизительно 500 мг, от приблизительно 5 до приблизительно 500 мг, от приблизительно 5 до приблизительно 200 мг, от приблизительно 5 до приблизительно 250 мг или от приблизительно 10 до приблизительно 150 мг, которую можно вводить в виде одной или более доз. В соответствии с определенными вариантами осуществления соединение формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве приблизительно 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 450 или 500 мг. В соответствии с определенными вариантами осуществления соединение формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве приблизительно 60 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 150 мг или приблизительно 180 мг. В соответствии с определенными вариантами осуществления соединения формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве приблизительно 60 мг.

[0243] В соответствии с определенными вариантами осуществления соединения формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве приблизительно 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 450 или 500 мг/день.

[0244] В соответствии с определенными вариантами осуществления соединения формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль,

сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве приблизительно 45 мг/день. В соответствии с определенными вариантами осуществления соединение формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве приблизительно 60 мг/день. В соответствии с определенными вариантами осуществления соединения формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве приблизительно 90 мг/день. В соответствии с определенными вариантами осуществления соединения формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве приблизительно 120 мг/день. В соответствии с определенными вариантами осуществления соединения формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве приблизительно 150 мг/день. В соответствии с определенными вариантами осуществления соединения формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве приблизительно 180 мг/день.

[0245] Для перорального введения фармацевтические композиции, предусмотренные в настоящем документе, могут быть составлены в форме таблеток или капсул, содержащих от приблизительно 1,0 до приблизительно 1000 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства, в соответствии с одним вариантом осуществления приблизительно 1, приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 20, приблизительно 25, приблизительно 30, приблизительно 35, приблизительно 40, приблизительно 45, приблизительно 50, приблизительно 55, приблизительно 60, приблизительно 65, приблизительно 70, приблизительно 75, приблизительно 80, приблизительно 85, приблизительно 90, приблизительно 95, приблизительно 100, приблизительно 105, приблизительно 110, приблизительно 115, приблизительно 120, приблизительно 125, приблизительно 130, приблизительно 135, приблизительно 140, приблизительно 145, приблизительно 150, приблизительно 155, приблизительно 160, приблизительно 165, приблизительно 170, приблизительно 175, приблизительно 180, приблизительно 185, приблизительно 190, приблизительно 195, приблизительно 200, приблизительно 225, приблизительно 250, приблизительно 275, приблизительно 300, приблизительно 325, приблизительно 350, приблизительно 375, приблизительно 400, приблизительно 450, приблизительно 500, приблизительно 550, приблизительно 600, приблизительно 650, приблизительно 700, приблизительно 750, приблизительно 800, приблизительно 850, приблизительно 900, приблизительно 950 или

приблизительно 1000 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства для симптоматической коррекции дозы для пациента, подлежащего лечению. Фармацевтические композиции можно вводить в режиме от одного (1) до четырех (4) раз в день, включая один, два, три и четыре раза в день. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят один раз в день. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления приблизительно 30 мг, приблизительно 45 мг или приблизительно 60 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства вводят один раз в день.

[0246] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтические композиции, предусмотренные в настоящем документе, могут быть составлены в форме таблеток, содержащих приблизительно 45 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. Фармацевтические композиции можно вводить в режиме от 1 до четырех раз в день, включая один, два, три и четыре раза в день. В соответствии с определенными вариантами осуществления соединение формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве приблизительно 45 мг в день в течение 28 или 56 дней. В соответствии с определенными конкретными вариантами осуществления соединение формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве приблизительно 45 мг в день в течение 28 дней. В соответствии с другими конкретными вариантами осуществления соединение формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве приблизительно 45 мг в день в течение 56 дней.

[0247] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтические композиции, предусмотренные в настоящем документе, могут быть составлены в форме таблеток, содержащих приблизительно 60 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. Фармацевтические композиции можно вводить в режиме от 1 до четырех раз в день, включая один, два, три и четыре раза в день. В соответствии с определенными вариантами осуществления соединение формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту,

нуждающемуся в этом, в количестве приблизительно 60 мг в день в течение 28 или 56 дней. В соответствии с определенными конкретными вариантами осуществления соединение формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве приблизительно 60 мг в день в течение 28 дней. В соответствии с другими конкретными вариантами осуществления соединение формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве приблизительно 60 мг в день в течение 56 дней.

[0248] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтические композиции, предусмотренные в настоящем документе, могут быть составлены в форме таблеток, содержащих приблизительно 90 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. Фармацевтические композиции можно вводить в режиме от 1 до четырех раз в день, включая один, два, три и четыре раза в день. В соответствии с определенными вариантами осуществления соединение формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве приблизительно 90 мг в день в течение 28 или 56 дней. В соответствии с определенными конкретными вариантами осуществления соединение формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве приблизительно 90 мг в день в течение 28 дней. В соответствии с другими конкретными вариантами осуществления соединение формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве приблизительно 90 мг в день в течение 56 дней.

[0249] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтические композиции, предусмотренные в настоящем документе, могут быть составлены в форме таблеток, содержащих приблизительно 120 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. Фармацевтические композиции можно вводить в режиме от 1 до четырех раз в день, включая один, два, три и четыре раза в день. В соответствии с определенными вариантами осуществления соединение формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве приблизительно 120 мг в день в течение 28 или 56 дней. В соответствии с определенными конкретными вариантами осуществления соединение формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую

соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве приблизительно 120 мг в день в течение 28 дней. В соответствии с другими конкретными вариантами осуществления соединение формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве приблизительно 120 мг в день в течение 56 дней.

[0250] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтические композиции, предусмотренные в настоящем документе, могут быть составлены в форме таблеток, содержащих приблизительно 150 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. Фармацевтические композиции можно вводить в режиме от 1 до четырех раз в день, включая один, два, три и четыре раза в день. В соответствии с определенными вариантами осуществления соединение формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве приблизительно 150 мг в день в течение 28 или 56 дней. В соответствии с определенными конкретными вариантами осуществления соединение формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве приблизительно 150 мг в день в течение 28 дней. В соответствии с другими конкретными вариантами осуществления соединение формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве приблизительно 150 мг в день в течение 56 дней.

[0251] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтические композиции, предусмотренные в настоящем документе, могут быть составлены в форме таблеток, содержащих приблизительно 180 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. Фармацевтические композиции можно вводить в режиме от 1 до четырех раз в день, включая один, два, три и четыре раза в день. В соответствии с определенными вариантами осуществления соединение формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве приблизительно 180 мг в день в течение 28 или 56 дней. В соответствии с определенными конкретными вариантами осуществления соединение формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в

количестве приблизительно 180 мг в день в течение 28 дней. В соответствии с другими конкретными вариантами осуществления соединения формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве приблизительно 180 мг в день в течение 56 дней.

[0252] В способах лечения, предупреждения или облегчения одного или более симптомов нарушений, заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе, соответствующий уровень дозы ингибитора CDK (например, соединения формулы (II) или его изотопного варианта или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства) (например, воруциклиб) обычно находится в диапазоне от приблизительно 0,1 до 2000 миллиграммов в день. Например, 1-500 миллиграммов один или более раз в день могут быть эффективными для получения необходимых результатов.

[0253] В соответствии с определенными вариантами осуществления ингибитор CDK представляет собой воруциклиб, и количество воруциклиба, который вводят, составляет от приблизительно 10 мг/день до 2000 мг/день включительно. В соответствии с определенными вариантами осуществления количество воруциклиба, который вводят, составляет от приблизительно 10 мг/день до 600 мг/день. В соответствии с определенными вариантами осуществления количество воруциклиба, который вводят, составляет от приблизительно 100 мг/день до 600 мг/день. В соответствии с определенными вариантами осуществления при лечении, предупреждении или облегчении одного или более симптомов нарушений, заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе, соответствующий уровень дозы ингибитора CDK (например, соединения формулы (II) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства (например, воруциклиба) обычно находится в диапазоне от приблизительно 1 до 1000 мг, от приблизительно 1 до приблизительно 500 мг, от приблизительно 5 до приблизительно 500 мг, от приблизительно 5 до приблизительно 200 мг, от приблизительно 5 до приблизительно 250 мг или от приблизительно 10 до приблизительно 150 мг, которую можно вводить в виде одной или более доз. В соответствии с определенными вариантами осуществления ингибитор CDK (например, соединение формулы (II) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство) (например, воруциклиб) вводят в количестве приблизительно 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 450 или 500 мг. В соответствии с определенными вариантами осуществления ингибитор CDK (например, соединение формулы (II) или его изотопный вариант; или его фармацевтически

приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство) (например, воруциклиб) вводят в количестве приблизительно 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 450 или 500 мг/день.

[0254] Для перорального введения фармацевтические композиции, предусмотренные в настоящем документе, могут быть составлены в форме таблеток или капсул, содержащих от приблизительно 0,1 до приблизительно 2000 мг ингибитора CDK (например, соединения формулы (II) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства) (например, воруциклиба), в соответствии с одним вариантом осуществления приблизительно 1, приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 20, приблизительно 25, приблизительно 30, приблизительно 35, приблизительно 40, приблизительно 45, приблизительно 50, приблизительно 55, приблизительно 60, приблизительно 65, приблизительно 70, приблизительно 75, приблизительно 80, приблизительно 85, приблизительно 90, приблизительно 95, приблизительно 100, приблизительно 105, приблизительно 110, приблизительно 115, приблизительно 120, приблизительно 125, приблизительно 130, приблизительно 135, приблизительно 140, приблизительно 145, приблизительно 150, приблизительно 155, приблизительно 160, приблизительно 165, приблизительно 170, приблизительно 175, приблизительно 180, приблизительно 185, приблизительно 190, приблизительно 195, приблизительно 200, приблизительно 225, приблизительно 250, приблизительно 275, приблизительно 300, приблизительно 325, приблизительно 350, приблизительно 375, приблизительно 400, приблизительно 450, приблизительно 500, приблизительно 550, приблизительно 600, приблизительно 650, приблизительно 700, приблизительно 750, приблизительно 800, приблизительно 850, приблизительно 900, приблизительно 950, приблизительно 1000, приблизительно 1500 и приблизительно 2000 мг ингибитора CDK (например, соединения формулы (II) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства (например, воруциклиба) для симптоматической коррекции дозы для пациента, подлежащего лечению. Фармацевтические композиции можно вводить в режиме от одного (1) до четырех (4) раз в день, включая один, два, три и четыре раза в день. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор CDK (например, соединение формулы (II) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство (например, воруциклиб) вводят один раз в день. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор CDK (например, соединение формулы (II) или его изотопный

вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство (например, воруциклиб) вводят два раза в день. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор CDK представляет собой соединение структурной формулы (II) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

[0255] В соответствии с определенными вариантами осуществления ингибитор CDK (например, соединение формулы (II) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство) (например, воруциклиб) вводят совместно (например, в единичной лекарственной форме) с соединением формулы (I) или его изотопным вариантом; или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом или пролекарством один раз в день. В соответствии с определенными вариантами осуществления ингибитор CDK (например, соединение формулы (II) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство) (например, воруциклиб) вводят совместно (например, в единичной лекарственной форме) с соединением формулы (I) или его изотопным вариантом; или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом или пролекарством два раза в день.

[0256] Однако необходимо понимать, что конкретный уровень дозы и частота введения дозы для любого конкретного пациента могут варьироваться и будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, метаболическую стабильность и продолжительность действия этого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, питание, способ и время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, тяжесть конкретного состояния и хозяина, подлежащего терапии.

Дополнительная комбинированная терапия

[0257] В соответствии с определенными вариантами осуществления способы комбинированной терапии, включающие соединение формулы (I), его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и ингибитор CDK (например, соединение формулы (II) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство) (например, воруциклиб), также можно комбинировать или применять в комбинации с третьим средством или препаратами, пригодными для лечения, предупреждения или облегчения одного или более симптомов пролиферативных нарушений, заболеваний или состояний.

[0258] Подходящее третье средство препаратов включает без ограничения (1) альфа-адренергические средства; (2) антиаритмические средства; (3) антиатеросклеротические

средства, такие как ингибиторы АСАТ; (4) антибиотики, такие как антрациклины, блеомицины, митомицин, дактиномицин и пликамицин; (5) противораковые средства и цитотоксические средства, например, алкилирующие средства, такие как азотистый иприт, алкилсульфонаты, нитрозомочевины, этиленимины и триазены; (6) антикоагулянты, такие как аценокумарол, аргатробан, бивалирудин, лепирудин, фондапаринукс, гепарин, фениндион, варфарин и ксирнелагатран, (7) антидиабетические средства, такие как бигуаниды (например, метформин), ингибиторы глюкозидазы (например, акарбозу), инсулины, меглитиниды (например, репаглинид), сульфонилмочевины (например, глимепирид, глибурид и глипизид), тиазолидиндионы (например, троглитазон, розиглитазон и пиоглитазон) и PPAR-гамма-модуляторы; (8) противогрибковые средства, такие как аморолфин, амфотерицин В, анидулафунгин, бифоназол, бутенафин, бутконазол, каспофунгин, циклопирокс, клотримазол, эконазол, фентиконазол, филипин, флуконазол, изоконазол, итраконазол, кетоконазол, микафунгин, миконазол, нафтифин, натамицин, нистатин, оксиконазол, равуконазол, позаконазол, римоцидин, сертаконазол, сульконазол, тербинафин, терконазол, тиоконазол и вориконазол; (9) противовоспалительные средства, например, нестероидные противовоспалительные средства, такие как ацеклофенак, ацеметацин, амоксицилин, аспирин, азапропазон, бенорилат, бромфенак, карпрофен, целекоксиб, холина магния салицилат, диклофенак, дифлунизал, этодолак, эторикокиб, фаисламин, фенбуфен, фенопрофен, флурбипрофен, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, кеторолак, лорноксикам, локсопрофен, люмиракоксиб, меклофенамовую кислоту, мефенамовую кислоту, мелоксикам, метамизол, метилсалицилат, салицилат магния, набуметон, напроксен, нимесулид, оксифенбутазон, парекоксиб, фенилбутазон, пироксикам, салицилсалицилат, тенилбутазон, тенинпирандак, салицилсалицилат, сулиндак, сульфинпиразон, супрофен, теноксикам, тиапрофеновую кислоту и толметин; (10) антиметаболиты, такие как антагонисты фолиевой кислоты, аналоги пурина и аналоги пиримидина; (11) антитромбоцитарные средства, такие как блокаторы GPIIb/IIIa (например, абциксимаб, эптифибатид и тирофибан), антагонисты P2Y₁ (АС) (например, клопидогрель, тиклопидин и CS-747), цилостазол, дипиридамол и аспирин; (12) антипролиферативные средства, такие как метотрексат, FK506 (такролимус) и микофенолата мофетил; (13) антитела к TNF или растворимый рецептор TNF, такой как этанерцепт, рапамицин и лефлунидид; (14) ингибиторы αP2; (15) бета-адренергические средства, такие как карведилол и метопролол; (16) секвестранты желчных кислот, такие как квестран; (17) блокаторы кальциевых каналов, такие как амлодипина безилат; (18) химиотерапевтические средства; (19) ингибиторы циклооксигеназы-2 (COX-2), такие как целекоксиб и рофекоксиб; (20) циклоспорины; (21) цитотоксические препараты, такие как

азатиоприн и циклофосфамид; (22) диуретики, такие как хлоротиазид, гидрохлоротиазид, флуметиазид, гидрофлуметиазид, бендрофлуметиазид, метилхлоротиазид, трихлорметиазид, политиазид, бензотиазид, этакриновую кислоту, тикринафен, фторолимоморталидон, тикринафен, хлорталидон, фуросенид, музолимин, буметанид, триамтерен, амилорид и спиронолактон; (23) ингибиторы эндотелин-превращающего фермента (ECE), такие как фосфорамидон; (24) ферменты, такие как L-аспарагиназа; (25) ингибиторы фактора VIIa и ингибиторы фактора Ха; (26) ингибиторы фамезил-протеинтрансферазы; (27) фибраты; (28) ингибиторы факторов роста, такие как модуляторы активности PDGF; (29) стимуляторы секреции гормона роста; (30) ингибиторы HMG-CoA-редуктазы, такие как правастатин, ловастатин, аторвастатин, симвастатин, NK-104 (также известный как итавастатин, низвастатин или низбастатин) и ZD-4522 (также известный как розувастатин, атавастатин или визастатин); ингибиторы нейтральной эндопептидазы (NEP); (31) гормональные средства, такие как глюкокортикоиды (например, кортизон), эстрогены/антиэстрогены, андрогены/антиандрогены, прогестины и антагонисты релизинг-гормона лютеинизирующего гормона и октреотида ацетат; (32) иммуносупрессоры; (33) антагонисты минералокортикоидных рецепторов, такие как спиронолактон и эплеренон; (34) средства, разрушающие микротрубочки, такие как эктеинасцидины; (35) средства, стабилизирующие микротрубочки, такие как пацитаксел, доцетаксел и эпотилоны A-F; (36) ингибиторы МТР; (37) ниацин; (38) ингибиторы фосфодиэстеразы, такие как ингибиторы PDE III (например, цилостазол) и ингибиторы PDE V (например, силденафил, тадалафил и варденафил); (39) продукты растительного происхождения, такие как алкалоиды барвинка, эпиллодифиллотоксины и таксаны; (40) антагонисты фактора активации тромбоцитов (PAF); (41) координационные комплексы платины, такие как цисплатин, сатраплатин и карбоплатин; (42) вещества, открывающие калиевые каналы; (43) ингибиторы пренилпротеинтрансферазы; (44) ингибиторы протеинтирозинкиназы; (45) ингибиторы ренина; (46) ингибиторы скваленсинтетазы; (47) стероиды, такие как альдостерон, беклометазон, бетаметазон, ацетат дезоксикортикостерона, флудрокортизон, гидрокортизон (кортизол), преднизолон, преднизон, метилпреднизолон, дексаметазон и триамцинолон; (48) ингибиторы TNF-альфа, такие как тенидап; (49) ингибиторы тромбина, такие как гирудин; (50) тромболитические средства, такие как анистреплаза, ретеплаза, тенектеплаза, активатор тканевого плазминогена (tPA), рекомбинантный tPA, стрептокиназа, урокиназа, проурокиназа и анизоилированный активатор комплекса стрептокиназы и плазминогена (APSAC); (51) антагонисты рецептора тромбосана, такие как ифетробан; (52) ингибиторы топоизомеразы; (53) ингибиторы вазопептидазы (двойные ингибиторы NEP-ACE), такие как омапатрилат и гемопатрилат, и (54) другие различные

средства, такие как гидроксимочевина, прокарбазин, митотан, гексаметилмеламин и соединения золота.

[0259] В соответствии с определенными вариантами осуществления третьей виды терапии, которые можно применять в комбинации со способами, предусмотренными в настоящем документе, включают без ограничения хирургическое вмешательство, эндокринную терапию, модификаторы биологического ответа (например, интерфероны, интерлейкины и фактор некроза опухоли (TNF)) гипертермию и криотерапию, а также средства для ослабления любых побочных эффектов (например, противорвотные средства).

[0260] В соответствии с определенными вариантами осуществления третьей терапевтические средства, которые можно применять в комбинации с соединениями, предусмотренными в настоящем документе, включают без ограничения алкилирующие препараты (мехлорэтамин, хлорамбуцил, циклофосфамид, мелфалан и ифосфамид), антиметаболиты (цитарабин (также известный как цитозин-арабинозид или Ara-C) и метотрексат), антагонисты пуринов и антагонисты пиримидинов (6-меркаптопурин, 5-фторурацил, цитарбин и гемцитабин), веретенные яды (винбластин, винкристин и винорелбин), подофиллотоксины (этопозид, иринотекан и топотекан), антибиотики (даунорубицин, доксорубицин, блеомицин и митомицин), нитрозомочевины (кармустин и ломустин), ферменты (аспарагиназа) и гормоны (тамоксифен, лейпролид, флутамид и мегестрол), иматиниб, адриамицин, дексаметазон и циклофосфамид. Для более всестороннего обсуждения обновленных видов лечения рака см. гипертекстовую сеть по адресу nci.nih.gov/, перечень онкологических лекарственных препаратов, одобренных FDA, в гипертекстовой сети по адресу fda.gov/cder/cancer/dniglistframe.htm, и The Merck Manual, Seventeenth Ed. 1999, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки для такого раскрытия.

[0261] В соответствии с другим вариантом осуществления способы, предусмотренные в настоящем документе, включают введение соединения формулы (I) или его изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства и ингибитора CDK (например, соединения формулы (II), или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства) (например, воруциклиба) вместе с введением одного или более химиотерапевтических средств и/или видов терапии, выбранных из: алкилирующих средств (например, цисплатин, карбоплатин); антиметаболитов (например, метотрексата и 5-FU); противоопухолевых антибиотиков (например, адриамицина и блеомицина); противоопухолевых растительных алкалоидов (например, таксола и этопозид); противоопухолевых гормонов (например, дексаметазона и тамоксифена); противоопухолевых иммунологических средств

(например, интерферона α , β и γ); лучевой терапии; и хирургического вмешательства. В соответствии с определенными вариантами осуществления одно или более химиотерапевтических средств и/или видов терапии вводят субъекту до, во время или после введения соединения формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства и ингибитора CDK (например, соединения формулы (II) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства) (например, воруциклиба).

[0262] Такие другие средства или лекарственные средства можно вводить с помощью пути и в количестве, обычно применяемых для них, одновременно или последовательно с соединением формулы (I) или его изотопным вариантом; или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом или пролекарством и ингибитором CDK (например, соединением формулы (II) или его изотопным вариантом; или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом или пролекарством) (например, воруциклибом). Когда соединение формулы (I) и ингибитор CDK (например, соединение формулы (II) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство) (например, воруциклиб) применяют одновременно с одним или более другими лекарственными средствами, фармацевтическую композицию, содержащую такие другие лекарственные средства в дополнение к соединению формулы (I) или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, гидрату или пролекарству и ингибитору CDK (например, соединению формулы (II) или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, гидрату или пролекарству) (например, воруциклибу) можно применять, но это не обязательно. Соответственно, фармацевтические композиции, предусмотренные в настоящем документе, включают те, которые также содержат один или более других активных ингредиентов или терапевтических средств в дополнение к соединению формулы (I).

Фармацевтические композиции и пути введения

[0263] В настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, представленное в настоящем изобретении (соединение формулы (I)), и/или ингибитор CDK (например, соединение формулы (II)) (например, воруциклиб) и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, вспомогательное средство, носитель, буфер или стабилизатор. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) и ингибитор CDK (например, соединение формулы (II)) (например, воруциклиб) находятся в той же фармацевтической композиции. В

соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения формулы (I) и ингибитор CDK (например, соединение формулы (II)) (например, воруциклиб) находятся в разных фармацевтических композициях.

[0264] В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтические композиции представлены в лекарственной форме для перорального введения, которое включает в себя представленное в настоящем изобретении соединение и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или носителей. Представленные в настоящем изобретении фармацевтические композиции, которые составлены для перорального введения, могут быть в форме таблетки, капсулы, порошка или жидкости. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления таблетка содержит твердый носитель или вспомогательное средство. Жидкие фармацевтические композиции обычно содержат жидкий носитель, такой как вода, петролейный эфир, животные или растительные масла, минеральное масло или синтетическое масло. Могут быть включены физиологический солевой раствор, декстроза или другой сахаридный раствор или гликоли, такие как этиленгликоль, пропиленгликоль или полиэтиленгликоль. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления капсула содержит твердый носитель, такой как желатин.

[0265] В соответствии с другим вариантом осуществления фармацевтические композиции представлены в лекарственной форме для парентерального введения, которое включает в себя представленное в настоящем изобретении соединение и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или носителей. Если фармацевтические композиции могут быть составлены для внутривенной, подкожной или внутримышечной инъекции, активный ингредиент будет в форме парентерально приемлемого водного раствора, который является апиrogenным и обладает подходящим значением pH, изотоничностью и стабильностью. Специалисты настоящей области техники хорошо способны получать подходящие растворы с применением, например, изотонических несущих сред, таких как физиологический раствор для инъекций, раствор Рингера для инъекций или раствор Рингера с лактатом для инъекций. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по необходимости включены консерванты, стабилизаторы, буферы, антиоксиданты и/или другие добавки.

[0266] В соответствии еще с одним вариантом осуществления фармацевтические композиции представлены в лекарственной форме для местного введения, которые включают в себя представленное в настоящем изобретении соединение и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или носителей.

[0267] Фармацевтические композиции также могут быть составлены в виде

лекарственных форм модифицированного высвобождения, включая лекарственные формы отсроченного, замедленного, пролонгированного, непрерывного, пульсирующего, контролируемого, ускоренного, быстрого, направленного и запрограммированного высвобождения и удерживающиеся в желудке лекарственные формы. Такие лекарственные формы могут быть получены традиционными способами и методиками, известными специалистам настоящей области техники (см., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra; *Modified-Release Drug Delivery Technology*, 2nd Edition, Rathbone et al., Eds., Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2008).

[0268] Представленные в настоящем изобретении фармацевтические композиции могут быть получены в единичной лекарственной форме или множественных лекарственных формах. Используемая в настоящем описании единичная лекарственная форма относится к физически дискретной единице, подходящей для введения человеку и животному, и которая упакована отдельно, как известно из области техники. Каждая однократная доза содержит predetermined количество активного(ых) ингредиента(ов), достаточных для образования требуемого терапевтического эффекта, совместно с необходимыми фармацевтическими средами или вспомогательными веществами. Примеры единичной лекарственной формы включают в себя ампулу, шприц и отдельно упакованную таблетку и капсулу. Единичная лекарственная форма может быть введена фракциями или в несколько доз. Множественную лекарственную форму, которая представляет собой множество идентичных единичных лекарственных форм, что упакованы в один контейнер, вводили в виде отдельной единичной лекарственной формы. Примеры множественной лекарственной формы включают в себя сосуд, флакон таблеток или капсул или флакон пинт или галлонов.

[0269] Представленные в настоящем изобретении фармацевтические композиции могут быть введены сразу или более раз с интервалами времени. Является понятным, что точная дозировка и длительность лечения могут варьировать с возрастом, весом и состоянием пациента, которого лечили, и могут быть установлены эмпирически с применением известных протоколов испытания или экстраполяцией из *in vivo* или *in vitro* теста или диагностических данных. Кроме того, является понятным, что для любого конкретного индивидуума конкретные режимы дозирования следует отрегулировать в течение времени согласно потребности индивидуума и профессионального суждения особы, которая вводила или организовывала введение составов.

[0270] В соответствии с определенными вариантами осуществления представленные в настоящем изобретении фармацевтические композиции дополнительно содержат одно или более химиотерапевтических средств, как определено в настоящем

описании.

А. Пероральное введение

[0271] Представленные в настоящем изобретении фармацевтические композиции для перорального введения могут быть обеспечены в твердых, полутвердых или жидких лекарственных формах для перорального введения. Используемое в настоящем описании пероральное введение также включает в себя трансбуккальное, язычное и сублингвальное введение. Подходящие пероральные лекарственные формы включают в себя без ограничения таблетки, быстрорастворимые, жевательные таблетки, капсулы, пилюли, стрипсы, пастилки, леденцы для рассасывания, пастилки, капсулы для приема лекарств, пеллеты, медикаментозную жевательную резинку, нерасфасованные порошки, шипучие или не шипучие порошки или гранулы, пероральные мисты, растворы, эмульсии, суспензии, капсулы-имплантаты, вскрываемые капсулы, эликсиры и сиропы. В дополнение к активному(ым) ингредиенту(ам) фармацевтические композиции могут содержать один или более фармацевтически приемлемых сред или вспомогательных веществ, включая в себя без ограничения связующие, наполнители, разбавители, разрыхлители, смачивающие реагенты, смазочные вещества, глиданты, красители, ингибиторы подвижности краски, подсластители, вкусовые добавки, эмульгаторы, суспендирующие и диспергирующие средства, консерванты, растворители, неводную жидкость, органические кислоты и источники диоксида углерода.

[0272] Связующие вещества или грануляторы придают когезивность таблетке для обеспечения целостности таблетки после сжатия. Подходящие связующие или грануляторы включают в себя без ограничения крахмалы, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал и предварительно клейстеризованный крахмал (например, STARCH 1500); желатин; сахара, такие как сахарозу, глюкозу, декстрозу, мелассу и лактозу; природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, альгиновая кислота, альгинаты, экстракт Ирландского моха, камедь Panwar, камедь Ghatti, растительная слизь шелухи из семян индийского подорожника, карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон (PVP), вигум, арабиногалактан лиственницы, порошкообразный трагакант и гуаровая камедь; целлюлозы, такие как этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, карбоксиметилцеллюлоза кальция, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза (HPC), гидроксипропилцеллюлоза (HPC), гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC); микрокристаллические целлюлозы, такие как AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); и их смеси. Подходящие наполнители включают в себя без ограничения тальк, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу,

декстраты, каолин, манит, кремниевую кислоту, сорбит, крахмал, предварительно клейстеризованный крахмал и их смеси. Количество связующего или заполнителя в представленных в настоящем изобретении фармацевтических композициях варьирует в зависимости от типа состава, и оно легко различимо специалистами настоящей области техники. Связующее или заполнитель может присутствовать от приблизительно 50 до приблизительно 99% по массе в представленных в настоящем изобретении фармацевтических композициях.

[0273] Подходящие разбавители включают в себя без ограничения дикальция фосфат, сульфат кальция, лактозу, сорбит, сахарозу, инозитол, целлюлозу, каолин, манит, хлорид натрия, сухой крахмал и мелкий сахар. Определенные разбавители, такие как манит, лактоза, сорбит, сахароза и инозитол, если присутствует в достаточном количестве, могут придавать свойства некоторым сжатым таблеткам, что позволяет распадаться во рту при жевании. Такие сжатые таблетки могут быть использованы в виде жевательных таблеток. Количество разбавителя в представленных в настоящем изобретении фармацевтических композициях варьирует в зависимости от типа состава, и оно легко различимо специалистами настоящей области техники.

[0274] Подходящие разрыхлители включают в себя без ограничения агар; бентонит; целлюлозы, такие как метилцеллюлоза и кабоксиметилцеллюлоза; лесоматериалы; естественную губку; катионообменные смолы; альгиновую кислоту; камеди, такие как гуаровая камедь и вигум HV; цитрусовую пульпу; поперечно сшитые целлюлозы, такие как кроскармеллоза; поперечно сшитые полимеры, такие как кросповидон; поперечно сшитые крахмалы; карбонат кальция; микрокристаллическая целлюлоза, такая как натрия крахмалгликолят; полакрилин калия; крахмалы, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, маниоковый крахмал и предварительно клейстеризованный крахмал; глины; альгины и их смеси. Количество разрыхлителя в представленных в настоящем изобретении фармацевтических композициях варьирует в зависимости от типа состава, и оно легко различимо специалистами настоящей области техники. Количество разрыхлителя в представленных в настоящем изобретении фармацевтических композициях варьирует в зависимости от типа состава, и оно легко различимо специалистами настоящей области техники. Представленные в настоящем изобретении фармацевтические композиции могут содержать от приблизительно 0,5 до приблизительно 15% или от приблизительно 1 до приблизительно 5% по массе разрыхлителя.

[0275] Подходящие смазывающие вещества включают в себя без ограничения стеарат кальция; стеарат магния; минеральное масло; легкое минеральное масло; глицерин; сорбит; манит; гликоли, такие как бегенат глицерина и полиэтиленгликоль (PEG);

стеариновую кислоту; лаурилсульфат натрия; тальк; гидрированное растительное масло, включая арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; стеарат цинка; этилолеат; этиллаурат; агар; крахмал; ликоподий; диоксид кремния или гели кремниевой кислоты, такие как AEROSIL® 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD) и CAB-O-SIL® (Cabot Co. of Boston, MA); и их смеси. Представленные в настоящем изобретении фармацевтические композиции могут содержать от приблизительно 0,1 до приблизительно 5% по массе смазывающего вещества.

[0276] Подходящие глиданты включают в себя без ограничения коллоидный диоксид кремния, CAB-O-SIL® (Cabot Co. of Boston, MA) и безасбестовый тальк. Подходящие красящие добавки включают в себя без ограничения любой из утвержденных, сертифицированных, водорастворимых FD&C красителей и не растворимых в воде FD&C красителей, суспендированных в гидрате оксида алюминия, красочные лаки и их смеси. Красочный лак представляет собой комбинацию путем адсорбции водорастворимого красителя в гидрат оксида тяжелого металла, что приводило к нерастворимой форме красителя. Подходящие ароматизаторы включают в себя без ограничения натуральные ароматизаторы, экстрагированные из растений, таких как фрукты, и синтетических смесей соединений, которые образуют приятное вкусовое ощущение, такое как перечная мята и метилсалицилат. Подходящие подсластители включают в себя без ограничения сахарозу, лактозу, манит, сиропы, глицерин и сахарозаменители, такие как сахарин и аспартам. Подходящие эмульгаторы включают в себя без ограничения желатин, аравийскую камедь, трагакант, бентонит и поверхностно-активные вещества, такие как полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат (TWEEN® 20), полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат 80 (TWEEN® 80) и триэтаноламинолеат. Подходящие суспендирующие и диспергирующие средства включают в себя без ограничения карбоксиметилцеллюлозу натрия, пектин, трагакант, вигум, аравийскую камедь, карбометилцеллюлозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу и поливинилпирролидон. Подходящие консерванты включают в себя без ограничения глицерин, метил и пропилпарабен, бензойную кислоту, бензоат натрия и спирт. Подходящие смачивающие средства включают в себя без ограничения пропиленгликоль моностеарат, сорбитанмоноолеат, диэтиленгликоль монолаурат и полиоксиэтиленлауриловый эфир. Подходящие растворители включают в себя без ограничения глицерин, сорбит, этиловый спирт и сироп. Подходящие неводные жидкости, используемые в эмульсиях, включают в себя без ограничения минеральное масло и хлопковое масло. Подходящие органические кислоты включают в себя без ограничения лимонную и виннокаменную кислоту. Подходящие источники диоксида углерода

включают в себя без ограничения бикарбонат натрия и карбонат натрия.

[0277] Следует понимать, что многие носители и вспомогательные вещества могут выполнять несколько функций, даже в том же составе.

[0278] Представленные в настоящем изобретении фармацевтические композиции для перорального введения могут быть представлены в виде прессованных таблеток, растертых в порошок таблеток, жевательных пластинок, быстро растворяющихся таблеток, нескольких прессованных таблеток или таблеток с энтеросолюбильным покрытием, покрытых сахаром или покрытых пленкой таблеток. Таблетки с энтеросолюбильным покрытием представляют собой прессованные таблетки, покрытые веществами, которые противостоят действию желудочной кислоты, но растворяются или распадаются в кишечнике, тем самым защищая активные ингредиенты от кислотной среды желудка. Энтеросолюбильные покрытия включают в себя без ограничения жирные кислоты, жиры, фенилсалицилат, воски, шеллак, насыщенный аммиаком шеллак и ацетатфталаты целлюлозы. Покрытые сахаром таблетки представляют собой прессованные таблетки, окруженные сахарным покрытием, которые могут быть полезны при прикрытии неприятных вкусов или запахов и для защиты таблеток от окисления. Покрытые пленкой таблетки представляют собой прессованные таблетки, которые покрыты тонким слоем или пленкой из растворимого в воде вещества. Пленочные покрытия включают в себя без ограничения гидроксиэтилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиэтиленгликоль 4000 и ацетатфталат целлюлозы. Пленочные покрытия придают те же общие характеристики, что и сахарные покрытия. Многочисленные прессованные таблетки представляют собой прессованные таблетки, полученные более чем за один цикл прессования, включая слоистый таблетки и покрытые под прессованием или покрытые в сухом виде таблетки.

[0279] Таблетированные лекарственные формы могут быть получены из активного ингредиента в порошкообразной, кристаллической или гранулярной формах, отдельно или в комбинации с одним или более носителями или вспомогательными веществами, описанными в настоящем изобретении, включая связующие, разрыхлители, полимеры контролируемого высвобождения, смазывающие вещества, разбавители и/или красящие вещества. Ароматизирующие и подслащивающие вещества особенно применимы в составе жевательных таблеток и леденцов.

[0280] Представленные в настоящем изобретении фармацевтические композиции для перорального введения могут быть представлены в виде мягких или твердых капсул, которые могут быть сделаны из желатина, метилцеллюлозы, крахмала или альгината кальция. Твердая желатиновая капсула, также известная как твердая заполненная капсула

(DFC), состоит из двух разделов, один насажен над другим, тем самым полностью заключая активный ингредиент. Мягкая эластичная капсула (SEC) представляет собой мягкую, сферическую оболочку, такую как желатиновая оболочка, которая пластифицирована добавлением глицерина, сорбита или подобного полиола. Мягкие желатиновые оболочки могут содержать консервант для предупреждения роста микроорганизмов. Подходящими консервантами являются такие, которые описаны в настоящем изобретении, включая метил- и пропилпарабены и сорбиновую кислоту. Жидкие, полутвердые и твердые лекарственные формы, представленные в настоящем изобретении, могут быть инкапсулированы в капсуле. Подходящие жидкие и полутвердые лекарственные формы включают в себя растворы и суспензии в пропиленкарбонате, растительных маслах или триглицеридах. Капсулы, содержащие такие растворы, могут быть получены, как описано в патентах США №№ 4328245; 4409239 и 4410545. Капсулы также могут быть покрыты, как известно специалистам настоящей области техники, для модификации или поддержания растворения активного ингредиента.

[0281] Красящие и ароматизирующие вещества могут быть использованы во всех вышеуказанных лекарственных формах.

[0282] Представленные в настоящем изобретении фармацевтические композиции для перорального введения могут быть составлены в виде лекарственных форм немедленного или модифицированного высвобождения, включая формы отсроченного, замедленного, пульсирующего, контролируемого, направленного и запрограммированного высвобождения.

В. Парентеральное введение

[0283] Представленные в настоящем изобретении фармацевтические композиции могут быть введены парентерально при помощи инъекции, инфузии или имплантации для локального или системного введения. Используемое в настоящем описании парентеральное введение включает в себя внутривенное, внутриартериальное, интраперитонеальное, интратекальное, внутрижелудочковое, внутриуретральное, интрастернальное, внутрочерепное, внутримышечное, внутрисуставное, внутривузырное и подкожное введение.

[0284] Представленные в настоящем изобретении фармацевтические композиции для парентерального введения могут быть составлены в любых лекарственных формах, которые подходят для парентерального введения, включая растворы, суспензии, эмульсии, мицеллы, липосомы, микросферы, наносистемы и твердые формы, подходящие для растворов или суспензий в жидкости перед инъекцией. Такие лекарственные формы могут быть получены традиционными способами, известными специалистам в области

фармацевтической науки (см., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra).

[0285] Фармацевтические композиции, предусмотренные для парентерального введения, могут включать в себя один или более фармацевтически приемлемых носителей и вспомогательных веществ, включая без ограничения водные среды, смешиваемые с водой среды, неводные среды, противомикробные вещества или консерванты по отношению к росту микроорганизмов, стабилизаторы, усилители растворимости, изотонические вещества, буферные вещества, антиоксиданты, местные анестетики, суспендирующие и диспергирующие средства, смачивающие или эмульгирующие вещества, комплексообразующие вещества, секвестирующие или хелатообразующие вещества, криопротекторы, лиопротекторы, загустители, регулирующие значение pH вещества и инертные газы.

[0286] Подходящие водные среды включают в себя без ограничения воду, солевой раствор, физиологический солевой раствор или фосфатно-буферный солевой раствор (PBS), физиологический раствор для инъекций, раствор для инъекций Рингера, изотонический декстрозный раствор для инъекций, раствор для инъекций из стерильной воды, декстрозный и раствор Рингера с лактатом для инъекций. Подходящие неводные среды включают в себя без ограничения жирные масла растительного происхождения, касторовое масло, кукурузное масло, хлопковое масло, оливковое масло, арахисовое масло, масло мяты перечной, сафлоровое масло, кунжутное масло, соевое масло, гидрированные растительные масла, гидрированное соевое масло и среднецепочечные триглицериды кокосового масла и пальмоядрового масла. Подходящие смешиваемые с водой среды включают в себя без ограничения этанол, 1,3-бутандиол, жидкий полиэтиленгликоль (например, полиэтиленгликоль 300 и полиэтиленгликоль 400), пропиленгликоль, глицерин, *N*-метил-2-пирролидон, *N,N*-диметилацетамид и диметилсульфоксид.

[0287] Подходящие противомикробные вещества или консерванты включают в себя без ограничения фенолы, крезолы, ртутьсодержащие соединения, бензиловый спирт, хлорбутанол, метил и пропил-пара-гидроксibenзоаты, тимеросал, бензалкония хлорид (например, бензетония хлорид), метил- и пропилпарабены и сорбиновую кислоту. Подходящие изотонические средства включают в себя без ограничения хлорид натрия, глицерин и декстрозу. Подходящие буферные вещества включают в себя без ограничения фосфат и цитрат. Подходящие антиоксиданты являются такими, как описано в настоящем изобретении, включая бисульфит и метабисульфит натрия. Подходящие местные анестетики включают в себя без ограничения прокаина гидрохлорид. Подходящие суспендирующие и диспергирующие вещества являются такими, как описано в настоящем изобретении, включая карбоксиметилцеллюлозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу

и поливинилпирролидон. Подходящие эмульгирующие вещества являются такими, как описано в настоящем изобретении, включая полиоксиэтилена сорбитанмонолаурат, полиоксиэтилена сорбитанмонолаурат 80 и триэтаноламинолеат. Подходящие секвестрирующие или хелатообразующие вещества включают в себя без ограничения EDTA. Подходящие регулирующие значение pH вещества включают в себя без ограничения гидроксид натрия, хлористоводородную кислоту, лимонную кислоту и молочную кислоту. Подходящие комплексообразующие вещества включают в себя без ограничения циклодекстрины, включая α -циклодекстрин, β -циклодекстрин, гидроксипропил- β -циклодекстрин, сульфобутиловый эфир- β -циклодекстрин и сульфобутиловый эфир-7- β -циклодекстрин (CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS).

[0288] Если представленные в настоящем изобретении фармацевтические композиции составлены для многократного введения доз, парентеральные составы многократных дозировок должны содержать противомикробное вещество в бактериостатических или фунгистатических концентрациях. Все парентеральные составы должны быть стерильными, как известно и осуществимо в области техники.

[0289] В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтические композиции для парентерального введения представлены в виде готовых к использованию стерильных растворов. В соответствии с другим вариантом осуществления фармацевтические композиции представлены в виде стерильных, сухих растворимых продуктов, включая лиофилизированные порошки и гиподермические таблетки, которые были повторно растворены в среде перед применением. В соответствии еще с одним вариантом осуществления фармацевтические композиции представлены в виде готовых к использованию стерильных суспензий. В соответствии еще с одним вариантом осуществления фармацевтические композиции представлены в виде стерильных, сухих нерастворимых продуктов, которые были повторно растворены в среде перед применением. В соответствии еще с одним вариантом осуществления фармацевтические композиции представлены в виде готовых к использованию стерильных эмульсий.

[0290] Представленные в настоящем изобретении фармацевтические композиции для парентерального введения могут быть составлены в виде лекарственных форм немедленного или модифицированного высвобождения, включая формы отсроченного, замедленного, пульсирующего, контролируемого, направленного и запрограммированного высвобождения.

[0291] Представленные в настоящем изобретении фармацевтические композиции для парентерального введения могут быть составлены в виде суспензии, твердой, полутвердой или тиксотропной жидкости для введения как имплантированный депо-

препарат. В соответствии с одним вариантом осуществления представленные в настоящем изобретении фармацевтические композиции диспергированы в твердой внутренней матрице, которая окружена внешней полимерной мембраной, которая является нерастворимой в биологической жидкости, но позволяет активному ингредиенту в фармацевтических композициях диффундировать сквозь.

[0292] Подходящие внутренние матрицы включают в себя без ограничения полиметилметакрилат, полибутилметакрилат, пластифицированный или непластифицированный поливинилхлорид, пластифицированный нейлон, пластифицированный полиэтилентерефталат, природный каучук, полиизопрен, полиизобутилен, полибутадиен, полиэтилен, сополимеры этилена и винилацетата, силиконовый каучук, полидиметилсилоксаны, сополимеры силикона и карбоната, гидрофильные полимеры, такие как гидрогели сложных эфиров акриловой и метакриловой кислоты, коллаген, поперечно сшитый поливиниловый спирт и поперечно сшитый частично гидролизованный поливинилацетат.

[0293] Подходящие внешние полимерные мембраны включают в себя без ограничения полиэтилен, полипропилен, сополимеры этилена/пропилена, сополимеры этилена/этилакрилата, сополимеры этилена/винилацетата, силиконовый каучук, полидиметилсилоксаны, неопреновый каучук, хлорированный полиэтилен, поливинилхлорид, сополимеры винилхлорида с винилацетатом, винилиденхлорид, этилен и пропилен, иономер полиэтилентерефталата, бутиловый каучук эпихлоргидриновый каучук, сополимер этилена/винилового спирта, терполимер этилена/винилацетата/винилового спирта и сополимер этилена/винилоксиэтанола.

С. Модифицированное высвобождение

[0294] Представленные в настоящем изобретении фармацевтические композиции могут быть составлены в виде лекарственной формы модифицированного высвобождения. Используемый в настоящем описании термин «модифицированное высвобождение» относится к лекарственной форме, в которой степень или место высвобождения активного(ых) ингредиента(ов) отличаются от степени или места высвобождения немедленной лекарственной форма при введении тем же путем. Лекарственные формы модифицированного высвобождения включают в себя без ограничения лекарственные формы отсроченного, замедленного, пролонгированного, непрерывного, пульсирующего, контролируемого, ускоренного и быстрого, направленного и запрограммированного высвобождения и удерживающиеся в желудке лекарственные формы. Фармацевтические композиции в лекарственных формах модифицированного высвобождения могут быть получены с применением различных устройств для модифицированного высвобождения и

способов, известных специалистам настоящей области техники, включая в себя без ограничения матричные устройства для контролируемого высвобождения, осмотические устройства для контролируемого высвобождения, многочастичные устройства для контролируемого высвобождения, ионообменные смолы, энтеросолюбильные покрытия, многослойные покрытия, микросферы, липосомы и их комбинации. Скорость высвобождения активного(ых) ингредиента(ов) также может быть модифицирована изменением размера частиц и полиморфизма активного(ых) ингредиента(ов).

[0295] Примеры модифицированного высвобождения включают в себя без ограничения описанное в патентах США №№: 3845770; 3916899; 3536809; 3598123; 4008719; 5674533; 5059595; 5591767; 5120548; 5073543; 5639476; 5354556; 5639480; 5733566; 5739108; 5891474; 5922356; 5972891; 5980945; 5993855; 6045830; 6087324; 6113943; 6197350; 6248363; 6264970; 6267981; 6376461; 6419961; 6589548; 6613358 и 6699500.

[0296] В настоящем изобретении также представлены наборы, которые при использовании практикующим врачом могут упрощать введение соответствующего количества активных ингредиентов субъекту. В соответствии с определенными вариантами осуществления представленный в настоящем изобретении набор включает в себя один или более контейнеров и лекарственную форму соединения формулы (I) или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и ингибитор CDK (например, соединение формулы (II) или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство) (например, воруциклиб).

[0297] В соответствии с определенными вариантами осуществления представленный в настоящем изобретении набор включает в себя один или более контейнеров и лекарственную форму соединения формулы (I) или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и ингибитор CDK (например, соединение формулы (II) или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство) (например, воруциклиб). Представленные в настоящем изобретении наборы дополнительно могут включать в себя устройства, которые использовали для введения активных ингредиентов. Примеры таких устройств включают в себя без ограничения шприцы и инъекционные капельницы без игл.

[0298] Представленные в настоящем изобретении наборы дополнительно могут включать в себя фармацевтически приемлемые среды, которые могут быть использованы для введения одного или более активных ингредиентов. Например, если активный

ингредиент представлен в твердой форме, которая должна быть повторно растворена для парентерального введения, набор может содержать герметичный контейнер подходящей среды, в которой активный ингредиент может быть растворен с образованием стерильного раствора без частиц, который подходит для парентерального введения. Примеры фармацевтически приемлемых сред включают в себя без ограничения: водные среды, включая в себя без ограничения воду для инъекции USP, физиологический раствор для инъекций, инъекционный раствор Рингера, инъекционный раствор декстрозы, инъекционный раствор декстрозы и хлорида натрия и инъекционный раствор лактата Рингера; смешивающиеся с водой среды, включая в себя без ограничения этиловый спирт, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль; и неводные среды, включая в себя без ограничения кукурузное масло, хлопковое масло, арахисовое масло, кунжутное масло, этилолеат, изопрропилмириристант и бензилбензоат.

[0299] Настоящее раскрытие будет дополнительно более понятным при помощи следующих неограничивающих примеров.

ПРИМЕРЫ

[0300] Используемые в настоящем описании символы и условные обозначения, используемые в таких процессах, схемах и примерах, независимо от того, определена ли конкретно особая аббревиатура, согласуются с используемыми в современной научной литературе, например, the Journal of the American Chemical Society or the Journal of Biological Chemistry. В частности, но без ограничения они могут быть использованы в примерах и по всему описанию следующие аббревиатуры: г (граммы); мг (миллиграммы); мл (миллилитры); мкл, (микролитры); М (молярный); mM (миллимолярный), мкМ (микромолярный); экв. (эквивалент); ммоль (миллимоль), Гц (герц), МГц (мегагерц); ч или час. (час или часы); мин (минуты) и МС (масс-спектрометрия).

[0301] Для всех следующих примеров могут быть использованы стандартные способы обработки и очистки, известные специалистам настоящей области техники. Если не отмечено иное, все значения температуры выражены в °С (градусы по шкале Цельсия). Все реакции проводили при комнатной температуре, если не отмечено иное. Методики синтеза, представленные в настоящем описании, предусмотрены для иллюстрации при помощи примера применимой химии путем применения конкретных примеров и не указывают на объем раскрытия.

[0302] Синтез соединения А35 описан в патенте США № 9056852 В2, который включен путем ссылки в настоящее раскрытие.

Пример 1: Синтез 4-(2-(дифторметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)-*N*-(2-метил-1-(2-

(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)пропан-2-ил)-6-морфолино-1,3,5-триазин-2-амин, соединения А35

[0303] Смесь 4-(2-(дифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-N-(2-метил-1-(2-(пиперидин-4-ил)фенил)пропан-2-ил)-6-морфолино-1,3,5-триазин-2-амин (80 мг, 0,14 ммоль), водн. формальдегида (37%, 23 мг) и цианоборгидрида натрия (11 мг, 0,17 ммоль) в метаноле (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Неочищенный продукт очищали методом преп.-ВЭЖХ с получением соединения А35 (11 мг, 13% выход) в виде белого твердого вещества: 99% чистоты (ВЭЖХ); MS *m/z*: 577,3 (M+1); ¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц) δ 8,37 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,24 (1, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,00-3,70 (m, 8H), 3,28 (s, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,89-1,60 (m, 6H), 1,53 (s, 6H) ppm.

Пример 2: Оценка и определение лекарственных комбинаций с помощью лейкозных В-клеток от пациентов с CLL с применением *in vitro* модели микроокружения CLL

[0304] Имеющиеся в настоящее время данные показывают, что микроокружение стромы является критическим компонентом поддержания и выживания лейкозных клеток. Таким образом, участки стромы ткани образуют ниши для остаточного лейкоза, который в конечном итоге проявляется в рецидиве заболевания. С этой целью разработали уникальные системы, которые имитируют микроокружение стромы *in vivo* при CLL.

[0305] Методику костной биопсии модифицировали для создания долговременной и надежной системы стромальных клеток для изучения того, как мезенхимальные стромальные клетки (MSC) могут модулировать апоптоз В-клеток при CLL. Имеются доказательства того, что эта модельная система MSC имеет физиологическое значение для межклеточных взаимодействий у хозяина при CLL, т.е., влияние MSC на выживаемость В-клеток CLL, лекарственную устойчивость, а также индуцирует ангиогенный переключатель. Кроме того, было обнаружено, что кокультивирование MSC с В-клетками при CLL индуцирует фенотип активации CLL В-клеток, включая повышенную экспрессию CD38 наряду с повышенной экспрессией CD71, CD25, CD69 и CD70. В-клетки при CLL, выделенные от пациентов с CLL в анализах кокультивирования, представляют собой систему для моделирования заболеваний человека для оценки лекарственных препаратов в зависимости от микроокружения опухоли (ТМЕ). Исследование лекарственных препаратов можно проводить там, где могут быть проверены диапазоны доз лекарственных препаратов, а также последовательность того, как лекарственные комбинации (например, ингибиторы Р13К с воруциклибом) могут влиять на апоптоз В-клеток при CLL. Применение этой модельной системы также может предоставить информацию о синергизме, дополнительных или ингибирующих эффектах при исследовании лекарственных

комбинаций.

[0306] Воруциклиб, сильнодействующий ингибитор циклин-зависимой киназы для перорального применения, комбинируют с ингибитором PI3K (например, соединением формулы (I) или его изотопным вариантом; или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом или пролекарством) при индукции апоптоза В-клеток при CLL, как оценивали в *in vitro* системе MSC. Исследовали последовательность введения воруциклиба и ингибиторов PI3K (например, соединения формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства). Из этих кокультур собирали В-клетки при CLL для оценки сигнальных путей и профилей экспрессии генов. Белки, связанные с ключевыми медиаторами сигнальных путей, включая цитокины и хемокины, наряду с про- и антиапоптотическими белками, оценивали в отношении природы механизма (механизмов) апоптоза В-клеток при CLL, индуцированного этими комбинациями ингибиторов воруциклиба/PI3K (например, комбинациями воруциклиба с соединением формулы (I) или его изотопным вариантом; или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом или пролекарством). Профили экспрессии РНК оценивали для получения более глубокого понимания нарушения путей, которые изменяются в В-клетках при CLL, а также изменений в иммунных субпопуляциях при воздействии лекарственных препаратов, исследуемых в этом предложении.

Пример 3: Изучение комбинации ингибитора PI3K и воруциклиба у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом (CLL)

[0307] Целью этого исследования была оценка безопасности и эффективности соединения А35, А36, А68 или А70 и воруциклиба у пациентов с CLL.

[0308] Первичные критерии эффективности: определение приемлемых нежелательных явлений, которые связаны с лечением [временные рамки: 6 месяцев после терапии]. Определение частоты нежелательных явлений, любых потенциальных отклонений в лабораторных результатах и любых дозолIMITИРУЮЩИХ видов токсичности.

[0309] Вторичные критерии эффективности: частота общего ответа [временные рамки: до одного года]. Частота общего ответа (ORR) у пациентов с CLL, получавших лечение с помощью комбинации соединения А35, А36, А68 или А70 и воруциклиба.

Группы

Экспериментальная: воруциклиб + соединение А35, А36, А68 или А70
воруциклиб, суточная доза для перорального применения – 10-500 мг
Соединение А35, А36, А68 или А70, суточная

Назначенные процедуры

Ингибитор PI3K: Соединение А35, А36, А68 или А70, один раз в день, средство для перорального применения
Воруциклиб

Группы

доза для перорального применения – 30 мг

Назначенные процедуры

Один раз в день, средство для перорального применения

Экспериментальная: воруциклиб + соединение A35, A36, A68 или A70

Воруциклиб, суточная доза для перорального применения – 10-500 мг

Соединение A35, A36, A68 или A70, суточная доза для перорального применения – 45 мг

Ингибитор Р1ЗК: Соединение A35, A36, A68 или A70, один раз в день, средство для перорального применения

Воруциклиб

Один раз в день, средство для перорального применения

Экспериментальная: воруциклиб + соединение A35, A36, A68 или A70, воруциклиб, суточная доза для перорального применения – 10-500 мг

Соединение A35, A36, A68 или A70, суточная доза для перорального применения – 60 мг

Ингибитор Р1ЗК: Соединение A35, A36, A68 или A70, один раз в день, средство для перорального применения

Воруциклиб

Один раз в день, средство для перорального применения

Экспериментальная: воруциклиб + соединение A35, A36, A68 или A70

Воруциклиб, суточная доза для перорального применения – 10-500 мг

Соединение A35, A36, A68 или A70, суточная доза для перорального применения – 120 мг

Ингибитор Р1ЗК: Соединение A35, A36, A68 или A70, один раз в день, средство для перорального применения

Воруциклиб

Один раз в день, средство для перорального применения

Экспериментальная: воруциклиб + соединение A35, A36, A68 или A70

Воруциклиб, суточная доза для перорального применения – 10-500 мг

Соединение A35, A36, A68 или A70, суточная доза для перорального применения – 150 мг

Ингибитор Р1ЗК: Соединение A35, A36, A68 или A70, один раз в день, средство для перорального применения

Воруциклиб

Один раз в день, средство для перорального применения

[0310] Пациенты не должны были подвергаться воздействию соединений до включения в исследование. Пациенты не должны были получать лечение по поводу рака в течение 2 недель до начала исследования. Лечение включало применение химиотерапии, гемопозитических факторов роста и биологической терапии, такой как моноклональные антитела. Пациенты должны были восстановиться от всех видов токсичности (до 0 или 1 степени), ассоциированных с предыдущим лечением. Всех субъектов оценивали в отношении безопасности, и все образцы крови для фармакокинетического анализа собирали в соответствии с графиком. Все исследования проводили с одобрения институционального комитета по этике и согласия пациентов.

[0311] Дозы соединений могли сохранять или изменять с учетом токсичности на основании оценок, указанных ниже. Лечение повторяли каждые 28 дней при отсутствии

неприемлемой токсичности. Дозолимитирующие виды токсичности определяли в соответствии с определениями и стандартами, установленными Общими терминологическими критериями нежелательных явлений (СТСАЕ) Национального института рака (NCI), версия 3.0 (9 августа 2006 г.).

[0312] Периодический отбор образцов крови выполняли путем прямой пункции вены до и после введения соединения. Образцы венозной крови (5 мл) для определения концентраций в сыворотке крови брали за приблизительно 10 минут до введения и примерно в следующие моменты времени после введения: 1-й, 8-й и 15-й дни. Каждый образец сыворотки крови разделяли на две аликвоты. Все образцы сыворотки крови хранили при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Образцы сыворотки крови переносили на сухой лед.

[0313] Фармакокинетический анализ: перед началом лечения и на 1-й, 8-й и 15-й дни пациенты проходили отбор образцов плазмы/сыворотки крови для фармакокинетической оценки. Фармакокинетические параметры рассчитывали независимо от модели способами в компьютерной системе Digital Equipment Corporation VAX 8600 с использованием последней версии программного обеспечения BIOAVL. Определяли следующие параметры фармакокинетики: максимальную концентрацию в сыворотке крови (C_{\max}); время до достижения максимальной концентрации в сыворотке крови (t_{\max}); площадь под кривой концентрация-время (AUC) от нулевого момента времени до момента последнего взятия пробы крови (AUC_{0-72}), рассчитанная с использованием правила линейных трапеций; и конечный период полувыведения ($t_{1/2}$), рассчитанный на основе константы скорости выведения. Константу скорости выведения оценивали с помощью линейной регрессии последовательных точек данных в конечной линейной области логарифмического линейного графика зависимости концентрации от времени. Среднее значение, стандартное отклонение (SD) и коэффициент вариации (CV) фармакокинетических параметров рассчитывали для каждого вида лечения. Рассчитывали соотношение средних значений параметра (состав с добавлением консервантов/состав без добавления консервантов).

[0314] Ответ пациентов на комбинированную терапию: ответ пациентов оценивали с помощью визуализации с применением рентгеновского исследования, изображений СТ и МРТ и визуализацию выполняли до начала исследования и в конце первого цикла, при этом дополнительную визуализацию выполняли каждые четыре недели или в конце последующих циклов. Средства визуализации выбирали на основе типа рака и осуществимости/доступности, и одно и то же средство визуализации использовали для аналогичных типов рака, а также на протяжении всего курса исследования каждого пациента. Ответ пациента также оценивали с помощью общего количества клеток крови

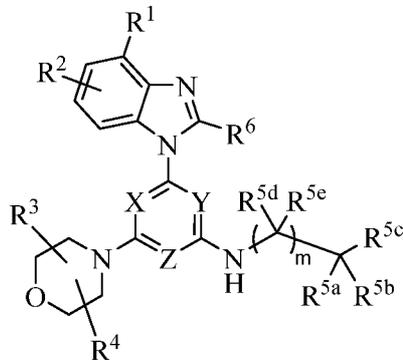
и/или биопсии костного мозга. Частота ответов определяли с использованием критериев RECIST. (Therasse et al, J. Natl. Cancer Inst. 2000 Feb 2; 92(3):205-16; <http://ctep.cancer.gov/forms/TherasseRECISTJNCI.pdf>). После завершения исследуемого лечения за пациентами периодически наблюдали в течение 4 недель.

[0315] Примеры, изложенные выше, предусмотрены для того, чтобы дать специалистам в данной области техники полное раскрытие и описание того, как создавать и использовать заявленные варианты осуществления, и не предназначены для ограничения объема того, что раскрыто в настоящем документе. Предполагается, что модификации, очевидные для специалистов в данной области техники, входят в объем следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или предупреждения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества:

а) соединения формулы (I):



Формула (I),

или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства;

где:

X, Y и Z каждый независимо представляет собой N или CR^X, при условии, что по меньшей мере два из X, Y и Z представляют собой атомы азота; где R^X представляет собой водород или C₁₋₆ алкил;

R¹ и R² каждый независимо представляет собой (a) водород, циано, галоген или нитро; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} или -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}; где каждый из R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} и R^{1d} независимо представляет собой (i) водород; (ii) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил;

R³ и R⁴ каждый независимо представляет собой водород или C₁₋₆ алкил; или R³ и R⁴ связаны вместе с образованием связи, C₁₋₆ алкилена, C₁₋₆ гетероалкилена, C₂₋₆ алкенилена или C₂₋₆ гетероалкенилена;

R^{5a} представляет собой (a) водород или галоген; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил,

C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (с) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1aS}(O)R^{1d}$, $-NR^{1aS}(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1aS}(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1aS}(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

R^{5b} представляет собой (а) галоген; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (с) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1aS}(O)R^{1d}$, $-NR^{1aS}(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1aS}(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1aS}(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

R^{5c} представляет собой $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -(C₆₋₁₄ арил) или $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -гетероарил;

R^{5d} и R^{5e} каждый независимо представляет собой (а) водород или галоген; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (с) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1aS}(O)R^{1d}$, $-NR^{1aS}(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1aS}(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1aS}(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

R^{5f} и R^{5g} каждый независимо представляет собой (а) водород или галоген; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (с) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1aS}(O)R^{1d}$, $-NR^{1aS}(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1aS}(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1aS}(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$; или (d) если один вариант R^{5f} и один вариант R^{5g} присоединены к тому же атому углерода, R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₁₀ циклоалкил или гетероциклил;

R⁶ представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, $-S-C_{1-6}$ алкил, $-S(O)-C_{1-6}$ алкил или $-SO_2-C_{1-6}$ алкил;

m представляет собой 0 или 1; и

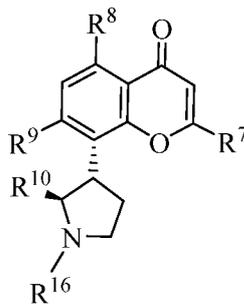
n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

при этом каждый алкил, алкилен, гетероалкилен, алкенил, алкенилен, гетероалкенилен, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероциклил в $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^X, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}$ и R^{5g} необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, где каждый заместитель Q независимо выбран из (a) оксо, циано, галогена и нитро; (b) C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-14} арила, C_{7-15} аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и (c) $-C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -C(NR^a)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, -OC(=NR^a)NR^bR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)_2R^a, -OS(O)NR^bR^c, -OS(O)_2NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^aC(O)R^d, -NR^aC(O)OR^d, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)_2R^d, -NR^aS(O)NR^bR^c, -NR^aS(O)_2NR^bR^c, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)_2R^a, -S(O)NR^bR^c$ и $-S(O)_2NR^bR^c$, где каждый из R^a, R^b, R^c и R^d независимо представляет собой (i) водород; (ii) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; или (iii) R^b и R^c вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, который дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

где каждый Q^a независимо выбран из группы, состоящей из (a) оксо, циано, галогена и нитро; (b) C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-14} арила, C_{7-15} аралкила, гетероарила и гетероциклила; и (c) $-C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(NR^e)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)_2R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)_2NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR^eC(O)R^h, -NR^eC(O)OR^h, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^h, -NR^eS(O)_2R^h, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)_2NR^fR^g, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)_2R^e, -S(O)NR^fR^g$ и $-S(O)_2NR^fR^g$; где каждый из R^e, R^f, R^g и R^h независимо представляет собой (i) водород; (ii) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) R^f и R^g вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил;

где два заместителя Q, которые смежные друг с другом, необязательно образуют C_{3-10} циклоалкенил, C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и

b) соединения формулы (II):



Формула (II),

или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства; где:

R^7 представляет собой фенил, гетероцикл или гетероарил, где фенил, гетероцикл или гетероарил в R^7 каждый необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, нитро, циано, C_1 - C_4 -алкила, фторметила, дифторметила, трифторметила, C_1 - C_4 -алкокси, гидроксила, карбоксила, C_1 - C_4 -алкоксикарбонила, C_1 - C_4 -алкиленгидроксила, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, циклоалкила, $-NR^{11}R^{12}$ и $-SR^{13}$;

R^8 и R^9 каждый независимо представляет собой галоген, гидроксил или $-OR^{15}$;

R^{10} представляет собой C_1 - C_4 -алкиленгидроксил;

R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой водород, C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкоксикарбонил, C_1 - C_4 -алкилкарбонил или арил; или R^{11} и R^{12} вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать пяти- или шестичленное кольцо, которое может необязательно содержать дополнительный гетероатом;

R^{13} представляет собой водород, C_1 - C_4 -алкил, арил или $-SR^{14}$;

R^{14} представляет собой C_1 - C_4 -алкил или арил;

R^{15} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_{10} -алкил, C_1 - C_4 -алканоил; замещенный или незамещенный ароил; и

R^{16} представляет собой водород или C_1 - C_4 -алкил.

2. Способ по п. 1, при котором R^{5b} представляет собой (a) галоген; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил или гетероарил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$.

3. Способ по п. 1, при котором R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляет собой (a) галоген; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$.

4. Способ по п. 3, при котором R^{5a} и R^{5b} каждый представляет собой метил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя атомом(ами) галогена.

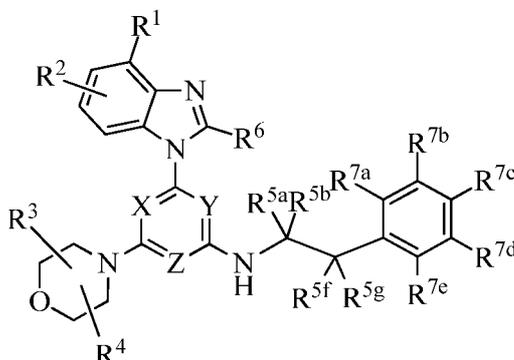
5. Способ по любому из пп. 1-4, при котором n представляет собой 1.

6. Способ по любому из пп. 1-5, при котором R^{5f} и R^{5g} каждый представляет собой водород.

7. Способ по любому из пп. 1-4, при котором n представляет собой 0.

8. Способ по любому из пп. 1-7, при котором m представляет собой 0.

9. Способ по любому из пп. 1-8, при котором соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (XI):

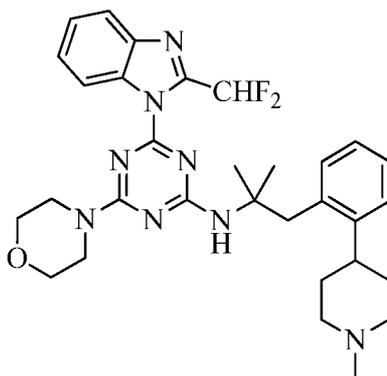


Формула (XI)

или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; где:

R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} каждый независимо представляет собой (a) водород, циано, галоген или нитро; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; или (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$ или $-S(O)_2NR^bR^c$; или два из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , которые являются смежными друг с другом, образуют C_{3-10} циклоалкенил, C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a .

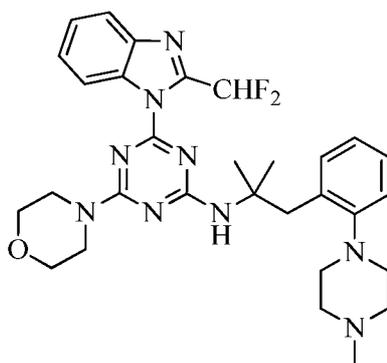
10. Способ по любому из пп. 1-9, при котором соединение формулы (I) представляет собой соединение A35:



Соединение A35

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

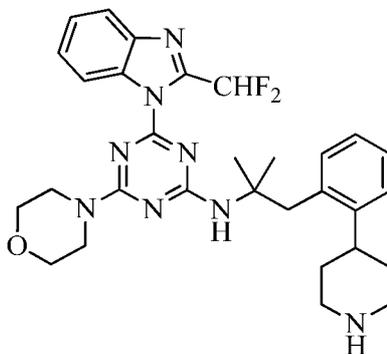
11. Способ по любому из пп. 1-9, при котором соединение формулы (I) представляет собой соединение A36:



Соединение A36

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

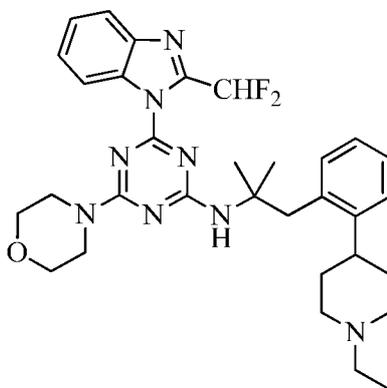
12. Способ по любому из пп. 1-9, при котором соединение формулы (I) представляет собой соединение A68:



Соединение A68

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

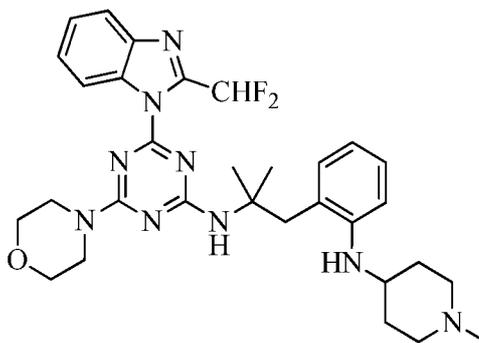
13. Способ по любому из пп. 1-9, при котором соединение формулы (I) представляет собой соединение A70:



Соединение A70

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

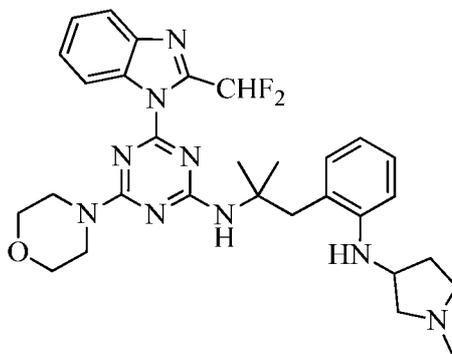
14. Способ по любому из пп. 1-9, при котором соединение формулы (I) представляет собой соединение A37:



Соединение A37

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

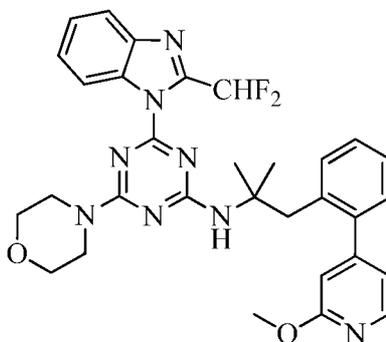
15. Способ по любому из пп. 1-9, при котором соединение формулы (I) представляет собой соединение A38:



Соединение A38

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

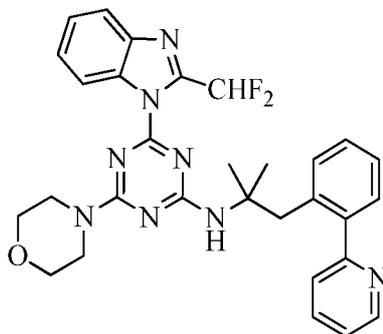
16. Способ по любому из пп. 1-9, при котором соединение формулы (I) представляет собой соединение A41:



Соединение A41

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

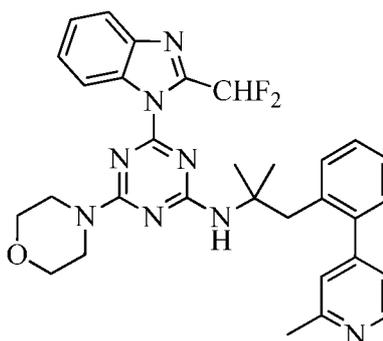
17. Способ по любому из пп. 1-9, при котором соединение формулы (I) представляет собой соединение A42:



Соединение A42

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

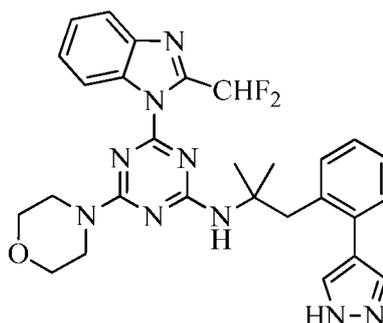
18. Способ по любому из пп. 1-9, при котором соединение формулы (I) представляет собой соединение A43:



Соединение A43

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

19. Способ по любому из пп. 1-9, при котором соединение формулы (I) представляет собой соединение A44:



Соединение A44

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

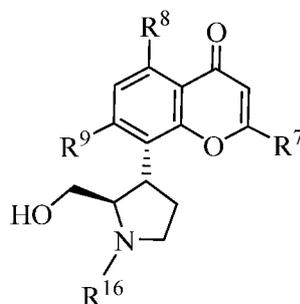
20. Способ по любому из пп. 1-19, при котором:

R^7 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, нитро, циано, C_1 - C_4 -алкила, фторметила, дифторметила, трифторметила, C_1 - C_4 -алкокси, гидроксила, карбоксила, C_1 - C_4 -алкоксикарбонила, C_1 - C_4 -алкиленгидроксила, $-C(O)NH_2$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, циклоалкила, $-NR^{11}R^{12}$ и $-SR^{13}$; или R^{11} и R^{12} вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать пяти- или шестичленное кольцо, которое может необязательно содержать дополнительный гетероатом; R^{13} представляет собой водород, C_1 - C_4 -алкил, арил или $-SR^{14}$; и R^{14} представляет собой C_1 - C_4 -алкил или арил;

R^8 и R^9 независимо представляют собой гидроксил или $-OR^{15}$; где R^{15} является одинаковым или отличается для R^8 и R^9 и представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_{10} -алкил, C_1 - C_4 -алканоил, замещенный или незамещенный ароил; и

R^{16} представляет собой C_1 - C_4 -алкил.

21. Способ по любому из пп. 1-19, при котором соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (XA):



Формула (XA)

или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарства;

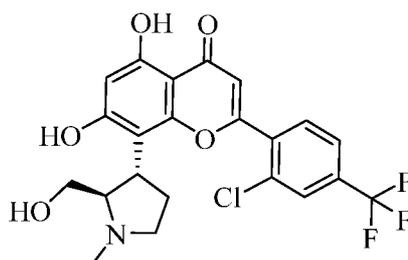
где:

R^8 и R^9 каждый независимо представляет собой галоген, гидроксил или $-OR^{15}$;

R^{15} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_{10} -алкил, C_1 - C_4 -алканоил, замещенный или незамещенный ароил; и

R^{16} представляет собой водород или C_1 - C_4 -алкил.

22. Способ по любому из пп. 1-21, при котором соединение формулы (II) представляет собой соединение I:



Соединение I

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

23. Способ по любому из предыдущих пунктов, при котором рак представляет собой гематологическое злокачественное новообразование.

24. Способ по любому из предыдущих пунктов, при котором рак представляет собой В-клеточное злокачественное новообразование.

25. Способ по любому из предыдущих пунктов, при котором рак представляет собой острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), хронический миелогенный лейкоз (CML), острый моноцитарный лейкоз (AMoL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический лимфоцитарный лейкоз с высоким риском (CLL), малую лимфоцитарную лимфому (SLL), малую лимфоцитарную лимфому (SLL) с высоким риском, фолликулярную лимфому (FL), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), лимфому из клеток мантии (MCL), макроглобулинемию Вальденстрема, множественную миелому, В-клеточную лимфому экстра nodальной маргинальной зоны, В-клеточную лимфому узловой маргинальной зоны, лимфому Беркитта, отличную от лимфомы Беркитта высокодифференцированную В-клеточную лимфому, В-клеточную первичную медиастинальную лимфому (PMBL), иммунобластную крупноклеточную лимфому, В-лимфобластную лимфому из клеток-предшественников, пролимфоцитарный лейкоз В-клеток, лимфоплазмочитарную лимфому, лимфому маргинальной зоны селезенки, плазмочеточную миелому, плазмоцитому, медиастинальную (тимусную) крупноклеточную В-клеточную лимфому, внутрисосудистую крупноклеточную В-клеточную лимфому, первичную выпотную лимфому или лимфоматозидный гранулематоз.

26. Способ по любому из предыдущих пунктов, при котором рак представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз или неходжкинскую лимфому.

27. Способ по любому из предыдущих пунктов, при котором рак представляет собой неходжкинскую лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL).

28. Способ по любому из предыдущих пунктов, при котором рак представляет собой рецидивирующую/рефрактерную диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (г/г DLBCL).

29. Способ по пп. 27 или 28, при котором диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома представляет собой активированную В-клетку (ABC DLBCL) или В-клетку зародышевого центра (GCB DLBCL).

30. Способ по любому из пп. 1-22, при котором рак представляет собой фолликулярную лимфому (FL).

31. Способ по любому из предыдущих пунктов, при котором соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант и соединение формулы (II) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант вводят одновременно, приблизительно одновременно или последовательно в любом порядке.

32. Способ по любому из предыдущих пунктов, при котором соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант и соединение формулы (II) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант вводят одновременно или приблизительно одновременно.

33. Способ по любому из предыдущих пунктов, при котором соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант и соединение формулы (II) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант вводят последовательно.

34. Способ по п. 33, при котором соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь

энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант вводят перед соединением формулы (II) или его энантиомером, смесью энантиомеров, смесью двух или более диастереомеров или изотопным вариантом.

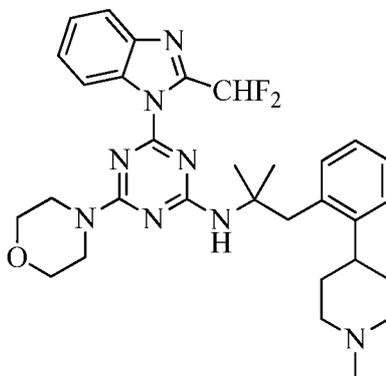
35. Способ по п. 33, при котором соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант вводят после соединения формулы (II) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта.

36. Способ по любому из предыдущих пунктов, при котором соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство составлены в виде таблетки или капсулы.

37. Способ по любому из предыдущих пунктов, при котором соединение формулы (II) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант составлены в виде таблетки или капсулы.

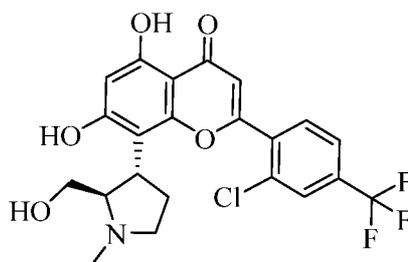
38. Способ по любому из предыдущих пунктов, при котором соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство совместно составлены с соединением формулы (II) или его энантиомером, смесью энантиомеров, смесью двух или более диастереомеров или изотопным вариантом.

39. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение A35:



Соединение A35

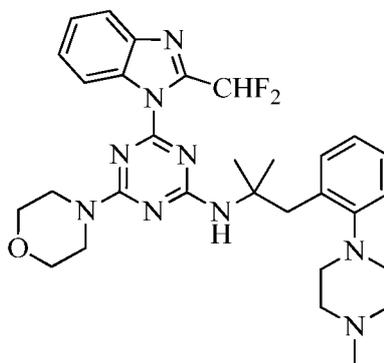
или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; соединение I:



Соединение I

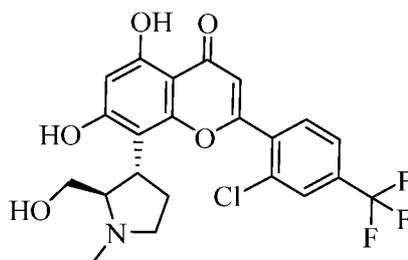
или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

40. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение A36:



Соединение A36

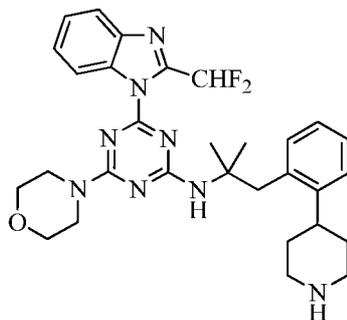
или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; соединение I:



Соединение I

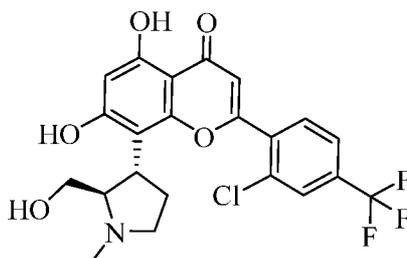
или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

41. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение A68:



Соединение A68

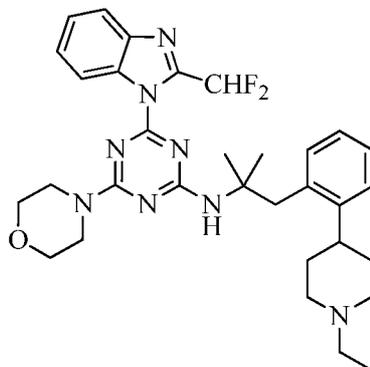
или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; соединение I:



Соединение I

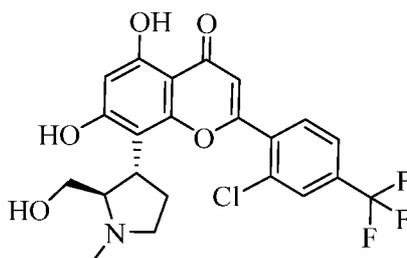
или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

42. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение A70:



Соединение A70

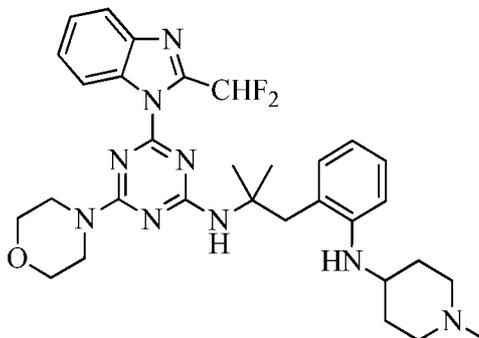
или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; соединение I:



Соединение I

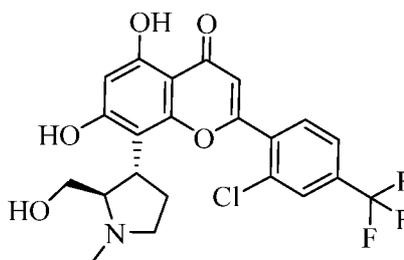
или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

43. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение A37:



Соединение A37

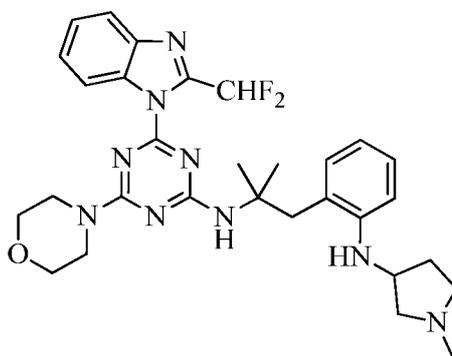
или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; соединение I:



Соединение I

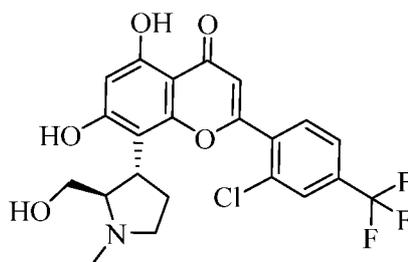
или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

44. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение A38:



Соединение A38

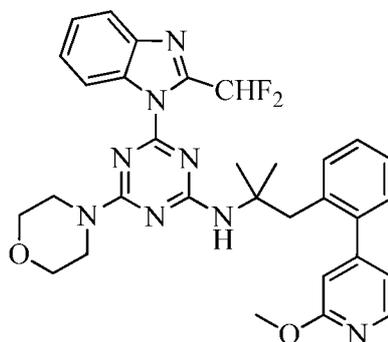
или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; соединение I:



Соединение I

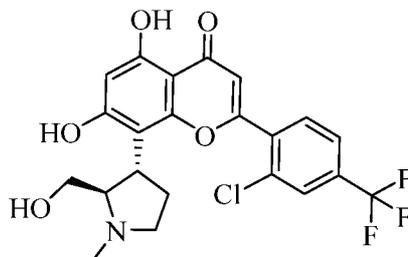
или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

45. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение A41:



Соединение A41

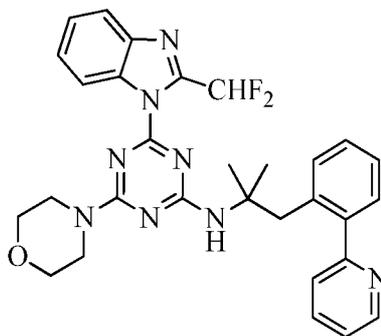
или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; соединение I:



Соединение I

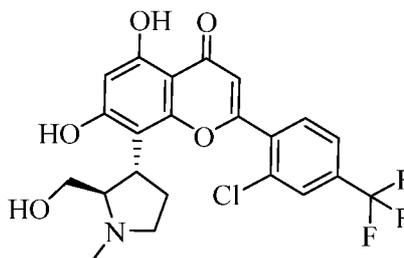
или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

46. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение A42:



Соединение A42

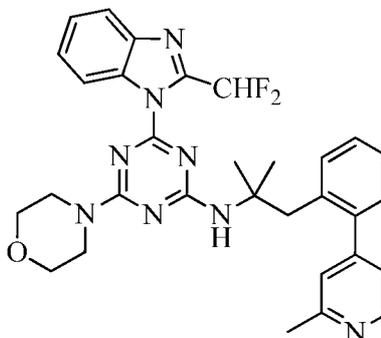
или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; соединение I:



Соединение I

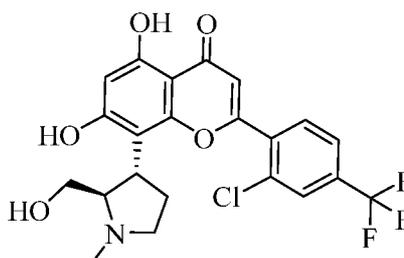
или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

47. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение A43:



Соединение A43

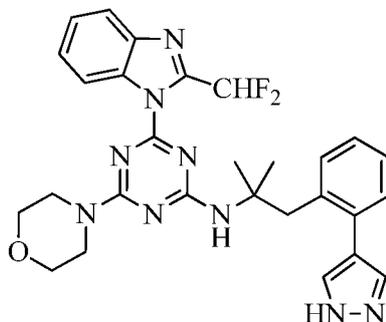
или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; соединение I:



Соединение I

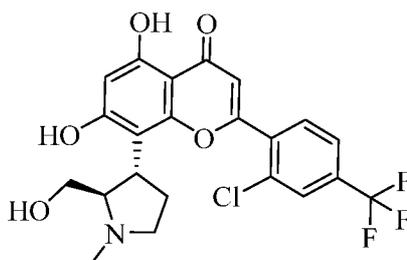
или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

48. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение A44:



Соединение A44

или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; соединение I:



Соединение I

или его изотопный вариант или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

49. Способ лечения или предупреждения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 39-48.

50. Способ по п. 49, при котором рак представляет собой гематологическое злокачественное новообразование.

51. Способ по пп. 49 или 50, при котором рак представляет собой В-клеточное злокачественное новообразование.

52. Способ по любому из пп. 49-51, при котором рак представляет собой острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), хронический

миелогенный лейкоз (СМL), острый моноцитарный лейкоз (АМоL), хронический лимфоцитарный лейкоз (СLЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз с высоким риском (СLЛ), малую лимфоцитарную лимфому (SLL), малую лимфоцитарную лимфому (SLL) с высоким риском, фолликулярную лимфому (FL), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), лимфому из клеток мантии (MCL), макроглобулинемию Вальденстрема, множественную миелому, В-клеточную лимфому экстранодальной маргинальной зоны, В-клеточную лимфому узловой маргинальной зоны, лимфому Беркитта, отличную от лимфомы Беркитта высокодифференцированную В-клеточную лимфому, В-клеточную первичную медиастинальную лимфому (PMBL), иммунобластную крупноклеточную лимфому, В-лимфобластную лимфому из клеток-предшественников, пролимфоцитарный лейкоз В-клеток, лимфоплазмоцитарную лимфому, лимфому маргинальной зоны селезенки, плазмноклеточную миелому, плазмоцитому, медиастинальную (тимусную) крупноклеточную В-клеточную лимфому, внутрисосудистую крупноклеточную В-клеточную лимфому, первичную выпотную лимфому или лимфоматоидный гранулематоз.

53. Способ по любому из пп. 49-51, при котором рак представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз или неходжкинскую лимфому.

54. Способ по любому из пп. 49-51, при котором рак представляет собой неходжкинскую лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL).

55. Способ по п. 54, при котором рак представляет собой рецидивирующую/рефрактерную диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (г/г DLBCL).

56. Способ по пп. 54 или 55, при котором диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома представляет собой активированную В-клетку (ABC DLBCL) или В-клетку зародышевого центра (GCB DLBCL).

57. Способ по любому из пп. 49-51, при котором рак представляет собой фолликулярную лимфому (FL).