

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **040851**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.08.04

(21) Номер заявки
201990669

(22) Дата подачи заявки
2017.09.18

(51) Int. Cl. **A61K 9/28** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

(31) **62/396,734; 62/412,720**

(32) **2016.09.19; 2016.10.25**

(33) **US**

(43) **2019.09.30**

(86) **PCT/US2017/052086**

(87) **WO 2018/053437 2018.03.22**

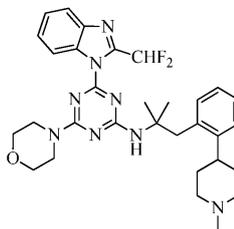
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МЕЙ ФАРМА, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Голд Дэниел П. (US)

(74) Представитель:
**Строкова О.В., Глухарёва А.О., Лыгу
Т.Н., Угрюмов В.М., Христофоров
А.А., Гизатуллина Е.М., Гизатуллин
Ш.Ф., Костюшенкова М.Ю., Осипенко
Н.В., Лебедев В.В., Парамонова К.В.,
Николаева О.А. (RU)**

(56) **US-A1-20120252802**
US-A1-20160193211
WO-A1-2014055647
US-A1-20140088102
US-A1-20130150364
US-A1-20120165309

(57) Изобретение относится к области фармацевтики, а именно к способу лечения или предотвращения В-клеточной злокачественной опухоли, включающему введение пациенту соединения (I)



и второго агента - ибрутиниб или BGB3111. Также предложена фармацевтическая композиция, содержащая указанную комбинацию, и применение для лечения или предотвращения В-клеточной злокачественной опухоли.

B1**040851****040851****B1**

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Заявка на данное изобретение испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/412,720, поданной 25 октября 2016 г., и предварительной заявке на патент США № 62/396,734, поданной 19 сентября 2016 г. Раскрытие каждой из предшествующих заявок считается ее частью и тем самым включено посредством ссылки во всей своей полноте в раскрытие настоящего изобретения.

Область техники

В настоящем документе предлагаются способы лечения заболеваний с использованием комбинированной терапии для лечения пролиферативного заболевания, включая рак, аутоиммунного заболевания и воспалительного заболевания. В некоторых вариантах осуществления эти способы включают введение пациенту эффективного количества ингибитора фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и эффективного количества второго агента, выбранного из ингибитора тирозинкиназы Брутона (ВТК), ингибитора Bcl-2, ингибитора EZH2 или их комбинации.

Уровень техники

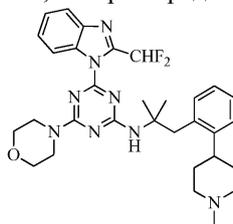
Фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) играют множество ролей в физиологии нормальной ткани (Foukas & Shepherd, Biochem. Soc. Trans. 2004, 32, 330; Shepherd, Acta Physiol. Scand. 2005, 183, 3), p110 α играет специфическую роль в росте рака, p110 β - в образовании тромба, опосредованного интегрином α _v β ₃ (Jackson et al., Nat. Med. 2005, 11, 507), и p110 γ при воспалении, ревматоидном артрите и других хронических воспалительных состояниях (Barber et al., Nat. Med. 2005, 11, 933; Camps et al., Nat. Med. 2005, 11, 936; Rommel et al., Nat. Rev. 2007, 7, 191; и Ito, et al., J. Pharm. Exp. Therap. 2007, 321, 1). Ингибиторы PI3K обладают терапевтическим потенциалом при лечении различных пролиферативных заболеваний, включая рак.

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ВТК) представляют собой класс лекарственных средств, которые ингибируют тирозинкиназу Брутона, член семейства киназ Тес, имеющую важное значение в передаче сигналов В-клеточного рецептора антигена (SCR). По-прежнему существует необходимость в разработке эффективных количеств принимаемого лекарственного средства и схем приема для введения ингибиторов PI3K и ингибиторов ВТК в комбинации со вторым агентом для лечения, предотвращения и контроля различных пролиферативных заболеваний, включая рак, аутоиммунных заболеваний и/или воспалительных заболеваний.

Сущность изобретения

В одном аспекте изобретения предложен способ лечения или предотвращения В-клеточной злокачественной опухоли, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом:

- (i) эффективного количества соединения, которое представляет собой соединение (I)



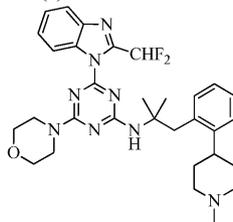
Соединение (I)

или его фармацевтически приемлемой соли; и

- (ii) эффективного количества второго агента, который представляет собой ибрутиниб или BGB3111.

В другом аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция для лечения или предотвращения В-клеточной злокачественной опухоли, содержащая:

- (i) эффективное количество соединения (I)

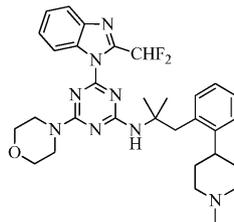


Соединение (I)

или его фармацевтически приемлемой соли;

- (ii) эффективное количество второго агента, который представляет собой ибрутиниб или BGB3111;
(iii) фармацевтически приемлемый носитель.

В еще одном аспекте предложено применение соединения (I)



Соединение (I)

или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым агентом, который представляет собой ибрутиниб или BGB3111, для лечения или предотвращения В-клеточной злокачественной опухоли.

В некоторых вариантах осуществления второй агент представляет собой ибрутиниб.

В некоторых вариантах осуществления второй агент представляет собой BGB3111.

В некоторых вариантах осуществления В-клеточная злокачественная опухоль представляет собой неходжкинскую лимфому.

В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), фолликулярную лимфому (FL), экстранодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны, нодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны, лимфому маргинальной зоны селезенки, лимфому из клеток мантийной зоны (MCL) или диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL).

В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой фолликулярную лимфому (FL).

Включение сведений путем ссылки

Все публикации, патенты и заявки на патенты, упомянутые в данном описании, включены в настоящий документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент были конкретно и отдельно указаны для включения посредством ссылки.

Краткое описание чертежей

Новые отличительные признаки изобретения подробно изложены в прилагаемой формуле изобретения. Лучшее понимание отличительных признаков и преимуществ настоящего изобретения будет получено путем ссылки на следующее подробное описание, в котором изложены иллюстративные варианты осуществления, в которых используются принципы изобретения, и дополняющие их чертежи.

На фиг. 1 показан % ингибирования роста в зависимости от концентрации соединения (I) в клетках DB, измеренный в анализе ATPLite.

На фиг. 2 показан % ингибирования роста в зависимости от концентрации соединения (I) в клетках DONN-2, измеренный в анализе ATPLite.

На фиг. 3 показан % ингибирования роста в зависимости от концентрации соединения (I) в клетках HT, измеренный в анализе ATPLite.

На фиг. 4 показан % ингибирования роста в зависимости от концентрации соединения (I) в клетках NU-DHL-1, измеренный в анализе ATPLite.

На фиг. 5 показан % ингибирования роста в зависимости от концентрации соединения (I) в клетках OSI-Ly19, измеренный в анализе ATPLite.

На фиг. 6 показан % ингибирования роста в зависимости от концентрации соединения (I) в клетках OSI-Ly3, измеренный в анализе ATPLite.

На фиг. 7 показан % ингибирования роста в зависимости от концентрации соединения (I) в клетках Pfeiffer, измеренный в анализе ATPLite.

На фиг. 8 показан % ингибирования роста в зависимости от концентрации соединения (I) в клетках SU-DHL-10, измеренный в анализе ATPLite.

На фиг. 9 показан рост ингибирования (GI_{50}) для соединения (I) в тестируемых клеточных линиях.

На фиг. 10 показан % ингибирования роста для соединения (I) в тестируемых клеточных линиях.

Подробное описание изобретения

В настоящем документе описаны фармацевтические композиции, содержащие i) ингибитор PI3K и ii) ингибитор ВТК, ингибитор Vcl-2, ингибитор EZH2 или любую их комбинацию. В некоторых случаях фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для лечения заболеваний или расстройств, таких как рак, аутоиммунное заболевание или воспалительное заболевание. Также в настоящем документе описаны способы лечения заболеваний и расстройств, таких как рак, аутоиммунное заболевание или воспалительное заболевание, с помощью комбинации i) ингибитора PI3K и ii) ингибитора ВТК, ингибитора Vcl-2, ингибитора EZH2 или любой их комбинации. Чтобы облегчить понимание раскрытия, изложенного в данном документе, ряд терминов определен ниже.

Как правило, номенклатура, используемая в настоящем документе, и методики лабораторных исследований в органической химии, медицинской химии и фармакологии, описанные здесь, являются хо-

рошо известными и широко используемыми в данной области. Если не указано иное, все используемые в настоящем документе технические и научные термины, как правило, имеют то же значение, которое обычно понимают специалисты в области техники, к которой относится это раскрытие.

Определения

Термин "субъект" относится к животному, включая, но не ограничиваясь этим, примата (например, человека), корову, свинью, овцу, козу, лошадь, собаку, кошку, кролика, крысу или мышь. Термины "субъект" и "пациент" используются здесь взаимозаменяемо в отношении, например, ссылки на субъекта-млекопитающего, такого как субъект-человек, в одном варианте осуществления, человека.

Термины "лечить", "лечение" и "терапия" предназначены для включения облегчения или устранения расстройства, заболевания или состояния или одного или более симптомов, связанных с расстройством, заболеванием или состоянием или облегчения или полного избавления от причины (причин) самого расстройства, заболевания или состояния. Термины "предотвращать", "предупреждать" и "предотвращение" предназначены для включения способа задержки и/или предотвращения возникновения расстройства, заболевания или состояния и/или сопутствующих ему симптомов; предотвращения субъекту приобретать расстройство, болезнь или состояние или снижения риска приобретения субъектом расстройства, болезни или состояния.

Термины "терапевтически эффективное количество" и "эффективное количество" предназначены для включения количества соединения, которое при введении является достаточным для предотвращения развития или ослабления до некоторой степени одного или более симптомов расстройства, заболевания или состояния, которое подвергают лечению. Термины "терапевтически эффективное количество" или "эффективное количество" также относятся к количеству соединения, которое является достаточным для индуцирования биологического или медицинского ответа биологической молекулы (например, белка, фермента, РНК или ДНК), клетки, ткани, системы, животного или человека, который востребован исследователем, ветеринаром, врачом или клиницистом. Термины "фармацевтически приемлемый носитель", "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество", "физиологически приемлемый носитель" и "физиологически приемлемое вспомогательное вещество" относятся к фармацевтически приемлемому материалу, композиции или несущей среде, таким как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, растворитель или инкапсулирующий материал. В одном варианте осуществления каждый компонент является "фармацевтически приемлемым" в смысле совместимости с другими ингредиентами фармацевтической композиции и пригоден для использования в контакте с тканью или органом человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа, иммуногенности или других проблем или осложнений в соответствии с разумным соотношением пользы/риска. 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.

Термины "около" и "приблизительно" означают приемлемую ошибку для конкретного значения, определяемого специалистом в данной области техники, которая частично зависит от того, как значение измерено или определено. В некоторых вариантах осуществления термины "около" и "приблизительно" означают в пределах 1, 2, 3 или 4 стандартных отклонений. В некоторых вариантах осуществления термин "около" или "приблизительно" означает в пределах 50, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0.5 или 0.05% от заданного значения или диапазона.

Термины "активный ингредиент" и "активное вещество" относятся к соединению, которое вводят в монотерапии или в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами субъекту для лечения, предотвращения или ослабления одного или более симптомов расстройства, заболевания или состояния. Используемые здесь термины "активный ингредиент" и "активное вещество" могут быть оптически активным изомером соединения, описанного в настоящем документе.

Термины "лекарственное средство", "терапевтический агент" и "химиотерапевтический агент" относятся к соединению или его фармацевтической композиции, которое вводят субъекту для лечения, предотвращения или ослабления одного или более симптомов расстройства, заболевания или состояния.

Термины "встречающийся в природе" и "нативный" при использовании по отношению к биологическим материалам, таким как молекулы нуклеиновых кислот, полипептиды, клетки-хозяева и т.п., относятся к материалам, которые встречаются в природе и не подвергаются манипулированию со стороны человека. Аналогично, термины "не встречающийся в природе" или "не нативный" относятся к материалу, которого не существует в природе или который был структурно модифицирован или синтезирован человеком.

Термин "РІЗК" относится к фосфоинозитид-3-киназе или ее варианту, которая способна фосфорилировать инозитольное кольцо РІ в положении D-3. Термин "вариант РІЗК" предназначен для включения белков, по существу гомологичных нативной РІЗК, т.е. белков, имеющих одну или более встречающихся или не встречающихся в природе аминокислотных делеций, вставок или замещений (например, производные РІЗК, гомологи и фрагменты), по сравнению с аминокислотной последовательностью нативной

PI3K. Аминокислотная последовательность варианта PI3K по меньшей мере на около 80% идентична, по меньшей мере на около 90% идентична, или по меньшей мере на около 95% идентична нативной PI3K. Примеры PI3K включают, но не ограничиваются ими, 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 классифицируются по меньшей мере на 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-ПК. В некоторых вариантах осуществления PI3K представляет собой киназу Класса I. В некоторых вариантах осуществления PI3K представляет собой p110 α , p110 β , p110 δ или p110 γ . В некоторых вариантах осуществления PI3K представляет собой вариант киназы Класса I. В некоторых вариантах осуществления PI3K представляет собой мутант p110 α . Примеры мутантов p110 α включают, но не ограничиваются ими, 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 некоторых вариантах осуществления PI3K представляет собой киназу Класса II. В некоторых вариантах осуществления PI3K представляет собой PI3K-C2 α , PI3K-C2 β или PI3K-C2 γ . В некоторых вариантах осуществления PI3K представляет собой киназу Класса III. В некоторых вариантах осуществления PI3K представляет собой Vps34. В некоторых вариантах осуществления PI3K представляет собой киназу Класса IV. В некоторых вариантах осуществления PI3K представляет собой mTOR, ATM, ATR или DNA-ПК. Используемый здесь термин "ВТК" относится к тирозинкиназе Брутона. ВТК принадлежит к Тес-семейству тирозинкиназ (Vetrie et al., *Nature*, 361:226-233, 1993; Bradshaw, *Cell Signal.* 22:1175-84, 2010). ВТК в основном экспрессируется в большинстве гемопозитивских клеток, таких как В-клетки, тучные клетки и макрофаги (Smith et al., *J. Immunol.* 152:557-565, 1994) и локализуется в костном мозге, селезенке и ткани лимфатического узла. ВТК играет важную роль в сигнальных путях В-клеточного рецептора (BCR) и FcR, которые участвуют в развитии, дифференцировке В-клеток (Khan, *Immunol. Res.* 23:147, 2001). Ингибитор ВТК может быть выбран из соединений, раскрытых в патентах США № 8084620B2; 7514444B2; 7718662B1 и 7393848B1; публикациях США № 2016/0083392 A1; 2015/0005277 A1; 2015/0259354 A1; 2012/053189 A1; 2010/254905 A1; 2008/0139582 A1; 2012/0077832 A1; 2012/0232054 A1; 2012/082702 A1; 2010/0160303 A1; 2012/129852 A1; 2006/0178367 A1; 2006/0183746 A1; 2012/040961 A1; 2010/144705 A1; 2012/0028981 A1; 2012/058996 A1; 2009/0318448 A1; 2010/0016301 A1; 2009/105209 A1; 2010/0222325 A1 и 2010/0004231 A1; международных публикациях № WO 2011/153514; WO 2011/046964; WO 2010/009342; WO 2008/121742; WO 2008/054827; WO 2007/087068; WO 2011/090760; WO 2010/028236; WO 2009/158571; WO 2009/051822; WO 2010/123870; WO 2010/126960; WO 2011/162515; WO 2012/135801; WO 2011/152351; WO 2007/136790A2; WO 2002/050071; WO 2008/116064; WO 2010/011837; WO 2011/159857; WO 2011/019780; WO 2011/029043; WO 2011/029046; WO 2005/005429; WO 2005/014599; WO 2005/047290; WO 2006/053121; WO 2008/033834; WO 2008/033858; WO 2006/099075; WO 2008/033854; WO 2008/033857; WO 2009/039397; WO 2009/137596; WO 2010/056875; WO 2010/068788; WO 2010/068806; WO 2010/068810; WO 2011/140488; WO 2012/030990; WO 2012/031004; WO 2005/011597; WO 2008/045627; WO 2008/144253; WO 2007/140222; WO 2013/008095; WO 2012/170976A2; WO 2012/135944 A1; WO 2010/065898 A2; WO 2012/158795 A1; WO 2012/158764 A1; WO 2012/158810 A1; WO 2012156334 A1; WO 2012020008; WO 2010122038; WO 2010006970; WO 2010006947; WO 2010000633; WO 2009077334; WO 2009098144; WO 2006065946; WO 2007027594; WO 2007027729 и EP2068849.

Ингибитор ВТК также может быть выбран из ибрутиниба, BGB3111, CC-292 (AVL-292), ACP 196 (акалабрутиниба), CNX-774, CGI1746, LFM-A13, CNX-774, ONO-4059, RN486 CPI-0610, DUAL946, GSK525762, I-BET151, JQ1, OTX015, PFI-1, RVX-208, RVX2135, TEN-010 и их комбинации. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб или BGB3111.

В контексте настоящего документа "Bcl-2" относится к В-клеточной лимфоме 2, антиапоптотическому белку, который вовлечен в многочисленные виды рака, включая хронический лимфоцитарный лейкоз, меланому, рак молочной железы, предстательной железы и рак легких. В одном варианте осуществления ингибитор Bcl-2 представляет собой АВТ-199 (венетоклакс), АВТ-737, АВТ-263 (навитоклакс) или PNT2258. В другом варианте осуществления ингибитор Bcl-2 представляет собой венетоклакс или PNT2258.

В контексте настоящего документа "EZH2" относится к энхансеру гомолога 2 белка zeste, который представляет собой фермент гистон лизин-N-метилтрансферазу (EC 2.1.1.43), кодируемый геном EZH2, который участвует в метилировании ДНК и, в конечном счете, в транскрипционной репрессии. Мутация или сверхэкспрессия EZH2 связана со многими формами рака. В одном варианте осуществления ингибитор EZH2 представляет собой EPZ-6438 (тазаметостат, E7438), DNZeP (3-деазанеплоцин), GSK2816126, EPZ005687 или E11. В другом варианте осуществления ингибитор EZH2 представляет со-

бой таземетостат (EPZ-6438).

Термины "синергия", "синергизм" и "синергический" в контексте настоящего документа относятся к комбинации терапий (например, использование ингибитора Р3К формулы (I) и ингибитора ВТК, ингибитора Вcl-2, ингибитора EZH2 или любой их комбинации), которая более эффективна, чем ожидаемые аддитивные эффекты любых двух или более отдельных терапий. Например, синергический эффект комбинации терапий позволяет использовать более низкие дозы одного или более препаратов и/или менее частое введение указанных препаратов субъекту. Возможность применять более низкое дозирование препаратов и/или вводить препараты менее часто снижает токсичность, связанную с введением препаратов пациенту, не снижая эффективность упомянутых методов лечения в профилактике, сдерживании развития, лечении или улучшении данного заболевания, такого как аутоиммунное заболевание, воспалительное заболевание или рак, включая, но не ограничиваясь ими, хронический лимфоцитарный лейкоз или неходжкинскую лимфому. Кроме того, синергический эффект может привести к повышению эффективности терапий при профилактике, сдерживании развития, лечении или улучшении данного заболевания, такого как аутоиммунное заболевание, воспалительное заболевание или рак, включая, но не ограничиваясь ими, хронический лимфоцитарный лейкоз или неходжкинскую лимфому. Наконец, синергические эффекты комбинации терапий могут предотвратить или уменьшить неблагоприятные или нежелательные побочные эффекты, связанные с применением какой-либо одной терапии. "Синергия", "синергизм" или "синергический" эффект комбинации может быть определен в данном документе способами по Chou et al., и/или Clarke et al. См. 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), которые оба включены посредством ссылки для способов определения "синергии", "синергизма" или "синергического" эффекта комбинации.

Термин "изотопный вариант" относится к соединению, которое содержит неприродную пропорцию изотопа в одном или более атомах, которые составляют такое соединение. В некоторых вариантах осуществления "изотопный вариант" соединения содержит неприродные пропорции одного или более изотопов, включая, но не ограничиваясь ими, 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 некоторых вариантах осуществления "изотопный вариант" соединения находится в стабильной форме, т.е. не радиоактивен. В некоторых вариантах осуществления "изотопный вариант" соединения содержит неприродные пропорции одного или более изотопов, включая, но не ограничиваясь ими, 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 некоторых вариантах осуществления "изотопный вариант" соединения находится в нестабильной форме, т.е. радиоактивен. В некоторых вариантах осуществления "изотопный вариант" соединения содержит неприродные пропорции одного или более изотопов, включая, но не ограничиваясь ими, 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 понятным, что в соединении, описанном в настоящем документе, любой водород может быть, например, ^2H , или любой углерод может быть ^{13}C , например, или любой азот может быть ^{15}N , например, или любой кислород может быть ^{18}O , например, где это возможно по мнению специалиста. В некоторых вариантах осуществления "изотопный вариант" соединения содержит неприродные пропорции дейтерия (D). Термин "алкил" относится к линейному или разветвленному насыщенному одновалентному углеводородному радикалу, где алкил может быть необязательно замещен одним или более заместителями Q, как описано в настоящем документе. Термин "алкил" также охватывает как линейный, так и разветвленный алкил, если не указано иное. В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой линейный насыщенный одновалентный 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}) углеродных атомов, или разветвленный насыщенный одновалентный углеводородный радикал, содержащий 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}) углеродных атомов. В контексте данного документа линейные C_{1-6} и разветвленные C_{3-6} алкильные группы также называют "низший алкил". Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропил (включая все изомерные формы), н-пропил, изопропил, бутил (включая все изомерные формы), п-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил (включая все изомерные формы) и гексил (включая все изомерные формы). Например, C_{1-6} алкил относится к линейному насыщенному одновалентному углеводородному радикалу с от 1 до 6 углеродными атомами или разветвленному насыщенному одновалентному углеводородному радикалу с 3-6 углеродными атомами.

Термин "алкилен" относится к линейному или разветвленному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу, где указанный алкилен может быть необязательно замещен одним или более заместителями Q, как описано в настоящем документе. Термин "алкилен" охватывает как линейный, так и разветвленный алкилен, если не указано иное. В некоторых вариантах осуществления алкилен представляет собой линейный насыщенный двухвалентный 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) углеродных атомов, или разветвленный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий 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) углеродных атомов. В контексте данного документа линейные C₁₋₆ и разветвленные C₃₋₆ алкиленовые группы также называют "низший алкилен". Примеры алкиленовых групп включают, но не ограничиваются ими, метилен, этилен, пропилен (включая все изомерные формы), н-пропилен, изопропилен, бутилен (включая все изомерные формы), н-бутилен, изобутилен, трет-бутилен, пентилен (включая все изомерные формы) и гексилен (включая все изомерные формы). Например, C₁₋₆ алкилен относится к линейному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с 1-6 углеродными атомами или разветвленному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с 3-6 углеродными атомами.

Термин "гетероалкилен" относится к линейному или разветвленному насыщенному двухвалентному 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 линейному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с от 1 до 6 углеродными атомами или разветвленному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с 3-6 углеродными атомами. В некоторых вариантах осуществления гетероалкилен представляет собой линейный насыщенный двухвалентный 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) углеродных атомов, или разветвленный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий 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) углеродных атомов. В контексте данного документа линейные C₁₋₆ и разветвленные C₃₋₆ гетероалкиленовые группы также называют "низший гетероалкилен". Примеры гетероалкиленовых групп включают, но не ограничиваются ими, -CH₂O-, -CH₂OCH₂-, -CH₂CH₂O-, -CH₂NH-, -CH₂NHCH₂-, -CH₂CH₂NH-, -CH₂S-, -CH₂SCH₂- и -CH₂CH₂S-. В некоторых вариантах осуществления гетероалкилен также может быть необязательно замещен одним или более заместителями Q, как описано в настоящем документе.

Термин "алкенил" относится к линейному или разветвленному одновалентному углеводородному радикалу, который содержит одну или более, в одном варианте осуществления одну, две, три, четыре или пять, в другом варианте осуществления одну углерод-углеродную двойную связь(и). Алкенил может быть необязательно замещен одним или более заместителями Q, как описано в настоящем документе. Термин "алкенил" также охватывает радикалы, имеющие "цис" и "транс" конфигурации, или, альтернативно, "Z" и "E" конфигурации, как понятно специалистам в данной области техники. В контексте данного документа термин "алкенил" охватывает как линейный, так и разветвленный алкенил, если не указано иное. Например, C₂₋₆ алкенил относится к линейному ненасыщенному одновалентному углеводородному радикалу с 2-6 углеродными атомами или разветвленному ненасыщенному одновалентному углеводородному радикалу с 3-6 углеродными атомами. В некоторых вариантах осуществления алкенил представляет собой линейный одновалентный углеводородный радикал с 2-20 (C₂₋₂₀), от 2 до 15 (C₂₋₁₅), от 2 до 10 (C₂₋₁₀) или от 2 до 6 (C₂₋₆) углеродными атомами, или разветвленный одновалентный углеводородный радикал с 3-20 (C₃₋₂₀), от 3 до 15 (C₃₋₁₅), от 3 до 10 (C₃₋₁₀) или от 3 до 6 (C₃₋₆) углеродными атомами. Примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, этенил, пропен-1-ил, пропен-2-ил, аллил, бутенил и 4-метилбутенил.

Термин "алкенилен" относится к линейному или разветвленному двухвалентному углеводородному радикалу, который содержит одну или более, в одном варианте осуществления одну, две, три, четыре или пять, в другом варианте осуществления одну углерод-углеродную двойную связь(и). Алкенилен может быть необязательно замещен одним или более заместителями Q, как в настоящем документе. Аналогично, термин "алкенилен" также охватывает радикалы, имеющие конфигурации "цис" и "транс" или, альтернативно, конфигурации "E" и "Z". В контексте данного документа термин "алкенилен" охватывает как линейный, так и разветвленный алкенилен, если не указано иное. Например, C₂₋₆ алкенилен относится к линейному ненасыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с 2-6 углеродными атомами или разветвленному ненасыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с 3-6 углеродными атомами. В некоторых вариантах осуществления алкенилен представляет собой линейный двухвалентный углеводородный радикал с 2-20 (C₂₋₂₀), от 2 до 15 (C₂₋₁₅), от 2 до 10 (C₂₋₁₀) или от 2 до 6 (C₂₋₆) углеродными атомами или разветвленный одновалентный углеводородный радикал с 3-20 (C₃₋₂₀), от 3 до 15 (C₃₋₁₅), от 3 до 10 (C₃₋₁₀) или от 3 до 6 (C₃₋₆) углеродными атомами. Примеры алкениленовых групп включают, но не ограничиваются ими, этенилен, аллилен, пропенилен, бутенилен и 4-метилбутенилен. Термин "гетероалкенилен" относится к линейному или разветвленному двухвалентному углеводородному радикалу, который содержит одну или более, в одном варианте осуществления одну, две, три, четыре или пять, в другом варианте осуществления одну углерод-углеродную двойную связь(и) и который содержит один или более гетероатомов в углеводородной цепи, каждый независимо выбран из O, S и N. Гетероалкенилен

может быть необязательно замещен одним или более заместителями Q, как описано в настоящем документе. Термин "гетероалкенилен" охватывает радикалы, имеющие конфигурации "цис" и "транс" или их смесь или, альтернативно, конфигурации "E" и "Z" или их смесь, как понятно специалистам в данной области техники. Например, C₂₋₆гетероалкенилен относится к линейному ненасыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с 2-6 углеродными атомами или разветвленному ненасыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с 3-6 углеродными атомами. В некоторых вариантах осуществления гетероалкенилен представляет собой линейный двухвалентный углеводородный радикал с 2-20 (C₂₋₂₀), от 2 до 15 (C₂₋₁₅), от 2 до 10 (C₂₋₁₀) или от 2 до 6 (C₂₋₆) углеродными атомами или разветвленный двухвалентный углеводородный радикал с 3-20 (C₃₋₂₀), от 3 до 15 (C₃₋₁₅), от 3 до 10 (C₃₋₁₀) или от 3 до 6 (C₃₋₆) углеродными атомами. Примеры гетероалкениленовых групп включают, но не ограничиваются ими, -CH=CHO-, -CH=CHOCH₂-, -CH=CHCH₂O-, -CH=CHS-, -CH=CHSCH₂-, -CH=CHCH₂S- или -CH=CHCH₂NH-.

Термин "алкинил" относится к линейному или разветвленному одновалентному углеводородному радикалу, который содержит одну или более, в одном варианте осуществления одну, две, три, четыре или пять, в другом варианте осуществления одну углерод-углеродную тройную связь(и). Алкинил может быть необязательно замещен одним или более заместителями Q, как описано в настоящем документе. Термин "алкинил" также охватывает как линейный, так и разветвленный алкинил, если не указано иное. В некоторых вариантах осуществления алкинил представляет собой линейный одновалентный углеводородный радикал с 2-20 (C₂₋₂₀), от 2 до 15 (C₂₋₁₅), от 2 до 10 (C₂₋₁₀) или от 2 до 6 (C₂₋₆) углеродными атомами или разветвленный одновалентный углеводородный радикал с 3-20 (C₃₋₂₀), от 3 до 15 (C₃₋₁₅), от 3 до 10 (C₃₋₁₀) или от 3 до 6 (C₃₋₆) углеродными атомами. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются ими, этинил (-C≡CH) и пропаргил (-CH₂C≡CH). Например, C₂₋₆алкинил относится к линейному ненасыщенному одновалентному углеводородному радикалу с 2-6 углеродными атомами или разветвленному ненасыщенному одновалентному углеводородному радикалу с 3-6 углеродными атомами.

Термин "циклоалкил" относится к циклическому насыщенному мостиковому и/или не мостиковому одновалентному углеводородному радикалу, который может быть необязательно замещен одним или более заместителями Q, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил содержит от 3 до 20 (C₃₋₂₀), от 3 до 15 (C₃₋₁₅), от 3 до 10 (C₃₋₁₀) или от 3 до 7 (C₃₋₇) углеродных атомов. Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутыл, циклопентил, циклогексил, циклогептил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептил, декалинил и адамантил.

Термин "циклоалкенил" относится к циклическому ненасыщенному неароматическому мостиковому и/или не мостиковому одновалентному углеводородному радикалу, который может быть необязательно замещен одним или более заместителями Q, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления циклоалкенил содержит от 3 до 20 (C₃₋₂₀), от 3 до 15 (C₃₋₁₅), от 3 до 10 (C₃₋₁₀) или от 3 до 7 (C₃₋₇) углеродных атомов. Примеры циклоалкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил или циклогептенил.

Термин "арил" относится к моноциклической ароматической группе и/или мультициклической одновалентной ароматической группе, которая содержит по меньшей мере одно ароматическое углеводородное кольцо. В некоторых вариантах осуществления арил содержит от 6 до 20 (C₆₋₂₀), от 6 до 15 (C₆₋₁₅) или от 6 до 10 (C₆₋₁₀) кольцевых атомов. Примеры арильных групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, нафтил, флуоренил, азуленил, антрил, фенантрил, пиренил, бифенил и терфенил. Арил также относится к бициклическим или трициклическим углеродным кольцам, где одно из колец является ароматическим, а другие могут быть насыщенными, частично ненасыщенными или ароматическими, например дигидронафтил, инденил, инданил или тетрагидронафтил (тетралинил). В некоторых вариантах осуществления арил может быть необязательно замещен одним или более заместителями Q, как описано в настоящем документе.

Термины "аралкил" и "арилалкил" относятся к одновалентной алкильной группе, замещенной одной или более арильными группами. В некоторых вариантах осуществления аралкил имеет от 7 до 30 (C₇₋₃₀), от 7 до 20 (C₇₋₂₀) или от 7 до 16 (C₇₋₁₆) углеродных атомов. Примеры аралкильных групп включают, но не ограничиваются ими, бензил, 2-фенилэтил и 3-фенилпропил. В некоторых вариантах осуществления аралкильные группы необязательно замещены одним или более заместителями Q, как описано в настоящем документе. Термин "гетероарил" относится к одновалентной моноциклической ароматической группе или одновалентной полициклической ароматической группе, которая содержит по меньшей мере одно ароматическое кольцо, где 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 остальной частью молекулы через свое ароматическое кольцо. Каждое кольцо 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 равно четырем или меньше и каждое кольцо содержит по меньшей мере один атом углерода. В некоторых вариантах осуществления гетероарил содержит от 5 до 20, от 5 до 15 или от 5 до 10 кольцевых атомов. Примеры моноциклических гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, фуранил, имидазолил, изо-

тиазолил, изоксазолил, оксадиазолил, оксадиазолил, оксазолил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридил, пиримидинил, пирролил, тиadiaзолил, тиазолил, тиенил, тетразолил, триазинил и триазолил. Примеры моноциклических гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, бензофуранил, бензимидазолил, бензоизоксазолил, бензопиранил, бензотиadiaзолил, 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, но не ограничиваются ими, акридинил, бензиндолил, карбазолил, дибензофуранил, перимидинил, фенантролинил, фенантридинил, фенарсазинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил и ксантенил. В некоторых вариантах осуществления гетероарил также может быть необязательно замещен одним или более заместителями Q, как описано в настоящем документе.

Термины "гетероцикл" и "гетероциклический" относятся к одновалентной моноциклической неароматической кольцевой системе или одновалентной полициклической кольцевой системе, которая содержит по меньшей мере одно неароматическое кольцо, где один или более атомов неароматического кольца представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S, N и P; а остальные атомы кольца являются углеродными атомами. В некоторых вариантах 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 остальной частью молекулы через свое неароматическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления гетероцикл представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может быть спиро, конденсированной или мостиковой, 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 на любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит к образованию стабильного соединения. Примеры таких гетероциклических групп включают, но не ограничиваются ими, азепинил, бензодиоксанил, бензодиоксолил, бензофуранонил, бензопиранонил, бензопиранил, бензотетрагидрофуранил, бензотетрагидротенил, бензотиопиранил, бензоксазинил, β -карболинил, хроманил, хромонил, циннолинил, кумаринил, декагидроизохинолинил, дигидробензизотиазинил, дигидробензизоксазинил, дигидрофурил, дигидроизоиндолил, дигидропиранил, дигидропиразолил, дигидропиразинил, дигидропиридинил, дигидропиримидинил, дигидропирролил, диоксоланил, 1,4-дигианил, фуранонил, имидазолидинил, имидазолинил, индолинил, изобензотетрагидрофуранил, изобензотетрагидротенил, изохроманил, изокумаринил, изоиндолинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, оксазолидинонил, оксазолидинил, оксиранил, пиперазинил, пиперидинил, 4-пиперидонил, пиразолидинил, пиразолинил, пирролидинил, пирролинил, хинуклидинил, тетрагидрофурил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидропиранил, тетрагидротенил, тиаморфолинил, тиазолидинил, тетрагидрохинолинил и 1,3,5-третианил. В некоторых вариантах осуществления гетероцикл также может быть необязательно замещен одним или более заместителями Q, как описано в настоящем документе. Термины "галоген", "галид" и "гало" относятся к фтору, хлору, бромю и/или йоду. Термин "необязательно замещенный" предназначен для обозначения того, что группа или заместитель, такая как алкил, алкилен, гетероалкилен, алкенил, алкенилен, гетероалкенилен, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, аралкил, гетероарил, гетероарил- C_{1-6} алкил и гетероциклическая группа, могут быть замещены одним или более заместителями Q, каждый из которых независимо выбран, например, из (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 одном варианте 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 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 гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или более, в одном варианте осуществления одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a; или (iii) R^b и R^c совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероарил или гетероцикл, необязательно замещенные одним или более, в одном варианте осуществления одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a. В контексте данного документа все группы, которые могут быть замещены, являются "необязательно замещенными", если не указано иное.

В одном варианте 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,

$-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{R}^h$, $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{R}^h$, $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^c\text{R}^h$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)\text{R}^h$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)(\text{OR}^h)$, $-\text{SR}^e$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ и $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$; где каждый R^c , 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 совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероарил или гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления "оптически активный" и "энантимерно активный" относятся к совокупности молекул, энантимерный избыток которых составляет не менее чем около 50%, не менее чем около 70%, не менее чем около 80%, не менее чем около 90%, не менее чем около 91%, не менее чем около 92%, не менее чем около 93%, не менее чем около 94%, не менее чем около 95%, не менее чем около 96%, не менее чем около 97%, не менее чем около 98%, не менее чем около 99%, не менее чем около 99.5% или не менее чем около 99.8%. В некоторых вариантах осуществления соединение содержит около 95% или более целевого энантиомера и около 5% или менее предпочтительного энантиомера в расчете на общую массу рассматриваемого рацемата.

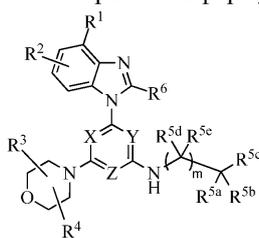
При описании оптически активного соединения префиксы R и S используются для обозначения абсолютной конфигурации молекулы относительно ее хирального центра(ов). (+) и (-) используются для обозначения оптического вращения соединения, т.е. направления, в котором плоскость поляризованного света вращается оптически активным соединением. Префикс (-) указывает, что соединение является левовращающим, т.е. соединение вращает плоскость поляризованного света влево или против часовой стрелки. Префикс (+) указывает, что соединение является правовращающим, т.е. соединение вращает плоскость поляризованного света вправо или по часовой стрелке. Однако знак оптического вращения (+) и (-) не связан с абсолютной конфигурацией молекулы R и S.

Фраза "энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или их изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, или его пролекарство" имеет то же значение, что и фраза "энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант соединения, на которое есть ссылка; или фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство соединения, на которое есть ссылка; или фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство энантиомера, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант соединения, на которое есть ссылка".

Термин "сольват" относится к комплексу или агрегату, образованному одной или несколькими молекулами растворенного вещества, например соединением, представленным здесь, и одной или более молекулами растворителя, которые присутствуют в стехиометрическом или нестехиометрическом количестве. Подходящие растворители включают, но не ограничиваются ими, воду, метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол и уксусную кислоту. В некоторых вариантах осуществления растворитель является фармацевтически приемлемым. В одном варианте осуществления имеются комплексы или агрегаты в кристаллической форме. В одном варианте осуществления комплекс или агрегат находится в некристаллической форме, где растворителем является вода, сольватом является гидрат. Примеры гидратов включают, но не ограничиваются ими, гемигидрат, моногидрат, дигидрат, тригидрат, тетрагидрат и пентагидрат.

Соединения

В настоящем документе раскрыты ингибиторы PI3K формулы (I)



Формула (I)

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

где X, Y и Z, каждый независимо, представляют 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 C_{1-6} алкил;

R^1 и R^2 , каждый независимо, представляют 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 или (c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$, $\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$; где каждый R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} 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^{1b} и R^{1c} совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил;

R^3 и R^4 , каждый независимо, представляют собой водород или C_{1-6} алкил или R^3 и R^4 соединены друг

с другом с образованием связи, C₁₋₆алкилен, C₁₋₆гетероалкилен, C₂₋₆алкенилен или C₂₋₆гетероалкенилен;

R^{5a} представляет собой (a) водород или галоген; (b) C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₃₋₁₀циклоалкил, C₆₋₁₄арил, C₇₋₁₅аралкил, 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}, -C(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) C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₃₋₁₀циклоалкил, C₆₋₁₄арил, C₇₋₁₅аралкил, 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- (C₆₋₁₄арил) или -(CR^{5f}R^{5g})_n-гетероарил;

R^{5d} и R^{5e}, каждый независимо, представляют собой (a) водород или галоген; (b) C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₃₋₁₀циклоалкил, C₆₋₁₄арил, C₇₋₁₅аралкил, 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, представляют собой (a) водород или галоген; (b) C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₃₋₁₀циклоалкил, C₆₋₁₄арил, C₇₋₁₅аралкил, 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) когда один из R^{5f} и один из R^{5g} присоединены к одному и тому же атому углерода, то эти R^{5f} и R^{5g} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₁₀циклоалкил или гетероциклил;

R⁶ представляет собой водород, C₁₋₆алкил, -S-C₁₋₆алкил, -S(O)-C₁₋₆алкил или -SO₂-C₁₋₆алкил;

m равно 0 или 1;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

где каждый алкил, алкилен, гетероалкилен, алкенил, алкенилен, гетероалкенилен, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероциклил в R¹, R², R³, R⁴, R⁶, 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 или более, в одном варианте осуществления одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, где каждый заместитель Q независимо выбран из (a) оксо, циано, галогена и нитро; (b) C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₃₋₁₀циклоалкила, C₆₋₁₄арила, C₇₋₁₅аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним или более, в одном варианте осуществления 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 R^a, R^b, R^c и R^d независимо представляет собой (i) водород; (ii) C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₃₋₁₀циклоалкил, C₆₋₁₄арил, C₇₋₁₅аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним или более, в одном варианте осуществления одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a; или (iii) R^b и R^c совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, который дополнительно необязательно замещен одним или более, в одном варианте осуществления 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) C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₃₋₁₀циклоалкила, C₆₋₁₄арила, C₇₋₁₅аралкила, 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 R^e, R^f, R^g и R^h независимо представляет собой (i) водород; (ii) C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₃₋₁₀циклоалкил, C₆₋₁₄арил, C₇₋₁₅аралкил, гетероарил или гетероциклил или (iii) R^f и R^g совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил; или где два заместителя Q, которые являются смежными друг с другом, необязательно образуют C₃₋₁₀циклоалкенил, C₆₋₁₄арил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a.

В одном варианте осуществления соединения формулы (I)

X, Y и Z, каждый независимо, представляют 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 C₁₋₆алкил;

R^1 и R^2 , каждый независимо, представляют собой (а) 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 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 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} 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^{1b} и R^{1c} совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил;

R^3 и R^4 , каждый независимо, представляют собой водород или C_{1-6} алкил или R^3 и R^4 соединены друг с другом с образованием связи, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, C_{2-6} алкенилена или C_{2-6} гетероалкенилена;

R^{3a} представляет собой (а) 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^{3b} представляет собой (а) 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, представляют собой (а) 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, представляют собой (а) 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) когда один из R^{5f} и один из R^{5g} присоединены к одному и тому же атому углерода, то эти R^{5f} и R^{5g} совместно 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 равно 0 или 1;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

где каждый алкил, алкилен, гетероалкилен, алкенил, алкенилен, гетероалкенилен, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещен одним или более, в одном варианте осуществления одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как определено в настоящем документе.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I)

X, Y и Z, каждый независимо, представляют 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 C_{1-6} алкил;

R^1 и R^2 , каждый независимо, представляют собой (а) 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 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 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} 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^{1b} и R^{1c} совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил;

R^3 и R^4 , каждый независимо, представляют собой водород или C_{1-6} алкил или R^3 и R^4 соединены друг с другом с образованием связи, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, C_{2-6} алкенилена или C_{2-6} гетероалкенилена;

R^{5a} представляет собой (а) 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^{5b} представляет собой (а) 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, представляют собой (а) 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, представляют собой (а) 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) когда один из R^{5f} и один из R^{5g} присоединены к одному и тому же атому углерода, то эти R^{5f} и R^{5g} совместно 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 равно 0 или 1;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

где каждый алкил, алкилен, гетероалкилен, алкенил, алкенилен, гетероалкенилен, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещен одним или более, в одном варианте осуществления одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как определено в настоящем документе.

В еще одном варианте осуществления соединения формулы (I)

X, Y и Z, каждый независимо, представляют 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 C_{1-6} алкил;

R^1 и R^2 , каждый независимо, представляют собой (а) 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; 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 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

каждый R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} 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^{1b} и R^{1c} совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил;

R^3 и R^4 , каждый независимо, представляют собой водород или C_{1-6} алкил или R^3 и R^4 соединены друг с другом с образованием связи, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, C_{2-6} алкенилена или C_{2-6} гетероалкенилена;

R^{5a} представляет собой (а) 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^{5b} представляет собой (а) 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, представляют собой (а) водород или галоген; (б) 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 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, представляют собой (а) водород или галоген; (б) 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; 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) когда один из R^{5f} и один из R^{5g} присоединены к одному и тому же атому углерода, то эти R^{5f} и R^{5g} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-10} циклоалкил или гетероцикл;

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 равно 0 или 1;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

где каждый алкил, алкилен, гетероалкилен, алкенил, алкенилен, гетероалкенилен, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероцикл необязательно замещен одним или более, в одном варианте осуществления одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как определено в настоящем документе.

В еще одном варианте осуществления соединения формулы (I)

X, Y и Z представляют собой N;

R^1 и R^2 , каждый независимо, представляют собой (а) водород, циано, галоген или нитро; (б) 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 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 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

каждый R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} 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 гетероцикл; или (iii) R^{1b} и R^{1c} совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

R^3 и R^4 , каждый независимо, представляют собой водород или C_{1-6} алкил или R^3 и R^4 соединены друг с другом с образованием связи, C_{1-6} алкилен, C_{1-6} гетероалкилен, C_{2-6} алкенилен или C_{2-6} гетероалкенилен;

R^{3a} представляет собой (а) водород или галоген; (б) 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; 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^{3b} представляет собой (а) галоген; (б) 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 (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 $-(CR^{5f}R^{5g})_n-(C_{6-14}арил)$ или $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -гетероарил;

R^{5d} и R^{5e} , каждый независимо, представляют собой (а) водород или галоген; (б) 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 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, представляют собой (а) водород или галоген; (б) 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; 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

(d) когда один из R^{5f} и один из R^{5g} присоединены к одному и тому же атому углерода, то эти R^{5f} и R^{5g} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-10} циклоалкил или гетероцик-лил;

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;

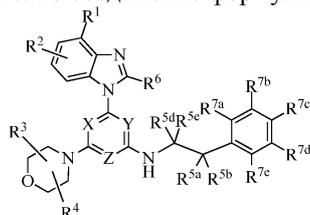
m равно 0 или 1;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

где каждый алкил, алкилен, гетероалкилен, алкенил, алкенилен, гетероалкенилен, алкинил, цикло-алкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещен одним или более, в одном вари-анте осуществления одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как определено в на-стоящем документе.

Синтез соединений формулы (I) описан в патенте США № 9056852 В2, который включен посредст-вом ссылки в настоящее описание.

Также в настоящем документе описано соединение формулы (IX)



Формула (IX)

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

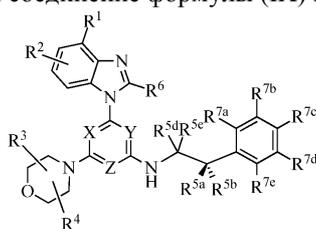
где R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , каждый независимо, представляют собой (a) водород, циано, галоген или нитро; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместите-лями 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 расположены рядом друг с другом, образуют C_{3-10} циклоалкенил, 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^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5d} , R^{5e} , X, Y и Z, каждый, являются такими, как опреде-лено в настоящем документе.

Синтез соединений формулы (IX) описан в патенте США № 9056852 В2, который включен посред-ством ссылки в настоящее описание.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IX) имеет структуру формулы (IXa)



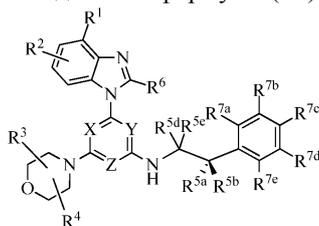
Формула (IXa)

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

где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5d} , R^{5e} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y и Z, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

Синтез соединений формулы (IXa) описан в патенте США № 9056852 В2, который включен по-средством ссылки в настоящее описание.

В другом варианте осуществления соединение формулы (IX) имеет структуру формулы (IXb)



Формула (IXb)

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

где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5d} , R^{5e} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , R^{7f} , R^{7g} , R^{7h} , X , Y и Z , каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

Синтез соединений формулы (IXb) описан в патенте США № 9056852 В2, который включен посредством ссылки в настоящее описание.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IX), (IXa) или (IXb) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в некоторых вариантах осуществления один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой C_{6-14} арил, например фенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в некоторых вариантах 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 некоторых вариантах осуществления один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой гетероцикл, например 5-членный или 6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в некоторых вариантах осуществления один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой фенил, имидазол, пирозол, пиридин, пиперидин или пиперазин, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в некоторых вариантах осуществления один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой фенил, имидазол, пирозол, пиридин, пиримидин, пирролидин, пиперидин или пиперазин, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в некоторых вариантах 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, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-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 некоторых вариантах 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, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-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.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IX), (IXa) или (IXb) R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в некоторых вариантах осуществления R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, например фенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в некоторых вариантах осуществления R^{7a} представляет собой гетероарил, например 5-членный или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в некоторых вариантах осуществления R^{7a} представляет собой гетероцикл, например 5-членный или 6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в некоторых вариантах осуществления R^{7a} представляет собой фенил, имидазол, пирозол, пиридин, пиперидин или пиперазин, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в некоторых вариантах осуществления R^{7a} представляет собой фенил, имидазол, пирозол, пиридин, пиримидин, пирролидин, пиперидин или пиперазин, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в некоторых вариантах 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, пирозол-4-ил,

1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-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 некоторых вариантах 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, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-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.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IX), (IXa) или (IXb):

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, представляют собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

R^{5d} и R^{5e} , каждый независимо, представляют 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 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, представляют 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 .

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IX), (IXa) или (IXb):

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 галогеном;

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

R^{5d} и R^{5e} , каждый независимо, представляют собой C_{1-6} алкил;

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, представляют собой N или CH.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IX), (IXa) или (IXb):

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 водород;

R^{5d} и R^{5e} представляют собой метил;

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;

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

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IX), (IXa) или (IXb):

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 водород;

R^{5d} и R^{5e} представляют собой метил;

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;

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

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IX), (IXa) или (IXb):

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 водород;

R^{5d} и R^{5e} представляют собой метил;

R^{7a} представляет собой фенил, имидазоллил, пирозолил, 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;

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

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IX), (IXa) или (IXb):

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 водород;

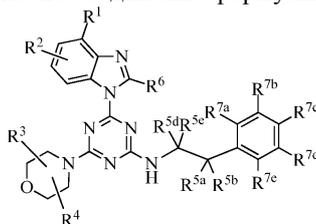
R^{5d} и R^{5e} представляют собой метил;

R^{7a} представляет собой фенил, имидазоллил, пирозолил, 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;

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

Также в настоящем документе описано соединение формулы (X)

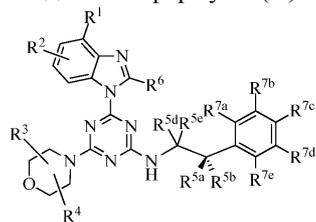


Формула (X)

или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5d} , R^{5e} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

Синтез соединений формулы (X) описан в патенте США № 9056852 В2, который включен посредством ссылки в настоящее описание.

В одном варианте осуществления соединения формулы (X) имеет структуру формулы (Xa)



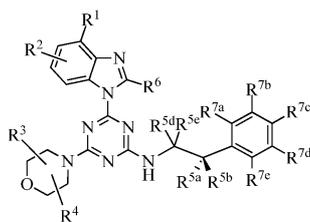
Формула (Xa)

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

где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5d} , R^{5e} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

Синтез соединений формулы (Xa) описан в патенте США № 9056852 В2, который включен посредством ссылки в настоящее описание.

В другом варианте осуществления соединения формулы (X) имеет структуру формулы (Xb)



Формула (Xb)

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

где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

Синтез соединений формулы (Xb) описан в патенте США № 9056852 В2, который включен посредством ссылки в настоящее описание.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (X), (Xa) или (Xb) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в некоторых вариантах осуществления один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой C_{6-14} арил, например фенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в некоторых вариантах 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 некоторых вариантах осуществления один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой гетероцикл, например 5-членный или 6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в некоторых вариантах осуществления один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой фенил, имидазол, пирозолил, пиридинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в некоторых вариантах осуществления один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой фенил, имидазол, пирозолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в некоторых вариантах 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, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-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 некоторых вариантах 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, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-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.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (X), (Xa) или (Xb) R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями Q^a ; в некоторых вариантах осуществления R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, например фенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в некоторых вариантах осуществления R^{7a} представляет собой гетероарил, например 5-членный или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в некоторых вариантах осуществления R^{7a} представляет собой гетероцикл, например 5-членный или 6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в некоторых вариантах осуществления R^{7a} представляет собой фенил, имидазол, пирозолил, пиридинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в некоторых вариантах осуществления R^{7a} представляет собой фенил, имидазол, пирозолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в некоторых вариантах 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, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-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 некоторых вариантах

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, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-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.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (X), (Xa) или (Xb):

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, представляют собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

R^{5d} и R^{5e} , каждый независимо, представляют 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, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и

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

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (X), (Xa) или (Xb):

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 галогеном;

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

R^{5d} и R^{5e} , каждый независимо, представляют 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.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (X), (Xa) или (Xb):

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 водород;

R^{5d} и R^{5e} представляют собой метил;

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 ; и

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

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (X), (Xa) или (Xb):

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 водород;

R^{5d} и R^{5e} представляют собой метил;

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 ; и

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

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (X), (Xa) или (Xb):

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 водород;

R^{5d} и R^{5e} представляют собой метил;

R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или че-

тырьмя заместителями Q^a ; и

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

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (X), (Xa) или (Xb):

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 водород;

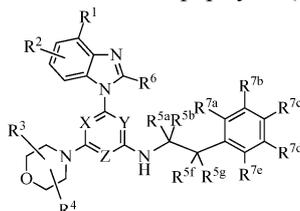
R^{5d} и R^{5e} представляют собой метил;

R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиперидинил или пиперазинил,

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.

В настоящем документе предложено соединение формулы (XI)



Формула (XI)

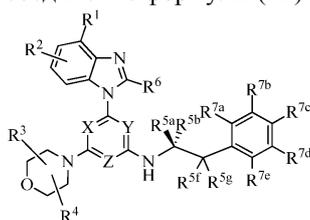
или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство,

где R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , каждый независимо, представляют 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 расположены рядом друг с другом, образуют C_{3-10} циклоалкенил, 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^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5f} , R^{5g} , X, Y и Z, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

Синтез соединений формулы (XI) описан в патенте США № 9056852 В2, который включен посредством ссылки в настоящее описание.

В одном варианте осуществления соединения формулы (XI) имеет структуру формулы (XIa)



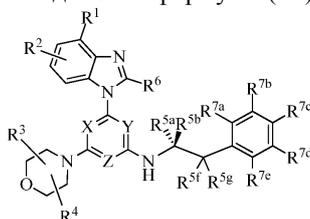
Формула (XIa)

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

где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5f} , R^{5g} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y и Z, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

Синтез соединений формулы (XIa) описан в патенте США № 9056852 В2, который включен посредством ссылки в настоящее описание.

В другом варианте осуществления соединения формулы (XI) имеет структуру формулы (XIb)



Формула (XIb)

или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства,
 где $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{5f}, R^{5g}, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y$ и Z , каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

Синтез соединений формулы (XIb) описан в патенте США № 9056852 B2, который включен посредством ссылки в настоящее описание.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (XI), (XIa) или (XIb):

R^{5a} и R^{5b} , каждый независимо, представляют 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 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^{5f}, R^{5g}, R^6, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}$ и R^{1d} определены здесь в другом месте данного документа.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (XI), (XIa) или (XIb) один из $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}$ и R^{7e} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в некоторых вариантах осуществления один из $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}$ и R^{7e} представляет собой C_{6-14} арил, например фенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в некоторых вариантах 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 некоторых вариантах 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 некоторых вариантах осуществления один из $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}$ и R^{7e} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в некоторых вариантах осуществления один из $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}$ и R^{7e} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним или более заместителями Q^a ; в некоторых вариантах 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, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-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 некоторых вариантах 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, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-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.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (XI), (XIa) или (XIb), 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 некоторых вариантах осуществления R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, например фенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в некоторых вариантах осуществления R^{7a} представляет собой гетероарил, например 5-членный или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в некоторых вариантах осуществления R^{7a} представляет собой гетероциклил, например 5-членный или 6-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в некоторых вариантах осуществления R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в некоторых вариантах осуществления R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в некоторых вариантах 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, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-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

некоторых вариантах 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, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-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.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (XI), (XIa) или (XIb):

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

R^{5f} и R^{5g} , каждый независимо, представляют 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;

X, Y и Z, каждый независимо, представляют 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.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (XI), (XIa) или (XIb):

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 галогеном;

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

R^{5f} и R^{5g} , каждый независимо, представляют 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;

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

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (XI), (XIa) или (XIb):

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;

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

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (XI), (XIa) или (XIb):

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 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;

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

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (XI), (XIa) или (XIb):

R¹ представляет собой водород или метокси;

R² представляет собой водород;

R³ и R⁴ представляют собой водород;

R⁶ 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, имидазоллил, пирозолил, 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;

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

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (XI), (XIa) или (XIb):

R¹ представляет собой водород или метокси;

R² представляет собой водород;

R³ и R⁴ представляют собой водород;

R⁶ представляет собой дифторметил;

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

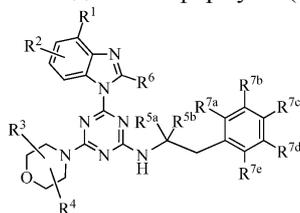
R^{5f} и R^{5g} представляют собой водород или R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил;

R^{7a} представляет собой фенил, имидазоллил, пирозолил, 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;

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

В настоящем документе предложено 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, где R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R^{5a}, R^{5b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} и R^{7e}, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

Синтез соединений формулы (XVI) описан в патенте США № 9056852 B2, который включен посредством ссылки в настоящее описание.

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVI) один из R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} и R^{7e} представляет собой C₆₋₁₄арил, гетероарил или гетероцикллил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a, и R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R^{5a}, R^{5b}, остальные из R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} и R^{7e}, X, Y и Z, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В другом варианте осуществления соединения формулы (XVI) один из R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} и R^{7e} представляет собой C₆₋₁₄арил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a, и R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R^{5a}, R^{5b}, остальные из R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} и R^{7e}, X, Y и Z, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В еще одном варианте осуществления соединения формулы (XVI) один из R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} и R^{7e} представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a, и R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R^{5a}, R^{5b}, остальные из R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} и R^{7e}, X, Y и Z, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В еще одном варианте осуществления соединения формулы (XVI) один из R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} и R^{7e} представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a, и R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R^{5a}, R^{5b}, остальные из R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} и R^{7e}, X, Y и Z, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В еще одном варианте осуществления соединения формулы (XVI) один из R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} и R^{7e} представляет собой гетероцикллил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a;

дый 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, являются такими, как определено в настоящем документе.

В еще одном варианте 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, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-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.

В еще одном варианте 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, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-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, являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном варианте 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, представляют 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.

В одном варианте 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 галогеном;

R^{5a} и R^{5b} , каждый независимо, представляют 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.

В одном варианте 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 C_{6-14} арил, моноциклический гетероарил или моноциклический 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.

В одном варианте 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, 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный 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.

В одном варианте 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, пирозолил, 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.

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVI):

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

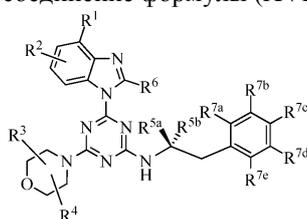
R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой дифторметил;

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

R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиперидинил или пиперазинил, 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.

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVI) имеет структуру формулы (XVIa)



Формула (XVIa)

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

где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

Синтез соединений формулы (XVIa) описан в патенте США № 9056852 B2, который включен посредством ссылки в настоящее описание.

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIa) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероцикл, 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} , остальные из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X, Y и Z, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIa) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой C_{6-14} арил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X, Y и Z, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIa) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X, Y и Z, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIa) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X, Y и Z, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIa) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X, Y и Z, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIa) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой 5-членный или 6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X, Y и Z, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIa) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиперидинил или пиперазинил, 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} , остальные из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X, Y и Z, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе. В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIa) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиримидинил, пирролиди-

ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-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 R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y и Z, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIa):

R¹ представляет собой водород или -OR^{1a}, где R^{1a} представляет собой C₁₋₆алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

R² представляет собой водород;

R³ и R⁴ представляют собой водород;

R⁶ представляет собой C₁₋₆алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

R^{5a} и R^{5b}, каждый независимо, представляют собой водород или C₁₋₆алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

R^{7a} представляет собой C₆₋₁₄арил, гетероарил или гетероцикл, 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.

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIa):

R¹ представляет собой водород или метокси;

R² представляет собой водород;

R³ и R⁴ представляют собой водород;

R⁶ представляет собой C₁₋₆алкил, необязательно замещенный одним или более галогеном;

R^{5a} и R^{5b}, каждый независимо, представляют собой водород или C₁₋₆алкил;

R^{7a} представляет собой C₆₋₁₄арил, гетероарил или гетероцикл, 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.

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIa):

R¹ представляет собой водород или метокси;

R² представляет собой водород;

R³ и R⁴ представляют собой водород;

R⁶ представляет собой дифторметил;

R^{5a} и R^{5b}, каждый независимо, представляют собой водород или C₁₋₆алкил;

R^{7a} представляет собой C₆₋₁₄арил, моноциклический гетероарил или моноциклический гетероцикл, 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.

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIa):

R¹ представляет собой водород или метокси;

R² представляет собой водород;

R³ и R⁴ представляют собой водород;

R⁶ представляет собой дифторметил;

R^{5a} и R^{5b}, каждый независимо, представляют собой водород или C₁₋₆алкил;

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; и

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

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIa):

R¹ представляет собой водород или метокси;

R² представляет собой водород;

R³ и R⁴ представляют собой водород;

R⁶ представляет собой дифторметил;

R^{5a} и R^{5b}, каждый независимо, представляют собой водород или C₁₋₆алкил;

R^{7a} представляет собой фенил, имидазол, пирозол, пиридин, пирролидин, пиперидин, пиперидинил или пиперазинил, 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.

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIa):

R¹ представляет собой водород или метокси;

R² представляет собой водород;

R³ и R⁴ представляют собой водород;

R⁶ представляет собой дифторметил;

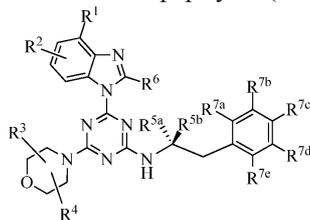
R^{5a} и R^{5b}, каждый независимо, представляют собой водород или C₁₋₆алкил;

R^{7a} представляет собой фенил, имидазол, пирозол, пиридин, пиперидинил или пиперазинил, 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.

Синтез соединений формулы (XVIa) описан в патенте США № 9056852 В2, который включен посредством ссылки в настоящее описание.

В другом варианте осуществления соединения формулы (XVI) имеет структуру формулы (XVIb)



Формула (XVIb)

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

где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIb) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероцикл, 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} , остальные из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X , Y и Z , каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIb) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой C_{6-14} арил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X , Y и Z , каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIb) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X , Y и Z , каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIb) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X , Y и Z , каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIb) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X , Y и Z , каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIb) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой 5-членный или 6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X , Y и Z , каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIb) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой фенил, имидазол, пирозол, пиридин, пиперидин или пиперазин, 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} , остальные из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X , Y и Z , каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIb) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой фенил, имидазол, пирозол, пиридин, пиримидин, пирролин, пиперидин или пиперазин, 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} , остальные из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X , Y и Z , каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIb) 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, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-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, пирролин-3-ил, 1-метилпирролин-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.

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIb) 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, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-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} , остальные из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X, Y и Z, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIb) R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q; 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, являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIb):

R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, необязательно замещенный 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, являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIb) R^{7a} представляет собой гетероарил, необязательно замещенный 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, являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIb) R^{7a} представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 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, являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIb) R^{7a} представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный 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, являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIb) R^{7a} представляет собой 5-членный или 6-членный гетероцикл, необязательно замещенный 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, являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIb) R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиперидинил или пиперазинил, 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, являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIb) R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, 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, являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIb) 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, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-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.

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIb) 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, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-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, являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIb):

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, представляют 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 ; и

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

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIb):

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 галогеном;

R^{5a} и R^{5b} , каждый независимо, представляют 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 ; и

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

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIb):

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, представляют 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 ; и

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

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIb):

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, представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

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 ; и

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

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIb):

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, представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, 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.

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVIb):

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, представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиперидинил или пиперазинил, 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.

В одном варианте осуществления соединения формулы (XVI), (XVIa) или (XVIb):

R^{5a} и R^{5b} , каждый независимо, представляют 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^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 здесь в другом месте данного документа.

В одном варианте осуществления в любой из приведенных здесь формул:

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, представляют 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, представляют 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 .

В одном варианте осуществления в любой из приведенных здесь формул:
 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 галогеном;
 R^{5a} и R^{5b} , каждый независимо, представляют 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;
X, Y и Z, каждый независимо, представляют собой N или СН.

В одном варианте осуществления в любой из приведенных здесь формул:
 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, представляют 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;
X, Y и Z, каждый независимо, представляют собой N или СН.

В одном варианте осуществления в любой из приведенных здесь формул:
 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, представляют собой водород или C_{1-6} алкил;
 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, представляют собой N или СН.

В одном варианте осуществления в любой из приведенных здесь формул:
 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, представляют собой водород или C_{1-6} алкил;
 R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, 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;
X, Y и Z, каждый независимо, представляют собой N или СН.

В одном варианте осуществления в любой из приведенных здесь формул:
 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, представляют собой водород или C_{1-6} алкил;
 R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, 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;
X, Y и Z, каждый независимо, представляют собой N или СН.

-O-(N-метилпиперидинил) или -O-пиперидинил), -O-гетероарилом (например, -O-пиридил), -NH-гетероциклилом (например, -NH-(N-метилпиперидинил), -NH-(N-метилпирролидинил), -NH-пиперидинилом или -NH-пирролидинил), -NH-гетероарилом (например, -NH-пиридил), -NCH₃-гетероциклилом (например, -NCH₃-(N-метилпиперидинил), -NCH₃-(N-метилпирролидинил), -NCH₃-пиперидинилом или -NCH₃-пирролидинил), -NCH₃-гетероарилом (например, -NCH₃-пиридил), гетероциклилом (например, пиперидинил, пиперазинил, N-метилпиперидинил или N-метилпиперазинил) или гетероарилом (например, пиридил или имидазол).

В некоторых вариантах осуществления R^{5c} представляет собой -CH₂-фенил, -C(CH₃)₂-фенил, -CH₂-(2-метилфенил), -CH₂-(2-метоксифенил), -CH₂-(2-фторфенил), -CH₂-(2-хлорфенил), -CH₂-(2-бромфенил), -CH₂-(3-метилфенил), -CH₂-(3-метоксифенил), -CH₂-(3-фторфенил), -CH₂-(3-хлорфенил), -CH₂-(3-бромфенил), -CH₂-(4-метилфенил), -CH₂-(4-метоксифенил), -CH₂-(4-фторфенил), -CH₂-(4-хлорфенил), -CH₂-(4-бромфенил), -CH₂-нафта-1-ил или -CH₂-нафта-2-ил.

В некоторых вариантах осуществления R^{5c} представляет собой -(CR^{5f}R^{5g})-(C₆₋₁₄арил), где C₆₋₁₄арил необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в настоящем документе, и где R^{5f} и R^{5g} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют от 3- до 6-членный циклоалкил или гетероциклил. В одном варианте осуществления R^{5c} представляет собой -циклопропилфенил. В одном варианте осуществления R^{5c} представляет собой -циклобутилфенил. В одном варианте осуществления R^{5c} представляет собой -циклопентилфенил. В одном варианте осуществления R^{5c} представляет собой -циклогексилфенил.

В некоторых вариантах осуществления R^{5c} представляет собой -(CR^{5f}R^{5g})_n-гетероарил, где гетероарил необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в настоящем документе, где n определен здесь в другом месте. В некоторых вариантах осуществления R^{5c} представляет собой -CH₂-(моноциклический гетероарил), где гетероарил необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^{5c} представляет собой -CH₂-(5- или 6-членный гетероарил), где гетероарил необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^{5c} представляет собой -CH₂-(бициклический гетероарил), где гетероарил необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления R^{5d} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{5d} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{5d} представляет собой фтор, хлор, бром или йод. В некоторых вариантах осуществления R^{5d} представляет собой C₁₋₆алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^{5d} представляет собой метил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^{5d} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^{5d} представляет собой метил, этил, пропил или бутил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^{5d} представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил или трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления R^{5d} представляет собой C₂₋₆алкенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^{5d} представляет собой C₂₋₆алкинил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^{5d} представляет собой C₃₋₁₀циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^{5d} представляет собой C₆₋₁₄арил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^{5d} представляет собой C₇₋₁₅аралкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^{5d} представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^{5d} представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления R^{5d} представляет собой -C(O)R^{1a}, где R^{1a} является таким, как определено здесь. В некоторых вариантах осуществления R^{5d} представляет собой -C(O)OR^{1a}, где R^{1a} является таким, как определено здесь. В некоторых вариантах осуществления R^{5d} представляет собой -C(O)OR^{1a}, где R^{1a} представляет собой C₁₋₆алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^{5d} представляет собой -C(O)OCH₃. В некоторых вариантах осуществления R^{5d} представляет собой -C(O)NR^{1b}R^{1c}, где R^{1b} и R^{1c}, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^{5d} представляет собой -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, где R^{1a}, R^{1b} и R^{1c}, каждый,

R^{7e} совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероциклический гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a . В некоторых вариантах осуществления R^{7d} и R^{7e} совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бициклический гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a .

В некоторых вариантах осуществления m равно 0. В некоторых вариантах осуществления m равно 1.

В некоторых вариантах осуществления n равно 0. В некоторых вариантах осуществления n равно 1. В некоторых вариантах осуществления n равно 2. В некоторых вариантах осуществления n равно 3. В некоторых вариантах осуществления n равно 4. В некоторых вариантах осуществления n равно 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления n равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления n равно 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления n равно 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления m равно 0 и n равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления m равно 0, n равно 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления m равно 0, n равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления m равно 0, n равно 0. В некоторых вариантах осуществления m равно 0, и n равно 1. В некоторых вариантах осуществления m равно 1, n равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления m равно 1, n равно 0, 1, или 2. В некоторых вариантах осуществления m равно 1, n равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления m равно 1, n равно 0. В некоторых вариантах осуществления m равно 1, n равно 1.

В конкретных вариантах осуществления m равно 0, n равно 1 и R^{5a} и R^{5b} , каждый, представляют собой метил.

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой N . В некоторых вариантах осуществления X представляет собой CR^X , где R^X является таким, как определено здесь. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой CH .

В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой N . В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой CR^X , где R^X является таким, как определено здесь. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой CH .

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой N . В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой CR^X , где R^X является таким, как определено здесь. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой CH .

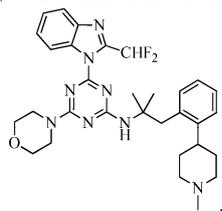
В некоторых вариантах осуществления X , Y и Z представляют собой N . В некоторых вариантах осуществления X и Y представляют собой N , и Z представляет собой CH . В некоторых вариантах осуществления X и Z представляют собой N , и Y представляет собой CH . В некоторых вариантах осуществления Y и Z представляют собой N , и X представляет собой CH .

В некоторых вариантах осуществления соединения, предоставленные здесь, не являются 4-(2-(дифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-6-морфолино-N-(2-фенил-2-(пирролидин-1-ил)этил)-1,3,5-триазин-2-амином. В некоторых вариантах осуществления соединения, предоставленные здесь, не являются 6-(2-(дифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-N-(1-(4-((R)-3-(метоксиметил)морфолино)-фенил)этил)-2-морфолинопиримидин-4-амином.

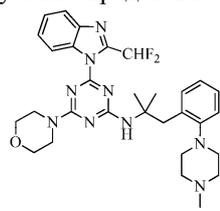
В некоторых вариантах осуществления когда X , Y и Z представляют собой N и R^{5a} представляет собой водород, R^{5b} не является гетероциклилом. В некоторых вариантах осуществления, когда X , Y и Z представляют собой N и R^{5a} представляет собой водород, R^{5b} не является 5-членным гетероциклилом. В некоторых вариантах осуществления, когда X , Y и Z представляют собой N и R^{5a} представляет собой водород, R^{5b} не является пирролидинилом. В некоторых вариантах осуществления, когда X , Y и Z представляют собой N и R^{5a} представляет собой водород, R^{5b} не является пирролидин-1-илом.

В некоторых вариантах осуществления, когда X и Z представляют собой N , Y представляет собой CH и R^{5a} представляет собой водород, R^{5b} представляет собой морфолинозамещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления, когда X и Z представляют собой N , Y представляет собой CH и R^{5a} представляет собой водород, R^{5b} не является 4-((R)-3-(метоксиметил)морфолино)фенилом.

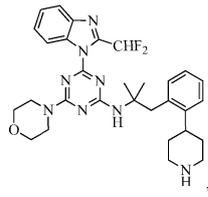
В одном варианте осуществления в настоящем документе представлено соединение, выбранное из:



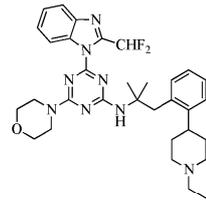
Соединение I



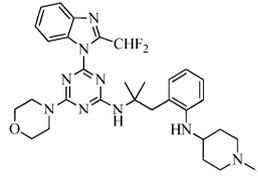
Соединение II



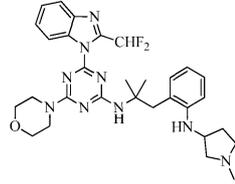
Соединение III



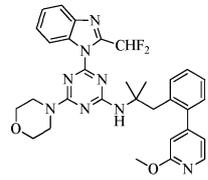
Соединение IV



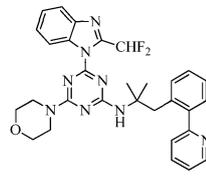
Соединение V



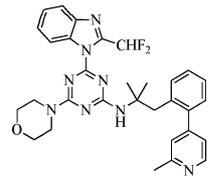
Соединение VI



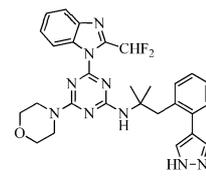
Соединение VII



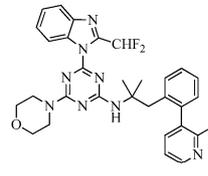
Соединение VIII



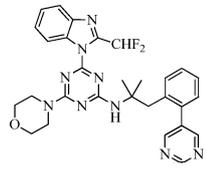
Соединение IX



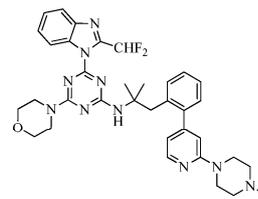
Соединение X



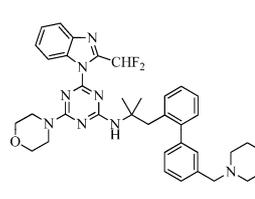
Соединение XI



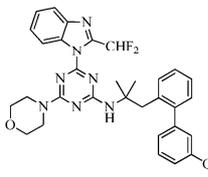
Соединение XII



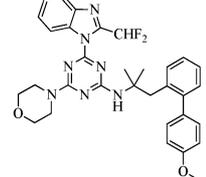
Соединение XIII



Соединение XIV



Соединение XV



Соединение XVI

В одном варианте осуществления ингибитор Р13К представляет собой соединение I, его изотопные варианты, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты или пролекарства. В одном варианте осуществления ингибитор Р13К представляет собой соединение II, его изотопные варианты, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты или пролекарства. В одном варианте осуществления ингибитор Р13К представляет собой соединение III, его изотопные варианты, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты или пролекарства. В одном варианте осуществления ингибитор Р13К представляет собой соединение IV, его изотопные варианты, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты или пролекарства. В одном варианте осуществления ингибитор Р13К представляет собой соедине-

ние V, его изотопные варианты, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты или пролекарства. В одном варианте осуществления ингибитор P13K представляет собой соединение VI, его изотопные варианты, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты или пролекарства. В одном варианте осуществления ингибитор P13K представляет собой соединение VII, его изотопные варианты, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты или пролекарства. В одном варианте осуществления ингибитор P13K представляет собой соединение VIII, его изотопные варианты, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты или пролекарства. В одном варианте осуществления ингибитор P13K представляет собой соединение IX, его изотопные варианты, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты или пролекарства. В одном варианте осуществления ингибитор P13K представляет собой соединение X, его изотопные варианты, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты или пролекарства. В одном варианте осуществления ингибитор P13K представляет собой соединение XI, его изотопные варианты, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты или пролекарства. В одном варианте осуществления ингибитор P13K представляет собой соединение XII, его изотопные варианты, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты или пролекарства. В одном варианте осуществления ингибитор P13K представляет собой соединение XIII, его изотопные варианты, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты или пролекарства. В одном варианте осуществления ингибитор P13K представляет собой соединение XIV, его изотопные варианты, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты или пролекарства. В одном варианте осуществления ингибитор P13K представляет собой соединение XV, его изотопные варианты, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты или пролекарства. В одном варианте осуществления ингибитор P13K представляет собой соединение XVI, его изотопные варианты, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты или пролекарства.

Вторые агенты.

Некоторые варианты осуществления, представленные в настоящем документе, описывают фармацевтические композиции или способы применения фармацевтических композиций, содержащих описанный здесь ингибитор P13K, в комбинации со вторым агентом. В некоторых вариантах осуществления второй агент представляет собой ингибитор ВТК, ингибитор Bcl-2, ингибитор EZH2 или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления второй агент представляет собой ингибитор ВТК. Любые подходящие ингибиторы ВТК могут применяться в комбинации с ингибитором P13K, описанным здесь. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб, BGB3111, CC-292, ACP 196, CNX-774, CGI1746, LFM-A13, CNX-774, ONO-4059, RN486 CPI-0610, DUAL946, GSK525762, I-BET151, JQ1, OTX015, PFI-1, RVX-208, RVX2135, TEN-010 или его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб или его фармацевтически приемлемую соль или BGB3111 или его фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой BGB3111 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления второй агент представляет собой ингибитор Bcl-2. Любые подходящие ингибиторы Bcl-2 могут применяться в комбинации с ингибитором P13K, описанным здесь. В некоторых вариантах осуществления ингибитор Bcl-2 представляет собой АВТ-199 (венетоклак), АВТ-737, АВТ-263 (навитоклак) или PNT2258 или их фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления ингибитор Bcl-2 представляет собой венетоклак или его фармацевтически приемлемую соль или PNT2258 или его фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте осуществления ингибитор Bcl-2 представляет собой венетоклак или его фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте осуществления ингибитор Bcl-2 представляет собой PNT2258 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления второй агент представляет собой ингибитор EZH2. Любые подходящие ингибиторы EZH2 могут применяться в комбинации с ингибитором P13K, описанным здесь. В некоторых вариантах осуществления ингибитор EZH2 представляет собой EPZ-6438 (тазаметостат, E7438), DZNeP (3-деазанепланоцин), GSK2816126, EPZ005687, E11 или их фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления ингибитор EZH2 представляет собой тазаметостат (EPZ-6438) или его фармацевтически приемлемую соль. В других вариантах осуществления ингибитор EZH2 представляет собой тазаметостат или его фармацевтически приемлемую соль.

Способы применения.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения или предотвращения заболевания, включающие введение эффективного количества соединения формулы (I), или его изотопного варианта, или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства и эффективного количества второго агента, выбранного из ингибитора ВТК, ингибитора Bcl-2, ингибитора EZH2 или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления второй агент представляет собой ибрутиниб, BGB3111, венетоклак или тазаметостат или их фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представляет собой соединение I или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представляет собой соединение II или его изотопный

вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления пролиферативное заболевание представляет собой рак. В некоторых вариантах осуществления пролиферативное заболевание представляет собой гематологическую злокачественную опухоль. В некоторых вариантах осуществления пролиферативное заболевание представляет собой воспалительное заболевание. В некоторых вариантах осуществления пролиферативное заболевание представляет собой иммунологическое расстройство.

Расстройства, заболевания или состояния, поддающиеся лечению с помощью соединения, представленного в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, (1) воспалительные или аллергические заболевания, включая общую анафилактическую реакцию и гиперчувствительность, атопический дерматит, крапивницу, лекарственную аллергию, аллергию на укусы насекомых, пищевые аллергии (включая целиакию и тому подобное) и мастоцитоз; (2) воспалительные заболевания кишечника, включая болезнь Крона, язвенный колит, илеит и энтерит; (3) васкулит и синдром Бехчета; (4) псориаз и воспалительные дерматозы, включая дерматит, экзему, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, крапивницу, вирусные кожные патологии, в том числе вызванные вирусом папилломы человека, ВИЧ или RLV-инфекцией, бактериальные, грибковые и другие паразитарные кожные патологии, а также кожную красную волчанку; (5) астму и респираторные аллергические заболевания, включая аллергическую астму, астму, вызванную физической нагрузкой, аллергический ринит, отит среднего уха, аллергический конъюнктивит, гиперчувствительный пневмонит и хроническую обструктивную болезнь легких; (6) аутоиммунные заболевания, включая артрит (включая ревматоидный и псориатический), системную красную волчанку, диабет I типа, миастению gravis, рассеянный склероз, болезнь Грейвса и гломерулонефрит; (7) отторжение трансплантата (включая отторжение аллотрансплантата и болезнь трансплантат против хозяина), например, отторжение кожного трансплантата, отторжение трансплантата паренхиматозных органов, отторжение трансплантата костного мозга; (8) лихорадочное состояние; (9) сердечно-сосудистые заболевания, в том числе острую сердечную недостаточность, гипотензию, гипертонию, стенокардию, инфаркт миокарда, кардиомиопатию, застойную сердечную недостаточность, атеросклероз, ишемическую болезнь сердца, рестеноз и сосудистый стеноз; (10) цереброваскулярные заболевания, включая черепно-мозговую травму, инсульт, ишемическое реперфузионное повреждение и аневризму; (11) рак молочной железы, кожи, простаты, шейки матки, матки, яичника, яичек, мочевого пузыря, легких, печени, гортани, полости рта, толстой кишки и желудочно-кишечного тракта (например, пищевода, желудка, поджелудочной железы), мозга, щитовидной железы, крови и лимфатической системы; (12) фиброз, заболевание соединительной ткани и саркоидоз, (13) генитальные и репродуктивные патологические состояния, включая эректильную дисфункцию; (14) желудочно-кишечные расстройства, включая гастрит, язву, тошноту, панкреатит и рвоту; (15) неврологические расстройства, включая болезнь Альцгеймера; (16) нарушения сна, включая бессонницу, нарколепсию, синдром апноэ во сне и синдром Пиквика; (17) боль; (18) почечные расстройства; (19) офтальмологические заболевания, включая глаукому и (20) инфекционные заболевания, включая ВИЧ.

В некоторых вариантах осуществления лечения рак, поддающийся лечению способами, представленными в настоящем документе, включает (1) лейкемии, включая, но не ограничиваясь ими, острый лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острые миелоцитарные лейкозы, такие как миелобластный, промиелоцитарный, миеломоноцитарный, моноцитарный, эритролейкоз и миелодиспластический синдром или их симптомы (такие как анемия, тромбоцитопения, нейтропения, бицитопения или панцитопения), рефрактерную анемию (RA), RA с кольцевидными сидеробластами (RARS), RA с избытком бластов (RAEB), RAEB в трансформации (RAEB-T), предлейкоз и хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), (2) хронические лейкозы, включая, но не ограничиваясь ими, хронический миелоцитарный (гранулоцитарный) лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз и волосатоклеточный лейкоз; (3) истинную полицитемию; (4) лимфомы, включая, но не ограничиваясь ими, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому; (5) множественные миеломы, такие как, но не ограничиваясь ими, вялотекущая множественная миелома, несекреторная миелома, остеосклеротическая миелома, плазмацитарный лейкоз, изолированная плазмацитома и экстрамедуллярная плазмацитома; (6) макроглобулинемию Вальденстрема; (7) моноклональную гаммапатию неопределенного значения; (8) доброкачественную моноклональную гаммапатию; (9) болезнь тяжелых цепей; (10) рак кости и саркомы соединительной ткани, такие как, но не ограничиваясь ими, саркома кости, остеосаркома, хондросаркома, саркома Юинга, злокачественная гигантоклеточная опухоль, фибросаркома кости, хордома, периостальная саркома, саркомы мягких тканей, ангиосаркома (гемангиосаркома), фибросаркома, саркома Капоши, лейомиосаркома, липосаркома, лимфангиосаркома, метастатические типы рака, неврилеммома, рабдомиосаркома и синовиальная саркома; (11) опухоли головного мозга, такие как, но не ограничиваясь ими, глиома, астроцитомы, глиома ствола головного мозга, эпендимомы, олигодендроглиомы, неглиальная опухоль, невринома слухового нерва, краниофарингиома, медуллобластома, менингиома, пинеоцитомы, пинеобластома и первичная лимфома головного мозга; (12) рак молочной железы, включая, но не ограничиваясь ими аденокарциному, долевую (мелкоклеточную) карциному, внутрипротоковую карциному, медуллярный рак молочной железы, муцинозный рак молочной железы, тубулярный рак молочной железы, папиллярный рак молочной железы, первичный рак, болезнь Педжета и отечно-инфильтративный рак молочной железы; (13) злокачест-

венную опухоль надпочечников, такую как, но не ограничиваясь ими, феохромоцитомы и карциномы надпочечников; (14) рак щитовидной железы, такой как, но не ограничиваясь ими, папиллярный или фолликулярный рак щитовидной железы, медуллярный рак щитовидной железы и анапластический рак щитовидной железы; (15) рак поджелудочной железы, такой как, но не ограничиваясь ими, инсулинома, гастринома, глюкагонома, вилома, секретирующая соматостатин опухоль и карциноид или опухоль островков поджелудочной железы; (16) злокачественные опухоли гипофиза, такие как, но не ограничиваясь ими, болезнь Кушинга, секретирующая пролактин опухоль, акромегалия и несахарный диабет; (17) злокачественные опухоли глаза, такие как, но не ограничиваясь ими, меланома глаза, такая как меланома радужной оболочки, хориоидальная меланома и меланома ресничного тела, и ретинобластома; (18) злокачественные опухоли влагалища, такие как, но не ограничиваясь ими, плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома и меланома; (19) рак вульвы, такой как, но не ограничиваясь ими, плоскоклеточная карцинома, меланома, аденокарцинома, базально-клеточная карцинома, саркома и болезнь Педжета; (20) злокачественные опухоли шейки матки, такие как, но не ограничиваясь ими, плоскоклеточная карцинома и аденокарцинома; (21) злокачественные опухоли матки, такие как, но не ограничиваясь ими, карцинома эндометрия и карцинома матки; (22) злокачественные опухоли яичника, такие как, но не ограничиваясь ими, карцинома эпителия яичника, пограничная опухоль, опухоль из половых клеток и стромальная опухоль; (23) рак пищевода, такой как, но не ограничиваясь им, плоскоклеточный рак, аденокарцинома, аденоидная кистозная карцинома, мукоэпидермоидная карцинома, плоскоклеточная аденокарцинома, саркома, меланома, плазмацитома, веррукозная карцинома и овсяно-клеточная (мелкоклеточная) карцинома; (24) рак желудка, такой как, но не ограничиваясь ими, аденокарцинома, гранулирующая (полипоидная), с изъязвлениями, поверхностно распространяющаяся, диффузно распространяющаяся, злокачественная лимфома, липосаркома, фибросаркома и карциносаркома; (25) злокачественные опухоли толстого кишечника; (26) злокачественные опухоли прямой кишки; (27) злокачественные опухоли печени, такие как, но не ограничиваясь ими, печеночно-клеточная карцинома и гепатобластома, (28) злокачественные опухоли желчного пузыря, такие как, но не ограничиваясь ими, аденокарцинома; (29) холангиокарциномы, такие как, но не ограничиваясь ими, папиллярная, узелковая и диффузная; (30) рак легкого, такой как, но не ограничиваясь ими, немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточная карцинома (эпидермоидная карцинома), аденокарцинома, крупноклеточная карцинома и мелкоклеточный рак легкого; (31) рак яичка, такой как, но не ограничиваясь ими, опухоль из половых клеток, семинома, анапластическая, классическая (типичная), сперматоцитарная, несеминома, эмбриональная карцинома, тератомная карцинома и хориокарцинома (опухоль желточного мешка), (32) рак предстательной железы, такой как, но не ограничиваясь ими, аденокарцинома, лейомиосаркома и рабдомиосаркома; (33) злокачественные опухоли полового члена; (34) злокачественные опухоли полости рта, такие как, но не ограничиваясь ими, плоскоклеточная карцинома; (35) базальный рак; (36) злокачественные опухоли слюнных желез, такие как, но не ограничиваясь ими, аденокарцинома, мукоэпидермоидная карцинома и кистозная аденокарцинома; (37) злокачественные опухоли глотки, такие как, но не ограничиваясь ими, плоскоклеточный рак и бородавчатый рак; (38) злокачественные опухоли кожи, такие как, но не ограничиваясь ими, базально-клеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома и меланома, меланома с поверхностным распространением, узелковая меланома, ограниченный предраковый меланоз и лентигоноз конечностей; (39) рак почек, такой как, но не ограничиваясь ими, почечно-клеточный рак, аденокарцинома, гипернефрома, фибросаркома и рак переходных клеток (почечная лоханка и/или уретра); (40) опухоль Вильмса; (41) рак мочевого пузыря, такой как, но не ограничиваясь ими, карцинома переходных клеток, плоскоклеточный рак, аденокарцинома и карциносаркома; и другие типы рака, включая, но не ограничиваясь ими, миксосаркому, остеогенную саркому, эндотелиосаркому, лимфангиоэндотелиосаркому, 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*, 2nd Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia и 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).

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлены способы лечения у пациента гематологической злокачественной опухоли комбинацией эффективного количества соединения формулы (I) или его изотопного варианта или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства и эффективного количества ингибитора ВТК. В некоторых вариантах осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лейкоз, лимфому, миелому, неходжкинскую лимфому, лимфому Ходжкина, Т-клеточное злокачественное новообразование или В-клеточное злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз, фолликулярную лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому или неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз или неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз. В других вариантах осуществления гематологическое злокачественное новооб-

разование представляет собой неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой фолликулярную лимфому. В других вариантах осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение I или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение II или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение III или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение IV или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение V или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представляет собой соединение VI или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представляет собой соединение VII или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представляет собой соединение VIII или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представляет собой соединение IX или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представляет собой соединение X или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представляет собой соединение XI или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представляет собой соединение XII или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представляет собой соединение XIII или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представляет собой соединение XIV или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представляет собой соединение XV или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представляет собой соединение XVI или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой Т-клеточное злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточные злокачественные новообразования включают периферическую Т-клеточную лимфому, без дополнительных уточнений (PTCL-NOS), анапластическую крупноклеточную лимфому, ангиоиммунобластную лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, Т-клеточную лейкемию/лимфому взрослых (ATLL), бластную НК-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому энтеропатического типа, гепатоспленическую гамма-дельта Т-клеточную лимфому, лимфобластную лимфому, НК/Т-клеточные лимфомы назального типа или Т-клеточные лимфомы, связанные с лечением.

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой В-клеточное злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления В-клеточные злокачественные новообразования включают острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоцитарный лейкоз (AML), хронический миелоцитарный лейкоз (CML), острый моноцитарный лейкоз (AMoL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический лимфоцитарный лейкоз высокого риска (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому высокого риска (SLL), фолликулярную лимфому (FL), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), лимфому из клеток мантийной зоны (MCL), макроглобулинемию Вальденстрема, множественную миелому, экстранодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны, нодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны, В-клеточную лимфому Беркитта, В-клеточную лимфому не Беркитта высокой степени, первичную В-клеточную лимфому средостения (PMBL), иммунобластную крупноклеточную лимфому, лимфобластную лимфому из В-клеток предшественников, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмоцитарную лимфому, лимфому маргинальной зоны селезенки, плазматическую миелому, плазмоцитому, В-крупноклеточную лимфому средостения (тимусную), внутрисосудистую В-крупноклеточную лимфому, первичную выпотную лимфому или лимфогранулематоз. В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL). В некоторых вариантах осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой диффузную крупноклеточную

В-клеточную лимфому (DLBCL). В некоторых вариантах осуществления DLBCL представляет собой активированный В-клеточный тип DLBCL (ABC-DLBCL), зародышевый центр В-клеточного типа DLBCL (GBC-DLBCL), DLBCL "двойного обращения" (DH-DLBCL) или DLBCL "тройного обращения" (TH-DLBCL).

В некоторых вариантах осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой рецидивирующую или рефрактерную форму гематологического злокачественного новообразования. В некоторых вариантах осуществления рецидивирующая или рефрактерная форма гематологического злокачественного новообразования представляет собой рецидивирующую или рефрактерную форму Т-клеточного злокачественного новообразования. В некоторых вариантах осуществления рецидивирующая или рефрактерная форма гематологического злокачественного новообразования представляет собой рецидивирующую или рефрактерную форму В-клеточного злокачественного новообразования. Некоторые варианты осуществления, представленные в настоящем документе, описывают способ лечения или предотвращения пролиферативного заболевания или расстройства, включающий введение ингибитора PI3K в комбинации со вторым агентом. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия ингибитором PI3K, описанная здесь, (например, соединением формулы (I)) и вторым агентом обеспечивает синергетический эффект. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия ингибитором PI3K, описанная здесь, (например, соединением формулы (I)) и вторым агентом обеспечивает синергетическую противоопухолевую или противораковую активность. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия, описанная в настоящем документе, позволяет использовать более низкие дозы ингибитора PI3K и/или второго агента. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия, описанная в настоящем документе, позволяет реже вводить ингибитор PI3K и/или второй агент пациенту. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия, описанная в настоящем документе, снижает токсичность, связанную с введением ингибитора PI3K и/или второго агента пациенту, без снижения эффективности при предотвращении, контроле, лечении или уменьшении интенсивности симптомов рака, такого как хронический лимфоцитарный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления синергетический эффект, наблюдаемый при комбинированной терапии, описанной в настоящем документе, приводит к повышению эффективности терапии при предотвращении, контроле, лечении или уменьшении интенсивности симптомов рака, такого как хронический лимфоцитарный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия, описанная здесь, позволяет избежать или уменьшить неблагоприятные или нежелательные побочные эффекты, связанные с применением ингибитора PI3K и/или второго агента. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия, описанная здесь, позволяет избежать, уменьшить или минимизировать инфекции, нейтропению, диарею, пневмонию, анемию, тромбоцитопению, тошноту, рвоту, отечность конечностей или их комбинации у пациентов, получающих комбинированную терапию. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия, описанная здесь, позволяет избежать, уменьшить или минимизировать частоту инфицирования. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия, описанная здесь, позволяет избежать, уменьшить или минимизировать частоту возникновения нейтропении. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия, описанная здесь, позволяет избежать, уменьшить или минимизировать частоту возникновения диареи. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия, описанная здесь, позволяет избежать, уменьшить или минимизировать частоту возникновения пневмонии. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия, описанная здесь, позволяет избежать, уменьшить или минимизировать частоту развития анемии. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия, описанная здесь, позволяет избежать, снизить или минимизировать частоту возникновения тромбоцитопении. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия, описанная здесь, частоту возникновения тошноты. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия, описанная здесь, частоту возникновения рвоты. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия, описанная здесь, позволяет избежать, уменьшить или минимизировать частоту возникновения отеков конечностей.

В зависимости от расстройства, заболевания или состояния, подлежащего лечению, и состояния пациента, соединения или фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, могут быть введены перорально, парентерально (например, внутримышечно, внутривенно, внутривенно, ICV, путем внутривенной инъекции или инфузии, подкожной инъекции или имплантата), ингаляционными, назальными, вагинальными, ректальными, сублингвальными или топическими (например, трансдермальными или местными) путями введения и могут быть составлены, по отдельности или вместе, в виде подходящей дозированной единицы с фармацевтически приемлемыми вспомогательными средствами, носителями, адьювантами и средствами доставки, подходящими для каждого пути введения, как описано здесь далее.

Дозирование и схемы применения.

В некоторых вариантах осуществления способы, представленные в настоящем документе, включают введение соединения формулы (I), или его изотопного варианта, или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства и второго агента, выбранного из ингибитора ВТК, ингибитора Bcl-2 и ингибитора EZH2, пациенту одновременно или последовательно одним и тем же или разными

путями введения. В некоторых вариантах осуществления способы, представленные в настоящем документе, включают введение соединения формулы (I), или его изотопного варианта, или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства и второго агента, выбранного из ибругиниба, BGB3111, венетоклакса и таземетостата пациенту одновременно или последовательно одним и тем же или разными путями введения. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение I или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение II или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение III или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение IV или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение V или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение VI или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение VII или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение VIII или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение IX или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение X или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение XI или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение XII или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение XIII или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение XIV или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение XV или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение XVI или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

Соответствие конкретного пути введения, применяемого для конкретного активного агента, будет зависеть от самого активного агента (например, можно ли его вводить перорально без разложения до попадания в кровоток) и заболевания, подлежащего лечению. Рекомендуемые пути введения вторых активных агентов известны специалистам в данной области. См., например, Physicians' Desk Reference, 1755-1760 (56th ed., 2002). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), или его изотопный вариант, или фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и второй агент, выбранный из ингибитора ВТК, ингибитора Вcl-2 и ингибитора EZH2, вводят одновременно, преимущественно в одно и то же время или последовательно. Если введение происходит последовательно, второй агент может быть введен до или после введения соединения формулы (I), или его изотопного варианта, или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. В некоторых вариантах осуществления второй агент вводится до введения соединения формулы (I), или его изотопного варианта, или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. В некоторых вариантах осуществления второй агент вводится одновременно с введением соединения формулы (I), или его изотопного варианта, или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. В некоторых вариантах осуществления второй агент вводится после введения соединения формулы (I), его изотопного варианта или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство и второй агент нет необходимости вводить с помощью одного и того же средства доставки. В некоторых вариантах осуществления второй агент и соединение формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство вводятся различными средствами доставки. Второй агент может быть введен 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 приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство и второй агент нет необходимости вводить в одном и том же месте. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство и вто-

рой агент, выбранный из ингибитора ВТК, ингибитора Vcl-2 и ингибитора EZH2, вводятся пациентам циклически. Циклическая терапия включает введение активного агента или комбинации активных агентов в течение некоторого периода времени с последующим отдыхом в течение определенного периода времени и повторение этого последовательного введения. Циклическая терапия может уменьшить развитие резистентности к одному или более методам лечения, избежать или уменьшить побочные эффекты одного из методов лечения и/или повысить эффективность лечения.

В некоторых вариантах осуществления лечения, предотвращения или улучшения состояния одного или более описанных здесь симптомов нарушений, заболеваний или состояний, подходящий уровень дозирования соединения формулы (I), или его изотопного варианта, или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства обычно варьируется в пределах от около 1 до около 1000 мг, от около 1 до около 500 мг, от около 5 до около 500 мг, от около 5 до около 200 мг, от около 5 до около 250 мг или от около 10 до около 150 мг, которые можно вводить в однократных или многократных дозах. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), или его изотопный вариант, или фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 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 некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), или его изотопный вариант, или фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 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. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его изотопный вариант, или фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 60 мг. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), или его изотопный вариант, или фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 1, около 5, около 10, около 15, около 20, около 25, около 30, около 35, около 40, около 45, около 50, около 55, около 60, около 65, около 70, около 75, около 80, около 85, около 90, около 95, около 100, около 105, около 110, около 115, около 120, около 125, около 130, около 135, около 140, около 145, около 150, около 155, около 160, около 165, около 170, около 175, около 180, около 185, около 190, около 195, около 200, около 225, около 250, около 275, около 300, около 325, около 350, около 375, около 400, около 450 или около 500 мг. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), или его изотопный вариант, или фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 45 мг. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), или его изотопный вариант, или фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 60 мг. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), или его изотопный вариант, или фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 90 мг. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), или его изотопный вариант, или фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 120 мг. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), или его изотопный вариант, или фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 150 мг. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), или его изотопный вариант, или фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 180 мг.

Для перорального введения фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, могут быть составлены в форме таблеток, содержащих от около 1.0 до около 1.000 мг соединения формулы (I), или его изотопного варианта, или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства, в одном варианте осуществления около 1, около 5, около 10, около 15, около 20, около 25, около 45, около 50, около 60, около 75, около 90, около 100, около 120, около 150, около 180, около 200, около 250, около 300, около 400, около 500, около 600, около 750, около 800, около 900 и около 1.000 мг соединения формулы (I), или его изотопного варианта, или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства для симптоматической корректировки дозирования для пациента, подлежащего лечению. Фармацевтические композиции могут быть введены по схеме от 1 до 4 раз в день, включая один, два, три раза и четыре раза в день. В способах лечения, предотвращения или ослабления одного или более симптомов нарушений, заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе, подходящий уровень дозирования второго агента обычно находится в диапазоне от около 0.1 до 2000 мг/день. Например, 1-500 мг один или несколько раз в день могут быть эффективными для получения желаемых результатов.

В некоторых вариантах осуществления второй агент представляет собой ингибитор ВТК ибрутиниба, и количество ибрутиниба, которое вводится, составляет от около 10 до, и включая, 1000 мг/день. В некоторых вариантах осуществления количество ибрутиниба, которое вводится, составляет от около 10 до 600 мг/день. В некоторых вариантах осуществления количество ибрутиниба, которое вводится, составляет от около 100 до 600 мг/день. В некоторых вариантах осуществления количество ибрутиниба, которое вводится ежедневно, составляет около 10, около 50, около 100, около 140, около 280, около 420

или около 560 мг.

В некоторых вариантах осуществления второй агент представляет собой венетоклак, и количество венетоклакса, которое вводится, составляет от около 10 до, и включая, 1000 мг/день. В некоторых вариантах осуществления количество венетоклакса, которое вводится, составляет от около 10 до 600 мг/день. В некоторых вариантах осуществления количество венетоклакса, которое вводится, составляет от около 50 до 500 мг/день. В некоторых вариантах осуществления количество венетоклакса, которое вводится ежедневно, составляет около 100-400 мг.

В некоторых вариантах осуществления второй агент представляет собой таземетостат, и количество таземетостата, которое вводится, составляет от около 10 до, и включая, 2000 мг. В некоторых вариантах осуществления количество таземетостата, которое вводится, составляет от около 100 до 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления количество таземетостата, которое вводится, составляет от около 800 мг. В некоторых вариантах осуществления количество таземетостата, которое вводится, составляет от около 800 мг дважды в сутки.

В некоторых вариантах осуществления второй агент вводится один раз в день, два раза в день или три раза в день. В некоторых вариантах осуществления второй агент вводится один раз в день. В некоторых вариантах осуществления второй агент вводится один раз в день, два раза в день или три раза в день. В некоторых вариантах осуществления второй агент вводится один раз в день. В некоторых вариантах осуществления второй агент вводят совместно (например, в единичной дозированной лекарственной форме) один раз в день. Понятно, однако, что конкретный уровень дозирования и частота приема для каждого 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, диету, способ и время введения, скорость экскреции, комбинацию лекарственных средств, тяжесть конкретного состояния и организм пациента, принимающего терапию.

Дополнительная комбинированная терапия.

В некоторых вариантах осуществления способы комбинированной терапии, включающие соединение формулы (I), и его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и второй агент, выбранный из ингибитора ВТК, ингибитора Vcl-2 и ингибитора EZH2, также могут быть объединены или применяться в комбинации с третьим агентом или терапиями, полезными для лечения, предотвращения или улучшения состояния одного или более симптомов пролиферативных нарушений, заболеваний или состояний.

Подходящий третий агент терапий включает, но не ограничивается ими, (1) альфа-адренергические агенты; (2) антиаритмические агенты; (3) антиатеросклеротические агенты, такие как ингибиторы АСАТ; (4) антибиотики, такие как антрациклины, блеомицины, митомицин, дактиномицин и пликамицин; (5) противоопухолевые агенты и цитотоксические агенты, например алкилирующие агенты, такие как мустаргены, алкилсульфонаты, нитрозомочевины, этиленимины и триазены; (6) антикоагулянты, такие как аценокумарол, аргатробан, бивалирудин, лепирудин, фондапаринукс, гепарин, фениндион, варфарин и ксимелагатран, (7) антидиабетические агенты, такие как бигуаниды (например, метформин), ингибиторы глюкозидазы (например, акарбоза), инсулины, меглитиниды (например, репаглинид), сульфонилмочевины (например, глимепирид, глибурид и глипизид), тиазолидиндионы (например, троглитазон, росиглитазон и пиоглитазон) и агонисты PPAR-гамма; (8) противогрибковые агенты, 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, ацетамин, алоксиприн, аспирин, азапропазон, бенорилат, бромфенак, карпрофен, цефекоксид, холина магния салицилат, диклофенак, дифлунизал, этодолак, эторикоксид, фаисламин, фенбуфен, фенпрофен, флурбипрофен, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, кеторолак, лорноксикам, локсопрофен, лумиракоксид, меклофенамовая кислота, мефенамовая кислота, мелоксикам, метамизол, метил салицилат, салицилат магния, набуметон, напроксен, нимесулид, оксифенбутазон, парекоксид, фенилбутазон, пироксикам, салицилат, сулиндак, сульфинпиразон, супрофен, теноксикам, тиaproфеновая кислота и толметин; (10) антиметаболиты, такие как антагонисты фолатов, аналоги пурина и аналоги пиримидина; (11) антитромботические агенты, такие как блокаторы GPIIb/IIIa (например, абциксимаб, эптифибатид и тирофибан), антагонисты P2Y(AC) (например, клопидогрель, тиклопидин и CS-747), цилостазол, дипиридамол и аспирин; (12) антипролиферативные средства, такие как метотрексат, FK506 (такролимус) и микофенолат мофетил; (13) анти-TNF антитела или растворимый TNF-рецептор, такие как этанерцепт, рапамидин и лефлунидид; (14) ингибиторы aP2; (15) бета-адренергические агенты, такие как карведилол и метопролол; (16) секвестранты желчных кислот, такие как квестран; (17) блокаторы кальциевых каналов, такие как амлодипин безилат; (18) химиотерапевтические агенты; (19) ингибиторы циклооксигеназы-2 (COX-2), такие как цефекоксид и рофекоксид; (20) циклоспорины; (21) цитотоксические лекарственные препараты, такие как азатиоприн и циклофосфамид; (22) диуретики, такие как хлортиазид, гид-

рохлортиазид, флуметиазид, гидрофлуметиазид, бендрофлуметиазид, метилхлортиазид, трихлорметиазид, политиазид, бензотиазид, этакриновая кислота, тикринафен, хлорталидон, фурсенид, 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 фарнезил-протеинтрансферазы; (27) фибраты; (28) ингибиторы факторов роста, такие как модуляторы активности PDGF; (29) средства, усиливающие секрецию соматотропного гормона; (30) ингибиторы HMG-CoA-редуктазы, такие как правастатин, ловастатин, аторвастатин, симвастатин, НК-104 (также называемый как питавастатин, нисвастатин или нисбастатин) и ZD-4522 (также известный как розувастатин, атавастатин или визастатин); ингибиторы нейтральной эндопептидазы (NEP); (31) гормональные агенты, такие как глюкокортикоиды (например, кортизон), эстрогены/антиэстрогены, андрогены/антиандрогены, прогестины и антагонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона и ацетат октреотида; (32) иммунодепрессанты; (33) антагонисты минералокортикоидных рецепторов, такие как спиронолактон и эплеренон; (34) агенты, разрушающие микротрубочки, такие как эктеинасцидины; (35) агенты, стабилизирующие микротрубочки, такие как пакитаксел, доцетаксел и эпотилоны A-F; (36) ингибиторы МТР; (37) ниацин; (38) ингибиторы фосфодиастеразы, такие как ингибиторы PDE III (например, цилостазол) и ингибиторы PDE V (например, силденафил, тадалафил и варденафил); (39) продукты растительного происхождения, такие как алкалоиды барвинка, эпиподофиллотоксины и таксаны; (40) антагонисты рецепторов фактора активации тромбоцитов (PAF); (41) координационные комплексы платины, такие как цисплатин, сатраплатин и карбоплатин; (42) открыватели калиевых каналов; (43) ингибиторы пренил-протеинтрансферазы; (44) ингибиторы протеинтирозинкиназы; (45) ингибиторы ренина; (46) ингибиторы сквален-синтетазы; (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 агенты, такие как анистреплаза, ретеплаза, тенектеплаза, тканевой активатор плазминогена (tPA), рекомбинантный tPA, стрептокиназа, урокиназа, проурокиназа и анизоилированный активаторный комплекс стрептокиназы с плазминогеном (APSAC); (51) антагонисты тромбосанового рецептора, такие как ифетробан; (52) ингибиторы топоизомеразы; (53) ингибиторы вазопептидаз (двойные NEP-ACE ингибиторы), такие как омапатрилат и гемопатрилат; и (54) другие различные агенты, такие как гидроксимочевина, прокарабазин, митотан, гексаметилмеламин и соединения золота.

В некоторых вариантах осуществления третьи способы лечения, которые могут применяться в комбинации со способами, представленными здесь, включают, но не ограничиваются ими, хирургию, эндокринную терапию, модификаторы биологического ответа (например, интерфероны, интерлейкины и фактор некроза опухолей (TNF)), гипертермию и криотерапию и агенты для уменьшения любых побочных действий (например, противорвотные средства).

В некоторых вариантах осуществления третьи терапевтические агенты, которые могут применяться в комбинации с соединениями, представленными в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, алкилирующие препараты (мехлоретамин, хлорамбуцил, циклофосфамид, мелфалан и ифосфамид), антиметаболиты (цитарабин (также известный как цитозин-арабинозид или Ага-С) 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 (даунорубин, доксорубин, блеомицин и митомицин), нитрозомочевины (кармустин и ломустин), ферменты (аспарагиназа) и гормоны (тамоксифен, леупролид, флутамид и мегестрол), иматиниб, адриамицин, дексаметазон и циклофосфамид. Для более всестороннего обсуждения способов лечения рака, включающих новейшие данные, см. <http://www.nci.nih.gov/>, список одобренных FDA онкологических лекарственных препаратов <http://www.fda.gov/cder/cancer/dniglistframe.htm>, и The Merck Manual, Seventeen Ed. 1999, полное содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки. В другом варианте осуществления способ, предоставленный в настоящем документе, включает введение соединения формулы (I), или его изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, или его пролекарства и второго агента, выбранного из ингибитора ВТК, ингибитора Vcl-2 и ингибитора EZH2, вместе с введением одного или более химиотерапевтических агентов и/или методами лечения, выбранными из алкилирующих агентов (например, цисплатин, карбоплатин); антиметаболитов (например, метотрексат и 5-FU); противоопухолевых антибиотиков (например, адриамицин и блеомицин); противоопухолевых растительных алкалоидов (например, таксол и этопозид); противоопухолевых гормонов (например, дексаметазон и тамоксифен); противоопухолевых иммунологических агентов (например, интерферон α , β и γ); радиационной терапии и хирургии. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят одно или более химиотерапевтических агентов и/или терапий до, во время или после введения соединения формулы (I), или его изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, или пролекарства и ингибитора ВТК. Такие другие агенты или лекарственные средства могут быть введены путем и в количестве, обычно используемом для этого, одновременно или последовательно с соединением формулы (I), или его изотопным вариантом, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом,

гидратом, или пролекарством и ингибитором ВТК. Когда соединение формулы (I) и ингибитор ВТК применяются одновременно с одним или более другими лекарственными средствами, фармацевтическая композиция, содержащая 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 ВТК, может применяться, но не обязательно. Соответственно, фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, включают те, которые также содержат один или более других активных ингредиентов или терапевтических агентов, в дополнение к соединению формулы (I).

Фармацевтические композиции и пути введения.

В данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное здесь (соединение формулы (I), ингибитор ВТК, ингибитор Vcl-2 или ингибитор EZH2) и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, адъювант, носитель, буфер или стабилизатор. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) и второй агент, выбранный из ингибитора ВТК, ингибитора Vcl-2 и ингибитора EZH2, присутствуют в одной и той же фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) и второй агент, выбранный из ингибитора ВТК, ингибитора Vcl-2 и ингибитора EZH2, находятся в разных фармацевтических композициях. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции представлены в лекарственной форме для перорального введения, которая содержит соединение, описанное в настоящем документе, и один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или носителей. Фармацевтические композиции, представленные здесь, которые составлены для перорального введения, могут быть в виде таблеток, капсул, порошка или жидкой форме. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит твердый носитель или адъювант. Жидкие фармацевтические композиции обычно содержат жидкий носитель, такой как вода, нефтяные, животные или растительные масла, минеральное масло или синтетическое масло. Могут быть включены физиологический солевой раствор, раствор декстрозы или другого сахара или гликоли, такие как этиленгликоль, пропиленгликоль или полиэтиленгликоль. В некоторых вариантах осуществления капсула содержит твердый носитель, такой как желатин.

В другом варианте осуществления фармацевтические композиции предоставляются в лекарственной форме для парентерального введения, которая содержит соединение, описанное здесь, и один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или носителей. Там, где фармацевтические композиции могут быть составлены для внутривенной, кожной или подкожной инъекции, активный ингредиент будет в форме парентерально приемлемого водного раствора, который не содержит пирогенов и имеет подходящий pH, изотоничность и стабильность. Специалисты в данной области техники способны приготовить подходящие растворы, используя, например, изотонические носители, такие как физиологический раствор для инъекций, раствор Рингера для инъекций или лактатный раствор Рингера для инъекций. В некоторых вариантах осуществления по мере необходимости включены консерванты, стабилизаторы, буферы, антиоксиданты и/или другие добавки.

В еще одном варианте осуществления фармацевтические композиции предоставляются в лекарственной форме для местного применения, которая содержит соединение, описанное здесь, и один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или носителей.

Фармацевтические композиции также могут быть составлены в виде лекарственных форм с модифицированным высвобождением, в том числе с отсроченным, замедленным, пролонгированным, непрерывным, пульсирующим, контролируемым, ускоренным, быстрым, целевым и запрограммированным высвобождением и задержкой в желудке. Эти лекарственные формы могут быть получены в соответствии с общепринятыми способами и методиками, известными специалистам в данной области (см. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, выше; Modified-Release Drug Delivery Technology, 2nd Edition, Rathbone et al., Eds., Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2008).

Фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, могут быть в виде единичной лекарственной формы или в виде лекарственной формы для многократного приема. Единичная лекарственная форма, в контексте данного документа, относится к физически дискретным единицам, подходящим для введения человеку и животному, и упакована индивидуально, как известно в данной области. Каждая стандартная доза содержит заранее определенное количество активного ингредиента(ов), достаточное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимыми фармацевтическими носителями или вспомогательными веществами. Примеры стандартной лекарственной формы включают ампулу, шприц, индивидуально упакованную таблетку и капсулу. Единичная лекарственная форма может быть введена в виде ее частей или кратных количеств. Лекарственная форма для многократного приема представляет собой множество идентичных стандартных лекарственных форм с однократной дозировкой, упакованных в один контейнер, подлежащий введению отдельной лекарственной формой с однократной дозировкой. Примеры множественной лекарственной формы включают флакон, бутылку с таблетками или капсулами или бутылку в пинтах или галлонах. Представленные в настоящем описании фармацевтические композиции могут вводиться один раз или много раз через промежуток времени. Понятно, что точное дозирование и длительность терапии могут различаться в зависимости от возраста, веса и состояния пациента, подлежащего лечению, и могут быть определены экспе-

риментальным путем с использованием известных протоколов тестирования или посредством экстраполяции теста или диагностических данных *in vivo* или *in vitro*. Также понятно, что для каждого конкретного индивидуума конкретная схема приема препарата должна регулироваться с течением времени в соответствии с индивидуальными потребностями и профессиональным решением специалиста, вводящего или наблюдающего за введением составов. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, дополнительно содержат один или более химиотерапевтических агентов, как определено здесь.

А. Пероральное введение.

Предоставленные в настоящем описании фармацевтические композиции для перорального введения могут быть предоставлены в твердой, полутвердой или жидкой лекарственной форме. В контексте данного документа пероральное введение также включает буккальное, лингвальное и сублингвальное введение. Пригодные пероральные лекарственные формы включают, но не ограничиваются ими, таблетки, быстрорастворимые формы, жевательные таблетки, капсулы, пилюли, стрипы, троше, леденцы, пастилки, саше, пеллеты, лекарственную жевательную резинку, порошки, шипучие или не шипучие порошки или гранулы, оральные аэрозоли, растворы, эмульсии, суспензии, вафли, спреи, эликсиры и сиропы. В дополнение к активному ингредиенту(ам), фармацевтические композиции могут содержать один или более фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ, включая, но не ограничиваясь ими, связующие вещества, наполнители, разбавители, дезинтегранты, увлажняющие вещества, смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению, красители, ингибиторы подвижности краски, подсластители, ароматизаторы, эмульгаторы, суспендирующие и диспергирующие агенты, консерванты, растворители, неводные жидкости, органические кислоты и источники диоксида углерода. Связующие или гранулирующие вещества придают целостность таблетке, чтобы гарантировать, что таблетка останется неизменной после спрессовывания. Пригодные связующие или гранулирующие вещества включают в качестве неограничивающих примеров крахмалы, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал и прежелатинизированный крахмал (например, STARCH 1500); желатин, сахара, такие как сахароза, глюкоза, декстроза, меласса и лактоза; природные и синтетические смолы, такие как аравийская камедь, альгиновая кислота, альгинаты, экстракт ирландского мха, камедь Panwar, камедь ghatti, растительный клей из выжимок Isapol, карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, поливинилпирролидон (ПВП), вигум, арабиногалактан лиственницы, порошкообразный трагакант и гуаровую камедь; целлюлозы, такие как этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, карбоксиметилцеллюлоза кальция, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза (НЕС), гидроксипропилцеллюлоза (НПС), 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. Пригодные наполнители включают в качестве неограничивающих примеров тальк, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, декстраты, каолин, маннит, кремниевую кислоту, сорбит, крахмал, прежелатинизированный крахмал и их смеси. Количество связующего вещества или наполнителя в фармацевтических композициях, представленных в настоящем документе, варьируется в зависимости от типа композиции и легко определяемо для специалистов в данной области. Связующее вещество или наполнитель может присутствовать в количестве от около 50 до около 99% по массе в фармацевтических композициях, предоставленных в настоящем описании.

Пригодные разбавители включают в качестве неограничивающих примеров фосфат дикальция, сульфат кальция, лактозу, сорбит, сахарозу, инозитол, целлюлозу, каолин, маннит, хлорид натрия, сухой крахмал и сахарную пудру. Некоторые разбавители, такие как маннит, лактоза, сорбит, сахароза и инозитол, когда они присутствуют в достаточном количестве, могут придавать некоторым спрессованным таблеткам свойства, которые допускают распадаемость во рту при разжевывании. Такие спрессованные таблетки можно использовать в качестве жевательных таблеток. Количество разбавителя в фармацевтических композициях, представленных в настоящем документе, варьируется в зависимости от типа композиции и легко определяется специалистами в данной области.

Пригодные разрыхлители включают в качестве неограничивающих примеров агар; бентонит; целлюлозы, такие как метилцеллюлоза и карбоксиметилцеллюлоза; продукты леса; натуральную губку; катионообменные смолы; альгиновую кислоту; смолы, такие как гуаровая камедь и вигум HV; цитрусовую пульпу; сшитые целлюлозы, такие как кроскармеллоза; сшитые полимеры, такие как кросповидон; сшитые крахмалы; карбонат кальция; микрокристаллическую целлюлозу, такую как крахмалгликолят натрия; полакрилин калия; крахмалы, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, тапиоковый крахмал и прежелатинизированный крахмал; глины; aligns и их смеси. Количество разрыхлителя в фармацевтических композициях, представленных в настоящем описании, меняется в зависимости от типа состава и легко определяется специалистами в данной области. Фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, могут содержать разрыхлитель в количестве от около 0,5 до около 15% или от около 1 до около 5% по массе.

Пригодные смазывающие вещества включают в качестве неограничивающих примеров стеарат кальция; стеарат магния; минеральное масло; легкое минеральное масло; глицерин; сорбит; маннит; гликоли, такие как глицеринбегенат и полиэтиленгликоль (ПЭГ); стеариновую кислоту; лаурилсульфат на-

трия; тальк; гидрогенизованное 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 силикагели, такие как AEROSIL® 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD) и CAB-O-SIL® (Cabot Co. of Boston, MA); и их смеси. Фармацевтические композиции, предоставленные в настоящем описании, могут содержать смазывающее вещество в количестве от около 0,1 до около 5% по массе. Пригодные вещества, способствующие скольжению, включают, но не ограничиваются ими, коллоидный диоксид кремния, CAB-O-SIL® (Cabot Co. of Boston, MA) и безасбестовый тальк. Подходящие красители включают, но не ограничиваются ими, любые из одобренных, сертифицированных, водорастворимых красителей для пищевой и химической промышленности (FD&C) и водонерастворимых красителей для пищевой и химической промышленности, суспендированных в гидрате алюминия, и цветные лаки и их смеси. Цветной лак представляет собой комбинацию, полученную путем адсорбции водорастворимого красителя на водном оксиде тяжелого металла, что приводит к образованию нерастворимой формы красителя. Подходящие ароматизаторы включают, но не ограничиваются ими, натуральные ароматизирующие вещества, экстрагированные из растений, таких как фрукты, и синтетические смеси соединений, которые дают приятное вкусовое ощущение, такие как перечная мята и метилсалицилат. Пригодные подсластители включают, но не ограничиваются ими, сахарозу, лактозу, маннит, сиропы, глицерин и искусственные подсластители, такие как сахарин и аспартам. Пригодные эмульгирующие вещества включают, но не ограничиваются ими, желатин, аравийскую камедь, трагакант, бентонит и поверхностно-активные вещества, такие как полиоксиэтиленсорбитан моноолеат (TWEEN® 20), полиоксиэтиленсорбитан моноолеат 80 (TWEEN® 80) и триэтаноламин олеат. Пригодные суспендирующие и диспергирующие агенты включают, но не ограничиваются ими, карбоксиметилцеллюлозу натрия, пектин, трагакант, вигум, аравийскую камедь, карбометилцеллюлозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу и поливинилпирролидон. Пригодные консерванты включают, но не ограничиваются ими, глицерин, метил и пропилпарабен, бензойную кислоту, бензоат натрия и спирт. Пригодные увлажняющие вещества включают, но не ограничиваются ими, моностеарат пропиленгликоля, сорбитан моноолеат, диэтиленгликоль монолаурат и лауриловый эфир полиоксиэтилена. Пригодные растворители включают, но не ограничиваются ими, глицерин, сорбит, этиловый спирт и сироп. Пригодные неводные жидкости, используемые в эмульсиях, включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло и хлопковое масло. Пригодные органические кислоты включают, но не ограничиваются ими, лимонную и винную кислоту. Пригодные источники диоксида углерода включают, но не ограничиваются ими, бикарбонат натрия и карбонат натрия.

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

Представленные в настоящем документе фармацевтические композиции для перорального введения могут быть предоставлены как спрессованные таблетки, таблетированные порошки, жевательные таблетки для рассасывания, быстрорастворяющиеся таблетки, многократно спрессованные таблетки или таблетки с энтеросолюбильным покрытием, таблетки, покрытые сахаром или пленкой. Таблетки с энтеросолюбильным покрытием представляют собой спрессованные таблетки, покрытые субстанциями, которые противостоят действию желудочной кислоты, но растворяются или разрушаются в кишечнике, таким образом защищая активные ингредиенты от кислой среды желудка. Энтеросолюбильные покрытия включают в качестве неограничивающих примеров жирные кислоты, жиры, фенилсалицилат, воски, шеллак, аммонийный шеллак и ацетат-фталат целлюлозы. Покрытые сахаром таблетки представляют собой спрессованные таблетки, окруженные сахарной оболочкой, которая может быть полезна при маскировании неприятных вкусов и запахов и при предохранении таблеток от окисления. Покрытые пленкой таблетки представляют собой спрессованные таблетки, покрытые тонким слоем или пленкой водорастворимого вещества. Пленочные покрытия включают в качестве неограничивающих примеров гидроксиэтилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиэтиленгликоль 4000 и ацетат-фталат целлюлозы. Пленочное покрытие обеспечивает такие же основные свойства, как и сахарная оболочка. Многократно спрессованные таблетки представляют собой спрессованные таблетки, изготовленные посредством более чем одного цикла прессования, включая многослойные таблетки и покрытые прессованием или покрытые при высушивании таблетки.

Таблетированные лекарственные формы могут быть изготовлены из активного ингредиента в порошкообразной, кристаллической или гранулированной формах, в отдельности или в сочетании с одним или более носителями или вспомогательными веществами, описываемыми здесь, включая связующие вещества, разрыхлители, полимеры с контролируемым высвобождением, смазывающие вещества, разбавители и/или красители. Ароматизаторы и подсластители особенно полезны при создании жевательных таблеток и таблеток для рассасывания.

Предоставленные в настоящем описании фармацевтические композиции для перорального введения могут быть представлены в виде мягких или твердых капсул, которые могут быть изготовлены из желатина, метилцеллюлозы, крахмала или альгината кальция. Твердая желатиновая капсула, также известная как капсула с сухим наполнителем (DFC), состоит из двух частей, одна надевается на другую,

таким образом полностью защищая активный ингредиент. Мягкая эластичная капсула (SEC) представляет собой мягкую, глобулярную оболочку, такую как желатиновая оболочка, которая пластифицирована путем добавления глицерина, сорбита или схожего полиола. Мягкие желатиновые оболочки могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов. Пригодные консерванты представляют собой консерванты, как описано в настоящем документе, включая метил- и пропилпарабены и сорбиновую кислоту. Представленные в настоящем документе жидкие, полутвердые и твердые лекарственные формы могут быть инкапсулированы в капсулу. Пригодные жидкие и полутвердые лекарственные формы включают растворы и суспензии в пропиленкарбонате, растительные масла или триглицериды. Капсулы, содержащие такие растворы, могут быть изготовлены, как описано в патентах США № 4328245; 4409239 и 4410545. Капсулы также могут быть покрыты способами, известными специалистам в данной области для модификации или поддержки растворения активного ингредиента. Предоставленные в настоящем описании фармацевтические композиции для перорального введения могут быть представлены в жидкой или полутвердой лекарственных формах, включая эмульсии, растворы, суспензии, эликсиры и сиропы. Эмульсия представляет собой двухфазную систему, в которой одна жидкость диспергирована в форме маленьких глобул во всем объеме другой жидкости и которая может представлять собой масло-в-воде и воду-в-масле. Эмульсии могут содержать фармацевтически приемлемые неводную жидкость или растворитель, эмульгирующий агент и консервант. Суспензии могут содержать фармацевтически приемлемый суспендирующий агент и консервант. Водные спиртовые растворы могут содержать фармацевтически приемлемый ацеталь, такой как ди(низший алкил)ацеталь альдегида низшего алкила, например ацетальдегид диэтил ацеталь; и смешиваемый с водой растворитель, обладающий одной или более гидроксильными группами, такими как пропиленгликоль и этанол. Эликсиры представляют собой прозрачные, подслащенные и водно-спиртовые растворы. Сиропы представляют собой концентрированные водные растворы сахара, например, сахарозы, и также могут содержать консервант. Для жидкой лекарственной формы, например, раствор в полиэтиленгликоле может быть разбавлен достаточным количеством фармацевтически приемлемого жидкого носителя, например воды, для удобного измерения при введении.

Другие пригодные жидкие и полутвердые лекарственные формы включают в качестве неограничивающих примеров лекарственные формы, содержащие активный ингредиент(ы), представленный в настоящем описании, и диалкилированный моно- или полиалкиленгликоль, включая 1,2-диметоксиметан, простой диметиловый эфир диэтиленгликоля, простой диметиловый эфир триэтиленгликоля, простой диметиловый эфир тетраэтиленгликоля, полиэтиленгликоль-350-диметиловый эфир, полиэтиленгликоль-550-диметиловый эфир, полиэтиленгликоль-750-диметиловый эфир, где 350, 550 и 750 указывают на приблизительную среднюю молекулярную массу полиэтиленгликоля. Эти составы могут дополнительно содержать один или более антиоксидантов, таких как бутилированный гидрокситолуол (BHT), бутилированный гидроксианизол (BHA), пропилгаллат, витамин Е, гидрохинон, гидроксикумарины, этаноламин, лецитин, цефалин, аскорбиновая кислота, яблочная кислота, сорбит, фосфорная кислота, бисульфит, метабисульфит натрия, тиодипропионовая кислота и их сложные эфиры, и дитиокарбаматы. Представленные в настоящем описании фармацевтические композиции для перорального введения также могут быть предоставлены в форме липосом, мицелл, микросфер или наносистем. Мицеллярные лекарственные формы могут быть изготовлены, как описано в патенте США № 6350458.

Представленные в настоящем описании фармацевтические композиции для перорального введения могут быть предоставлены в виде нешипучих или шипучих гранул и порошков, подлежащих восстановлению в жидкой лекарственной форме. Фармацевтически приемлемые носители и вспомогательные вещества, использованные в нешипучих гранулах или порошках, могут содержать разбавители, подсластители и увлажняющие агенты. Фармацевтически приемлемые носители и вспомогательные вещества, использованные в шипучих гранулах или порошках, могут содержать органические кислоты и источник диоксида углерода.

Подкрашивающие и ароматизирующие агенты могут быть использованы во всех вышеуказанных лекарственных формах.

Представленные в настоящем описании фармацевтические композиции для перорального введения могут входить в состав лекарственных форм с немедленным или модифицированным высвобождением, включая формы с отсроченным, замедленным, импульсным, контролируемым, направленным и запрограммированным высвобождением.

В. Парентеральное введение.

Представленные в настоящем описании фармацевтические композиции могут быть введены парентерально с помощью инъекции, инфузии или имплантации для местного или системного введения. Парентеральное введение, в контексте данного документа, включает внутривенное, внутриартериальное, интраперитонеальное, интратекальное, внутрижелудочковое, внутриуретральное, надчревное, внутривенное, внутримышечное, внутрисуставное, интравезикальное и подкожное введение.

Представленные в настоящем описании фармацевтические композиции для парентерального введения могут входить в состав любых лекарственных форм, которые пригодны для парентерального введения, включая растворы, суспензии, эмульсии, мицеллы, липосомы, микросферы, наносистемы и твердые

формы, пригодные для приготовления растворов или суспензий в жидкости перед инъекцией. Такие лекарственные формы могут быть изготовлены в соответствии с традиционными способами, известными специалистам в данной области фармацевтической науки (см., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, выше).

Фармацевтические композиции, предназначенные для парентерального введения, могут содержать один или более фармацевтически приемлемых носителей и вспомогательных веществ, включая в качестве неограничивающих примеров водные носители, водорастворимые носители, неводные носители, противомикробные агенты или консерванты, противостоящие росту микроорганизмов, стабилизаторы, вещества, увеличивающие растворимость, изотонические вещества, буферные вещества, антиоксиданты, местные анестетики, суспендирующие и диспергирующие вещества, увлажняющие или эмульгирующие вещества, комплексообразующие вещества, стабилизирующие или хелатирующие вещества, криопротекторы, лиопротекторы, загустители, регуляторы pH и инертные газы.

Пригодные водные несущие среды включают в качестве неограничивающих примеров воду, раствор соли, физиологический раствор или фосфатно-солевой буфер (PBS), хлорид натрия для инъекций, раствор Рингера для инъекций, изотонический раствор декстрозы для инъекций, стерильную воду для инъекций, раствор декстрозы и лактатный раствор Рингера для инъекций. Пригодные неводные несущие среды включают в качестве неограничивающих примеров нелетучие масла растительного происхождения, касторовое масло, кукурузное масло, хлопковое масло, оливковое масло, арахисовое масло, масло перечной мяты, сафлоровое масло, кунжутное масло, соевое масло, гидрогенизированные растительные масла, гидрогенизированное соевое масло и среднецепочечные триглицериды кокосового масла и пальмоядровое масло. Пригодные водорастворимые несущие среды включают в качестве неограничивающих примеров этанол, 1,3-бутандиол, жидкий полиэтиленгликоль (например, полиэтиленгликоль 300 и полиэтиленгликоль 400), пропиленгликоль, глицерин, N-метил-2-пирролидон, N,N-диметилацетамид и диметилсульфоксид.

Пригодные противомикробные агенты или консерванты включают в качестве неограничивающих примеров фенолы, крезолы, препараты, содержащие ртуть, бензиловый спирт, хлорбутанол, метил и пропил п-гидроксibenzoаты, тимеросал, хлорид бензалкония (например, бензетоний хлорид), метил- и пропилпарабены и сорбиновую кислоту. Пригодные изотонические вещества включают в качестве неограничивающих примеров хлорид натрия, глицерин и декстрозу. Пригодные буферные вещества включают в качестве неограничивающих примеров фосфат и цитрат. Пригодные антиоксиданты представляют собой антиоксиданты, описанные в настоящем документе, включая бисульфит и метабисульфит натрия. Пригодные местные анестетики включают в качестве неограничивающих примеров прокаина гидрохлорид. Пригодные суспендирующие и диспергирующие вещества представляют собой суспендирующие и диспергирующие вещества, как описано в настоящем документе, включая карбоксиметилцеллюлозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу и поливинилпирролидон. Пригодные эмульгирующие вещества включают эмульгирующие вещества, как описано в настоящем документе, включая полиоксиэтиленсорбитан монолаурат, полиоксиэтиленсорбитан моноолеат 80 и триэтаноламин олеат. Пригодные стабилизирующие или хелатирующие вещества включают в качестве неограничивающих примеров ЭДТА. Пригодные регуляторы pH включают в качестве неограничивающих примеров гидроксид натрия, соляную кислоту, лимонную кислоту и молочную кислоту. Пригодные комплексообразующие вещества включают в качестве неограничивающих примеров циклодекстрины, включая α -циклодекстрин, β -циклодекстрин, гидроксипропил- β -циклодекстрин, сульфобутилэфир- β -циклодекстрин и сульфобутилэфир-7- β -циклодекстрин (CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS).

Представленные в настоящем описании фармацевтические композиции могут входить в состав лекарственной формы для многократного приема. Лекарственные формы для многократного приема для парентерального введения должны содержать противомикробное средство в бактериостатических или фунгистатических концентрациях. Все парентеральные составы должны быть стерильными, что известно и практикуется в данной области.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции для парентерального введения представлены в виде готовых к использованию стерильных растворов. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции представлены в виде стерильных сухих растворимых продуктов, включая лиофилизированные порошки и гиподермические таблетки, подлежащие восстановлению в несущей среде перед использованием. В еще одном варианте осуществления фармацевтические композиции представлены в виде готовых к использованию стерильных суспензий. В еще одном варианте осуществления фармацевтические композиции представлены в виде стерильных сухих нерастворимых продуктов, подлежащих восстановлению в несущей среде перед применением. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции представлены в виде готовых к использованию стерильных эмульсий.

Представленные в настоящем описании фармацевтические композиции для парентерального введения могут входить в состав лекарственных форм с немедленным или модифицированным высвобождением, включая формы с отсроченным, замедленным, импульсным, контролируемым, направленным и запрограммированным высвобождением. Представленные в настоящем описании фармацевтические

композиции для парентерального введения могут входить в состав суспензий, твердых, полутвердых форм или тиксотропной жидкости для введения в виде имплантированного депо. В одном варианте осуществления представленные в настоящем описании фармацевтические композиции диспергированы в твердой внутренней матрице, которая окружена наружной полимерной мембраной, которая нерастворима в жидкостях организма, но позволяет активному ингредиенту в фармацевтических композициях диффундировать наружу. Пригодные внутренние матрицы включают, но не ограничиваются ими, полиметилметакрилат, полибутилметакрилат, пластифицированный или непластифицированный поливинилхлорид, пластифицированный нейлон, пластифицированный полиэтилентерефталат, натуральный каучук, полиизопрен, полиизобутилен, полибутадиен, полиэтилен, этилен-винилацетатные сополимеры, силиконовый каучук, полидиметилсилоксаны, силикон-карбонатные сополимеры, гидрофильные полимеры, такие как гидрогели сложных эфиров акриловой и метакриловой кислот, коллаген, сшитый поливиниловый спирт и сшитый частично гидролизованный поливинилацетат.

Пригодные наружные полимерные мембраны включают, но не ограничиваются ими, полиэтилен, полипропилен, сополимеры этилена/пропилена, сополимеры этилена/этилакрилата, сополимеры этилена/винилацетата, силиконовые каучуки, полидиметилсилоксаны, неопреновую резину, хлорированный полиэтилен, поливинилхлорид, винилхлоридные сополимеры с винилацетатом, винилиденхлорид, этилен и пропилен, иономер полиэтилентерефталата, бутиловый каучук, эпихлоргидриновые каучуки, сополимер этилена/винилового спирта, терполимер этилена/винилацетата/винилового спирта и сополимер этилена/винилоксиэтанола.

С. Местное введение.

Представленные в настоящем описании фармацевтические композиции могут быть введены местно на кожу, в отверстия или на слизистую. Местное введение в контексте данного документа включает (через)кожное, конъюнктивальное, внутрироговичное, внутриглазное, глазное, ушное, чрескожное, назальное, вагинальное, уретральное, респираторное и ректальное введение.

Представленные в настоящем описании фармацевтические композиции могут входить в состав любых лекарственных форм, которые пригодны для местного введения для достижения локального или системного эффекта, включая эмульсии, растворы, суспензии, кремы, гели, гидрогели, мази, присыпки, повязки, эликсиры, лосьоны, суспензии, настойки, пасты, пены, пленки, аэрозоли, промывания, спреи, суппозитории, перевязочные материалы и кожные пластыри. Местная лекарственная форма фармацевтических композиций, представленных в настоящем описании, также может содержать липосомы, мицеллы, микросферы, наносистемы и их смеси.

Представленные в настоящем описании фармацевтически приемлемые носители и вспомогательные вещества, пригодные для использования в лекарственных формах для местного введения, включают в качестве неограничивающих примеров водные несущие среды, водорастворимые несущие среды, неводные несущие среды, противомикробные вещества или консерванты, противостоящие росту микроорганизмов, стабилизаторы, вещества, увеличивающие растворимость, изотонические вещества, буферные вещества, антиоксиданты, местные анестетики, суспендирующие и диспергирующие вещества, увлажняющие или эмульгирующие вещества, комплексообразующие вещества, стабилизирующие или хелатирующие вещества, вещества, способствующие проникновению, криопротекторы, лиопротекторы, загустители и инертные газы.

Фармацевтические композиции также могут быть введены местно с помощью электропорации, ионофореза, фонофореза, сонофореза и микроигльной или безыгльной инъекции, такой как POWDERJECT™ (Chiron Corp., Emeryville, CA) и BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR).

Представленные в настоящем описании фармацевтические композиции могут быть предоставлены в форме мазей, кремов и гелей. Пригодные носители для мазей включают маслянистые или углеводородные основы, включая сало, бензонированное сало, оливковое масло, хлопковое масло и другие масла, медицинский вазелин; эмульгирующиеся или абсорбирующие основы, такие как гидрофильный вазелин, гидроксистеарин сульфат и безводный ланолин; смываемые водой основы, такие как гидрофильная мазь; водорастворимые основы для мазей, включая полиэтиленгликоли с различной молекулярной массой; эмульсионные основы, или эмульсии вода-в-масле (W/O), или эмульсии масло-в-воде (O/W), включая цетиловый спирт, глицерилмоностеарат, ланолин и стеариновую кислоту (см., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, выше). Эти несущие среды являются смягчающими, но, как правило, требуют добавления антиоксидантов и консервантов.

Пригодная основа для крема может представлять собой суспензию вода-в-масле или масло-в-воде. Пригодные кремные несущие среды могут смываться водой и содержать масляную фазу, эмульгатор и водную фазу. Масляная фаза также называется "внутренней" фазой, которая, как правило, содержит вазелин и жирный спирт, такой как цетиловый или стеариловый спирт. Водная фаза обычно, хотя необязательно, преобладает над масляной фазой по объему и, как правило, содержит увлажнитель. В некоторых вариантах осуществления эмульгатор в кремной лекарственной форме представляет собой неионное, анионное, катионное или амфотерное поверхностно-активное вещество. Гели представляют собой полутвердые системы, подобные суспензиям. Однофазовые гели содержат органические макромолекулы, рас-

пределенные в значительной степени равномерно во всем объеме жидкого носителя. Пригодные гелеобразующие агенты включают, но не ограничиваются ими, сшитые полимеры акриловой кислоты, такие как карбомеры, карбоксиполиалкилены и CARBOPOL®; гидрофильные полимеры, такие как полиэтиленоксиды, сополимеры полиоксиэтилена-полиоксипропилена и поливиниловый спирт; полимеры целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксизетилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы и метилцеллюлоза; смолы, такие как трагакант и ксантановая камедь; альгинат натрия и желатин. Для изготовления однородного геля могут быть добавлены диспергирующие агенты, такие как спирт или глицерин, или гелеобразующий агент может быть диспергирован путем гомогенизации, механического перемешивания и/или встряхивания.

Представленные в настоящем описании фармацевтические композиции могут быть введены ректально, уретрально, вагинально или околовлагалищно в форме суппозитория, пессария, палочки, компрессов или припарок, паст, порошков, повязок, кремов, пластырей, контрацептивов, мазей, растворов, эмульсий, суспензий, тампонов, гелей, пен, спреев или клизм. Эти лекарственные формы могут быть произведены с использованием традиционных процессов, как описано в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, выше.

Ректальные, уретральные и вагинальные суппозитории представляют собой твердые тела для введения в отверстия тела, которые являются твердыми при обычной температуре, но плавятся или размягчаются при температуре тела для высвобождения активного ингредиента(ов) внутри отверстий. Фармацевтически приемлемые носители, используемые в ректальных и вагинальных суппозиториях, включают основы или среды-носители, такие как загустители, которые делают температуру плавления близкой к температуре тела, когда входят в состав фармацевтических композиций, предоставленных в настоящем описании; и антиоксиданты, как описано в настоящем документе, включая бисульфит и метабисульфит натрия. Пригодные среды-носители включают в качестве неограничивающих примеров кокосовое масло (масло какао), глицерин-желатин, карбовакс (полиоксиэтиленгликоль), спермацет, парафин, белый и желтый воск и подходящие смеси моно-, ди- и триглицеридов жирных кислот и гидрогели, такие как поливиниловый спирт, гидроксизетилметакрилат и полиакриловая кислота. Также могут быть использованы сочетания различных носителей. Ректальные и вагинальные суппозитории могут быть изготовлены прессованием или формованием. Типичная масса ректального и вагинального суппозитория составляет от около 2 до около 3 г.

Представленные в настоящем описании фармацевтические композиции могут быть введены офтальмологическим путем в форме растворов, суспензий, мазей, эмульсий, гелеобразующих растворов, порошков для растворения, гелей, глазных вкладок и имплантатов.

Представленные в настоящем описании фармацевтические композиции могут быть введены в дыхательные пути интраназально или с помощью ингаляции. Фармацевтические композиции могут быть представлены в форме аэрозоля или раствора для доставки с использованием аэрозольного контейнера, насоса, спрея, аэрозольного ингалятора, такого как аэрозольный ингалятор, использующий электрогидродинамику для образования мелкого тумана, или небулайзер, отдельно или в сочетании с пригодным пропеллентом, таким как 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан. Фармацевтические композиции также могут быть предоставлены в виде сухого порошка для инсуффляции, отдельно или в сочетании с инертным носителем, таким как лактоза или фосфолипиды; и капель для носа. Для интраназального применения порошок может содержать биоадгезивное вещество, включая хитозан или циклодекстрин.

Растворы или суспензии для использования в аэрозольном контейнере, насосе, спрее, аэрозольном ингаляторе или небулайзере могут входить в состав, содержащий этанол, водный этанол или пригодное альтернативное вещество для диспергирования, повышения растворимости или пролонгирования высвобождения активного ингредиента, предоставленного в настоящем описании, пропеллент в качестве растворителя и/или поверхностно-активное вещество, такое как сорбитан триолеат, олеиновая кислота или олигомолочная кислота.

Представленные в настоящем описании фармацевтические композиции могут быть микронизированы до размера, пригодного для доставки с помощью ингаляции, например до около 50 мкм или менее или около 10 мкм или менее. Частицы таких размеров могут быть изготовлены с использованием способа измельчения, известного специалистам в данной области, например помол на спирально-струйной мельнице, помол в псевдооживленном слое на струйной мельнице, обработка в сверхкритической жидкости для образования наночастиц, гомогенизация под высоким давлением или распылительная сушка.

Капсулы, блистеры и картриджи для использования в ингаляторе или инсуффляторе могут входить в состав, содержащий порошковую смесь фармацевтических композиций, предоставленных в настоящем описании; пригодную порошковую основу, такую как лактоза или крахмал; и модификатор вкуса и аромата, такой как l-лейцин, маннит или стеарат магния. Лактоза может быть безводной или в форме моногидрата. Другие пригодные вспомогательные вещества включают, но не ограничиваются ими, декстран, глюкозу, мальтозу, сорбит, ксилит, фруктозу, сахарозу и трегалозу. Представленные в настоящем описании фармацевтические композиции для ингаляционного/интраназального введения могут дополнительно содержать пригодный ароматизатор, такой как ментол и левоментол, или подсластители, такие как саха-

рин или сахарин натрия. Представленные в настоящем описании фармацевтические композиции для местного введения могут входить в составы с немедленным высвобождением или модифицированным высвобождением, включая формы с отсроченным, замедленным, импульсным, контролируемым, направленным и запрограммированным высвобождением.

D. Модифицированное высвобождение.

Представленные в настоящем описании фармацевтические композиции могут входить в состав лекарственной формы с модифицированным высвобождением. В контексте данного документа термин "модифицированное высвобождение" относится к лекарственной форме, в которой скорость или место высвобождения активного ингредиента(ов) отличаются от скорости и места высвобождения лекарственной формы с немедленным высвобождением при введении одним и тем же путем. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением включают, но не ограничиваются ими, лекарственные формы с отсроченным, увеличенным, пролонгированным, замедленным, импульсным, контролируемым, ускоренным и быстрым, направленным, запрограммированным высвобождением и не распадающиеся в желудке. Фармацевтические композиции в лекарственных формах с модифицированным высвобождением могут быть изготовлены с использованием множества устройств и способов модифицированного высвобождения, известных специалистам в данной области, включая в качестве неограничивающих примеров устройства с матрицей с контролируемым высвобождением, устройства с осмотическим контролем высвобождения, устройства с многочастичным контролируемым высвобождением, ионообменные смолы, энтеросолюбильные покрытия, многослойные покрытия, микросферы, липосомы и их сочетания. Скорость высвобождения активного ингредиента(ов) также может быть модифицирована посредством изменения размеров частиц и полиморфизма активного ингредиента(ов).

Примеры с модифицированным высвобождением в качестве неограничивающих примеров включают примеры, описанные 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.

1. Устройства с матрицей с контролируемым высвобождением.

Представленные в настоящем описании фармацевтические композиции в лекарственной форме с модифицированным высвобождением могут быть изготовлены с применением устройства с матрицей с контролируемым высвобождением, известного специалистам в данной области (см., Takada et al. в "Encyclopedia of Controlled Drug Delivery", Vol. 2, Mathiowitz ed., Wiley, 1999).

В некоторых вариантах осуществления предоставленные в настоящем описании фармацевтические композиции в лекарственной форме с модифицированным высвобождением формулируют с использованием устройства, содержащего поддающуюся эрозии матрицу, которая представляет собой водонабухаемые, эродируемые или растворимые полимеры, включая, но не ограничиваясь ими, синтетические полимеры, и встречающиеся в природе полимеры и их производные, такие как полисахариды и белки. Материалы, пригодные для образования поддающейся эрозии матрицы, включают в качестве неограничивающих примеров хитин, хитозан, декстран и пуллулан; агаровую камедь, каррагинаны, гхатти камедь, гуаровую камедь, ксантановую камедь и склероглюкан; крахмалы, такие как декстрин и мальтодекстрин; гидрофильные коллоиды, такие как пектин; фосфатиды, такие как лецитин; альгинаты; альгинат пропиленгликоля; желатин; коллаген; целлюлозные полимеры, такие как этилцеллюлоза (ЕС), метилэтилцеллюлоза (МЕС), карбоксиметилцеллюлоза (СМС), СМЕС, гидроксипропилцеллюлоза (НЕС), гидроксипропилцеллюлоза (НРС), ацетат целлюлозы (СА), пропионат целлюлозы (СР), бутират целлюлозы (СВ), ацетобутират целлюлозы (САВ), САР, САТ, гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС), НРМСР, НРМСАС, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетотримеллитат (НРМСАТ) и этилгидроксипропилцеллюлоза (ЭГЭЦ); поливинилпирролидон; поливиниловый спирт; поливинилацетат; сложные эфиры глицерина и жирной кислоты; полиакриламид; полиакриловую кислоту; сополимеры этакриловой кислоты или метакриловой кислоты (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); поли(2-гидроксиэтилметакрилат), полилактиды; сополимеры L-глутаминовой кислоты и этил-L-глутамата; разлагаемые сополимеры молочной кислоты и гликолевой кислоты; поли-D(-)-3-гидроксимасляную кислоту; и другие производные акриловой кислоты, такие как гомополимеры и сополимеры бутилметакрилата, метилметакрилата, этилметакрилата, этилакрилата, (2-диметиламиноэтил)метакрилата и (триметиламиноэтил)метакрилата хлорида. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, формулируют с устройством, представляющим собой неподдающуюся эрозии матрицу. Активный ингредиент(ы) растворен или диспергирован в инертной матрице и высвобождается прежде всего за счет диффузии через инертную матрицу при введении. Материалы, пригодные для использования в качестве не поддающейся эрозии матрицы, включают, но не ограничиваются ими, нерастворимые пластмассы, такие как полиэтилен, полипропилен, полиизопрен, полиизобутилен, полибутадиев, полиметилметакрилат, полибутилметакрилат, хлорированный полиэтилен, поливинилхлорид, метилакрилат-метилметакрилатные сополимеры, этиленвинилацетатные сополимеры, сополимеры этилена/пропилена, этилен/этилакрилатные сополимеры, сополимеры винилхлорида с винилацетатом, винилиденхлорид,

этилен и пропилен, иономер полиэтилентерефталата, бутиловый каучук, эпихлоргидриновые каучуки, сополимер этилена/винилового спирта, терполимер этилена/винилацетата/винилового спирта, этилен/винилоксиэтаноловый сополимер, поливинилхлорид, пластифицированный нейлон, пластифицированный полиэтилентерефталат, натуральный каучук, силиконовые каучуки, полидиметилсилоксаны и силикон-карбонатные сополимеры, гидрофильные полимеры, такие как этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, кросповидон, и сшитый частично гидролизованный поливинилацетат; и жирные соединения, такие как карнаубский воск, микрокристаллический воск и триглицериды.

В системе с матрицей с контролируемым высвобождением желаемая кинетика высвобождения может контролироваться, например, за счет используемого типа полимера, вязкости полимера, размеров частиц полимера и/или активного ингредиента(ов), отношения активного ингредиента(ов) к полимеру и других вспомогательных веществ или носителей в композициях.

Представленные в настоящем описании фармацевтические композиции в лекарственной форме с модифицированным высвобождением могут быть изготовлены с помощью способов, известных специалистам в данной области, включая прямое прессование, сухое или влажное гранулирование с последующим прессованием и гранулирование из расплава с последующим прессованием.

2. Устройства с осмотическим контролем высвобождения.

Представленные в настоящем описании фармацевтические композиции в лекарственной форме с модифицированным высвобождением могут быть изготовлены с использованием устройства с осмотическим контролем высвобождения, включая, но не ограничиваясь ими, однокамерную систему, двухкамерную систему, технологию асимметричной мембраны (АМТ) и систему экструдирования ядра (ЕСС). В основном такие приемы содержат по меньшей мере два компонента: (а) ядро, которое содержит активный ингредиент(ы); и (б) полупроницаемую мембрану по меньшей мере с одним выходным отверстием, которая инкапсулирует ядро. Полупроницаемая мембрана контролирует приток воды к ядру из используемой водной среды с тем, чтобы вызвать высвобождение лекарственного средства посредством экструдирования через выходное отверстие(я).

В дополнение к активному ингредиенту(ам), ядро осмотического устройства необязательно содержит осмотический агент, который создает движущую силу для переноса воды из используемой окружающей среды в ядро устройства. Один класс осмотических агентов представляет собой водонабухаемые гидрофильные полимеры, которые также обозначают как "осмополимеры" и "гидрогели". Подходящие водонабухаемые гидрофильные полимеры в качестве осмотических агентов включают, но не ограничиваются ими, гидрофильные виниловые и акриловые полимеры, полисахариды, такие как альгинат кальция, полиэтиленоксид (PEO), полиэтиленгликоль (PEG), полипропиленгликоль (PPG), поли(2-гидроксиэтилметакрилат), поли(акриловую) кислоту, поли(метакриловую) кислоту, поливинилпирролидон (PVP), сшитый PVP, поливиниловый спирт (PVA), сополимеры PVA/PVP, сополимеры PVA/PVP с гидрофобными мономерами, такими как метилметакрилат и винилацетат, гидрофильные полиуретаны, содержащие большие блоки PEO, кроскармеллозу натрия, каррагинан, гидроксипропилцеллюлозу (HPC), гидроксипропилцеллюлозу (HPC), гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), карбоксиметилцеллюлозу (СМС) и карбоксиэтилцеллюлозу (СЕС), альгинат натрия, поликарбофил, желатин, ксантановую камедь и крахмалгликолят натрия. Другие классы осмотических агентов представляют собой осмогены, которые способны поглощать воду, чтобы оказывать влияние на градиент осмотического давления через барьер окружающей оболочки. Пригодные осмогены включают в качестве неограничивающих примеров неорганические соли, такие как сульфат магния, хлорид магния, хлорид кальция, хлорид натрия, хлорид лития, сульфат калия, фосфаты калия, карбонат натрия, сульфит натрия, сульфат лития, хлорид калия и сульфат натрия; сахара, такие как декстроза, фруктоза, глюкоза, инозитол, лактоза, мальтоза, маннит, раффиноза, сорбит, сахароза, трегалоза и ксилит; органические кислоты, такие как аскорбиновая кислота, бензойная кислота, фумаровая кислота, лимонная кислота, малеиновая кислота, себациновая кислота, сорбиновая кислота, адипиновая кислота, эдетовая кислота, глутаминовая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, янтарная кислота и винная кислота; мочевины; и их смеси.

Осмотические агенты с различными скоростями растворения можно использовать для влияния на скорость начальной доставки активного ингредиента(ов) из лекарственной формы. Например, аморфные сахара, такие как MANNOGEM™ EZ (SPI Pharma, Lewes, DE), могут быть использованы для обеспечения более быстрой доставки в течение первых нескольких часов для быстрого создания желаемого терапевтического эффекта и постепенного и непрерывного высвобождения оставшегося количества для поддержания желаемого уровня терапевтического или профилактического эффекта на протяжении длительного периода времени. В этом случае активный ингредиент(ы) высвобождается с такой скоростью, чтобы заместить количество метаболизируемого и экскретируемого активного ингредиента.

Ядро также может содержать широкий спектр вспомогательных веществ и носителей, как описано в настоящем документе, для увеличения эффективности лекарственной формы или для поддержания стабильности или обработки.

Материалы, пригодные для создания полупроницаемой мембраны, включают различные виды акрилов, винилов, простых эфиров, полиамидов, сложных полиэфиров и целлюлозных производных, которые являются водонепроницаемыми и водонерастворимыми при физиологически значимых рН или спо-

собны становятся водонерастворимыми с помощью химической модификации, такой как сшивание. Примеры полимеров, пригодных для образования покрытия, включают пластифицированные, непластифицированные и усиленные ацетат целлюлозы (СА), диацетат целлюлозы, триацетат целлюлозы, пропионат СА, нитрат целлюлозы, ацетобутират целлюлозы (САВ), этилкарбамат СА, САР, метилкарбамат СА, сукцинат СА, ацетотримеллитат целлюлозы (САТ), диметиламиноацетат СА, этилкарбонат СА, хлорацетат СА, этилоксалат СА, метилсульфонат СА, бутилсульфонат СА, п-толуолсульфонат СА, ацетатный агар, триацетат амилозы, бета-глюкан ацетат, бета-глюкан триацетат, ацетальдегид диметилацетат, триацетат смолы плодородного дерева, гидроксильированный этилен-винилацетат, ЕС, РЕГ, РРГ, сополимеры РЕГ/РРГ, РVP, НЕС, НРС, СМС, СМЕС, НРМС, НРМСР, НРМСАС, НРМСАТ, поли(акриловые) кислоты и сложные эфиры и поли(метакриловые) кислоты и сложные эфиры и их сополимеры, крахмал, декстран, декстрин, хитозан, коллаген, желатин, полиалкены, простые полиэфиры, полисульфоны, простые полиэфирсульфоны, полистиролы, поливинилгаллиды, сложные и простые поливиниловые эфиры, натуральные воски и синтетические воски.

Полупроницаемая мембрана также может представлять собой гидрофобную микропористую мембрану, где поры в значительной степени заполнены газом и не увлажнены водной средой, но проницаемы для водяного пара, как раскрыто в патенте США № 5798119. Такая гидрофобная, но проницаемая для водяного пара мембрана обычно состоит из гидрофобных полимеров, таких как полиалкены, полиэтилен, полипропилен, политетрафторэтилен, производные полиакриловой кислоты, простые полиэфиры, полисульфоны, простые полиэфирсульфоны, полистиролы, поливинилгаллиды, поливинилиденфторид, сложные и простые поливиниловые эфиры, природные воски и синтетические воски.

Выходное отверстие(я) в полупроницаемой мембране может быть образовано после нанесения покрытия путем механического или лазерного высверливания. Выходное отверстие(я) также может быть образовано *in situ* посредством эрозии пробки из водорастворимого материала или посредством пролома в самой тонкой части мембраны над выемкой в ядре. Кроме того, выходные отверстия могут быть образованы в ходе процесса нанесения покрытия, как в случае покрытия асимметричной мембраной такого типа, который раскрыт в патентах США № 5612059 и 5698220.

Общее количество высвобождаемого активного ингредиента(ов) и скорость высвобождения в значительной степени могут модулироваться за счет толщины и пористости полупроницаемой мембраны, состава ядра и количества, размера и расположения выходных отверстий.

Фармацевтические композиции в лекарственной форме с осмотическим контролем высвобождения также могут содержать дополнительные общепринятые вспомогательные вещества, как описано в настоящем документе, для поддержания эффективности или обработки состава.

Лекарственные формы с осмотическим контролем высвобождения могут быть изготовлены в соответствии с общепринятыми способами и технологиями, известными специалистам в данной области (см., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, выше; Santus and Baker, J. Controlled Release 1995, 35, 1-21; Verma et al., Drug Development and Industrial Pharmacy, 2000, 26, 695-708; Verma et al., J. Controlled Release, 2002, 79, 7-27).

В некоторых вариантах осуществления представленные в настоящем описании фармацевтические композиции входят в состав лекарственной формы с АМТ контролируемым высвобождением, которая содержит асимметричную осмотическую мембрану, которая покрывает ядро, содержащее активный ингредиент(ы) и другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества или носители. См. патент США № 5612059 и WO 2002/17918. Лекарственные формы с АМТ контролируемым высвобождением могут быть изготовлены в соответствии с общепринятыми способами и технологиями, известными специалистам в данной области, включая прямое прессование, сухое гранулирование, влажное гранулирование и способ нанесения покрытия погружением.

В некоторых вариантах осуществления представленные в настоящем документе фармацевтические композиции входят в состав лекарственной формы с ЕСС контролируемым высвобождением, которая содержит осмотическую мембрану, которая покрывает ядро, содержащее активный ингредиент(ы), гидроксилэтилцеллюлозу и другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества или носители.

3. Устройства с контролируемым высвобождением отдельных частиц

Предоставленные в настоящем описании фармацевтические композиции в лекарственной форме с модифицированным высвобождением могут быть изготовлены в виде устройства с контролируемым высвобождением отдельных частиц, которое содержит множество частиц, гранул или пеллет, в диапазоне от около 10 мкм до около 3 мм, от около 50 мкм до около 2.5 мм или от около 100 мкм до около 1 мм в диаметре. Такое множество частиц может быть создано с помощью процессов, известных специалистам в данной области, включая влажное и сухое гранулирование, экструзию/сферонизацию, вальцевание, плавление-отверждение и напыление покрытия на затравочные ядра. См., например, Multiparticulate Oral Drug Delivery; Marcel Dekker: 1994; и Pharmaceutical Pelletization Technology; Marcel Dekker: 1989.

Другие вспомогательные вещества или носители, описанные в настоящем документе, могут быть смешаны с фармацевтическими композициями, чтобы способствовать обработке и формированию множества частиц. Полученные в результате частицы сами могут составлять многочастичное устройство или могут быть покрыты различными пленкообразующими материалами, такими как энтеросолюбильные

полимеры, водонабухаемые и водорастворимые полимеры. Множество частиц может быть также изготовлено в виде капсулы или таблетки.

4. Направленная доставка.

Представленные в настоящем описании фармацевтические композиции также могут входить в состав, направленный на конкретную ткань, рецептор или другую область в организме субъекта, подлежащего лечению, включая системы доставки, основанные на липосомах, повторно уплотненных эритроцитах и антителах. Примеры включают в качестве неограничивающих примеров патенты США № 6316652; 6274552; 6271359; 6253872; 6139865; 6131570; 6120751; 6071495; 6060082; 6048736; 6039975; 6004534; 5985307; 5972366; 5900252; 5840674; 5759542 и 5709874.

5. Готовые изделия.

Соединения, представленные в настоящем документе, также могут быть предоставлены в виде готового изделия с использованием упаковочных материалов, хорошо известных специалистам в данной области. См., например, патент США № 5323907; 5052558 и 5033252. Примеры фармацевтических упаковочных материалов включают, но не ограничиваются ими, блистерные упаковки, бутылки, тубики, ингаляторы, насосы, пакеты, флаконы, контейнеры, шприцы и любой упаковочный материал, подходящий для выбранного состава и предполагаемого способа введения и лечения.

Также в настоящем документе представлены наборы, которые при использовании практикующим врачом могут упростить введение субъекту подходящих количеств активных ингредиентов. В некоторых вариантах осуществления набор, представленный в настоящем документе, содержит один или более контейнеров и лекарственную форму соединения формулы (I), или его изотопного варианта, или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, или пролекарства и второго агента, выбранного из ингибитора ВТК, ингибитора Vcl-2 и ингибитора EZH2.

В некоторых вариантах осуществления набор, представленный в настоящем документе, содержит один или более контейнеров и лекарственную форму соединения формулы (I), или его изотопного варианта, или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, или пролекарства и ингибитор ВТК. Наборы, представленные в настоящем документе, могут дополнительно включать устройства, которые используются для введения активных ингредиентов. Примеры таких устройств включают, но не ограничиваются ими, шприцы, безыгольные инъекционные капельницы, пластыри и ингаляторы.

Наборы, представленные в настоящем документе, могут дополнительно содержать фармацевтически приемлемые среды-носители, которые могут быть использованы для введения одного или более активных ингредиентов. Например, если активный ингредиент предоставляется в твердой форме, которая должна быть восстановлена для парентерального введения, набор может содержать герметичный контейнер с подходящей средой-носителем, в которой этот активный ингредиент может быть растворен с образованием стерильного раствора, не содержащего твердых частиц, который подходит для парентерального введения.

Примеры фармацевтически приемлемых сред-носителей включают, но не ограничиваются ими, водные носители, включая, без ограничений, воду для инъекций USP, раствор хлорида натрия для инъекций, раствор Рингера для инъекций, раствор декстрозы для инъекций, раствор декстрозы и хлорида натрия для инъекций и лактатный раствор Рингера для инъекций; смешивающиеся с водой носители, включая, но не ограничиваясь ими, этиловый спирт, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль; и неводные носители, включая, но не ограничиваясь ими, кукурузное масло, хлопковое масло, арахисовое масло, кунжутное масло, этилолеат, изопропилмиристан и бензилбензоат.

Данное описание будет дополнительно понято из следующих неограничивающих примеров.

Примеры

В данном документе символы и условные обозначения, используемые в этих процессах, схемах и примерах, независимо от того, точно ли определено конкретное сокращение, соответствуют тем, которые используются в современной научной литературе, например в Журнале Американского химического общества (Journal of the American Chemical Society) или Журнале биологической химии (Journal of Biological Chemistry). В частности, но без ограничения, в примерах и во всем описании могут использоваться следующие сокращения:

г - граммы;
мг - миллиграммы;
мл - миллилитры;
мкл - микролитры;
М - молярный;
мМ - миллимолярный;
мкМ - микромолярный;
экв. - эквивалент;
ммоль - миллимоль;
Гц - герц;
МГц - мегагерц;
ч - час или часы;

мин - минуты и

МС - масс-спектрометрия.

Для всех следующих примеров могут быть использованы стандартные методики обработки и очистки, известные специалистам в данной области. Если не указано иное, все температуры выражены в °С (градусах Цельсия). Все реакции проводятся при комнатной температуре, если не указано иное. Методики синтеза, проиллюстрированные в данном документе, предназначены для иллюстрации применимого химического состава посредством использования конкретных примеров и не указывают объем настоящего раскрытия.

Синтез соединения (I) описан в патенте США № 9056852 В2, который включен посредством ссылки в настоящее описание.

Пример 1. Синтез 4-(2-(дифторметил)-1Н-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, Соединение I

Смесь 4-(2-(дифторметил)-1Н-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), водного формальдегида (37%, 23 мг) и цианоборогидрида натрия (11 мг, 0.17 ммоль) в метаноле (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения (I) (11 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества: чистота 99% (ВЭЖХ).

МС 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), 1.891.60 (m, 6H), 1.53 (s, 6H) ppm.

Пример 2. Комбинированные исследования.

Активность соединения (I) исследовали в комбинации с PCI-32765 (ибрутиниб), АВТ-199 (венетоклакс) и EPZ-6438 (тазаметостат) с помощью панели из 8 клеточных линий DLBCL, указанных ниже (7 клеточных линий GCB-субтипа и 1 клеточная линия ABC-субтипа).

Таблица 1

Клеточные линии	Субтип
DB	GCB
DOHH-2	GCB
HT	GCB
NU-DHL-1	GCB
Pfeiffer	GCB
SU-DHL-10	GCB
OCI-Ly19	GCB
OCI-Ly3	ABC

Анализ ATPLite.

Влияние тестируемых соединений и комбинаций на подавление роста как критерий жизнеспособности клеток определяли в анализе ATPLite. Показание конечной точки анализа основывалось на количественном определении АТР в качестве индикатора жизнеспособных клеток.

Клетки размораживали из жидкого азота в сохраненном состоянии. Как только клетки набухали и делились в их ожидаемое время удвоения, начинается скрининг. Клетки высевали в питательную среду в черные необработанные 384-луночные планшеты для культур тканей по 500 клеток/луночку (кроме случаев, отмеченных в анализаторе). Клетки уравнивали в аналитических планшетах центрифугированием и помещали в инкубаторы, прикрепленные к дозирующим модулям, при 37°C в течение 24 ч перед обработкой. Во время обработки отбирали ряд аналитических планшетов (которые не обрабатывались) и измеряли уровни АТР путем добавления ATPLite (Perkin Elmer). Эти планшеты Tzero (T₀) считывали с использованием сверхчувствительной люминесценции на планшет-ридерах Envision. Обработанные аналитические планшеты инкубировали с соединением в течение 72 ч. Все данные наблюдений были собраны с помощью автоматизированных процессов; подвергнуты контролю качества и проанализированы с использованием проприетарного программного обеспечения Horizon Discovery. Аналитические планшеты были приняты, если они соответствовали следующим стандартам контроля качества: относительные значения люциферазы были постоянными в течение всего эксперимента, оценки по Z-фактору были выше 0.6, необработанные контроли/контроли растворителем функционировали последовательно на планшете. Ингибирование роста (GI) использовали в качестве критерия жизнеспособности клеток. Жизнеспособность клеток среды-носителя измеряли во время введения (T₀) и через 72 ч (T₇₂). Показатель GI на отметке 0% представлял отсутствие ингибирования роста - клетки, обработанные соединением и носителем в T₇₂ или T₁₂₀, совпадали. GI на отметке 100% представлял полное ингибирование роста - клетки, обработанные соединением и носителем в T₀, совпадали. Количество клеток не увеличивалось в течение периода обработки в лунках с GI 100% и может свидетельствовать о цитостатическом эффекте для соединений, достигающих плато на этом уровне эффекта.

GI 200% представляет полную гибель всех клеток в лунке с культурой. Соединения, достигающие плато активности GI 200%, считались цитотоксическими. GI был рассчитан с использованием следующего замера и уравнения:

$$\text{If } T < V_0 : 100 \cdot \left(1 - \frac{T - V_0}{V_0}\right)$$

$$\text{If } T \geq V_0 : 100 \cdot \left(1 - \frac{T - V_0}{V - V_0}\right)$$

где T - оценка сигнала для испытываемого соединения;

V - оценка необработанных контролей/контролей растворителем и

V₀ - оценка контроля растворителем в нулевой момент времени.

Эта формула получена из расчета ингибирования роста, используемого в скрининге высокой производительности Национального института рака (National Cancer Institute [sic] NCI [sic]-60).

На фиг. 1-8 приведены кривые дозовой зависимости агента для ингибирования роста Соединением I в клеточных линиях, указанных в табл. 1.

Как показано на фиг. 9, соединение I имело различные уровни активности на панели клеточной линии. Все клеточные линии достигли уровней ингибирования роста >50% при среднем GI₅₀ 1.73 мкМ.

Как показано на фиг. 10, соединение I вызывало цитотоксические эффекты в трех клеточных линиях (DОНН-2, ОСI-Ly3 и ОСI-Ly19) и субцитостатические эффекты в трех клеточных линиях (SU-DIAL-10, Pfeiffer и NU-DHL-1).

Модель аддитивности Loewe.

Модель аддитивности Loewe использовалась для измерения действия комбинаций лекарственных средств. Модель аддитивности Loewe основана на дозе и применяется только к уровням активности, достигнутым отдельными агентами. Объем Loewe был использован для оценки общей величины комбинированного взаимодействия сверх модели аддитивности Loewe. В частности, объем Loewe применим при различении синергетических увеличений фенотипической активности (положительный объем Loewe) и синергетических антагонизмов (отрицательный объем Loewe). Когда наблюдаются антагонизмы, следует оценивать объем Loewe, чтобы изучить, есть ли корреляция между антагонизмом и конкретной активностью лекарственного средства-мишени или клеточным генотипом. Эта модель определяет аддитивность как несинергетическую комбинацию взаимодействия, где комбинация поверхности матрицы дозы должна быть неотличима от любого лекарственного средства, пересекающегося с самим собой. Расчет для аддитивности Loewe является следующим:

$$I_{\text{Loewe}} \text{ удовлетворяет условию } (X/X_1) + (Y/Y_1) = 1$$

где X₁ и Y₁ являются эффективными концентрациями одного средства для наблюдаемого эффекта сочетания I.

Например, если 50%-ное ингибирование достигается отдельно лекарственным средством А в концентрации 1 мкМ или лекарственным средством В в концентрации 1 мкМ, сочетание 0.5 мкМ А и 0.5 мкМ В должно также ингибировать на 50%.

Показатель синергии.

Для измерения комбинированных эффектов, превышающих аддитивность по Loewe, была разработана скалярная мера для характеристики силы синергетического взаимодействия, получившая название "показатель синергии". Оценка синергии была рассчитана как:

$$\text{Показатель синергии} = \log f_x \log f_y \sum \max(0, I_{\text{data}})(I_{\text{data}} - I_{\text{Loewe}})$$

Парциальное ингибирование для каждого компонента-агента и точки комбинации в матрице рассчитывали относительно медианы всех контрольных лунок, обработанных носителем. Уравнение оценки синергии объединяет наблюдаемый экспериментально объем активности в каждой точке матрицы сверх поверхности модели, численно полученной из активности компонентов с использованием модели Loewe для аддитивности. Дополнительные термины в уравнении оценки синергии (выше) были использованы для нормализации для различных факторов разбавления, используемых для отдельных агентов, и для сравнения показателей синергии во всем эксперименте. Включение положительного ингибирования или множителя I_{data} убрало шум около нулевого уровня эффекта, и смещения привели к синергетическим взаимодействиям, которые происходят при высоких уровнях активности.

Изменение удельной активности оценивали с использованием изоболограммы, которая демонстрирует, насколько меньше лекарственного средства требуется в комбинации для достижения желаемого уровня эффекта по сравнению с дозами единичного агента, необходимыми для достижения этого эффекта. Изоболограмма была построена путем определения местоположения концентраций, которые соответствуют пересечению указанного уровня ингибирования. Это было сделано путем нахождения точки пересечения для концентрации каждого отдельного агента в матрице доз по концентрациям другого отдельного агента. Практически каждая вертикальная концентрация C_Y удерживалась фиксированной, в то время как алгоритм деления пополам для определения горизонтальной концентрации C_X в сочетании с той вертикальной дозой, которая давала выбранный уровень эффекта на поверхности отклика Z (C_X, C_Y).

Эти концентрации были затем соединены с помощью линейной интерполяции для создания изображения изоболограммы. Для синергетических взаимодействий контур изоболограммы спускается ни-

же порога аддитивности и приближается к началу координат, а антагонистическое взаимодействие будет лежать выше порога аддитивности. Столбики погрешностей представляют неопределенность, возникающую из отдельных значений, используемых для создания изоболограммы. Неопределенность для каждой точки пересечения оценивалась по ошибкам наблюдения с использованием деления пополам, чтобы найти концентрации, где $Z - \sigma_Z(C_X, C_Y)$ и $Z + \sigma_Z(C_X, C_Y)$ перпендикулярно I_{cut} , где σ_Z - стандартное отклонение остаточной ошибки на шкале эффектов.

Показатели синергии для протестированных комбинаций приведены в табл. 2. В некоторых вариантах осуществления показатель синергии 0 является аддитивным результатом. В некоторых вариантах осуществления показатель синергии от 0 до 2 может считаться аддитивным или чуть выше аддитивного. В некоторых вариантах осуществления, чем выше значение показателя синергии, тем сильнее синергетический результат для двух агентов.

Таблица 2

	DLBCL-GCB							DLBCL-ABC
	DB	DOHH- 2	HT	NU-DHL-1	Pfeiffer	SU-DHL-10	OCI-Ly19	OCI-Ly3
Соединение I + венетоклакс	12.50	32.10	3.09	20.10	1.11	0.18	5.58	4.79
Венетоклакс +PCI-32765	3.35	36.40	0.56	8.88	0.39	0.81	2.44	0.33
Таземетостат +Соединение I	1.1.5	8.49	4.66	10.10	19.30	5.40	1.77	0.09
Соединение I +ибрутиниб	0.39	34.70	9.94	10.40	30.10	20.70	1.32	0.25

Как видно из этих данных, наблюдалась сильно выраженная широта спектра активности комбинаций соединения (I) с ибрутинибом в клеточных линиях GCB-DLBCL. Наблюдалась сильно выраженная синергия для ибрутиниба с венетоклаксом в клеточной линии DONE-2 и для соединения (I) с венетоклаксом в клеточной линии DOM-I-2.

Приведенные выше примеры представлены для того, чтобы дать специалистам в данной области полное раскрытие и описание того, как получать и использовать заявленные варианты осуществления, и не предназначены для ограничения объема, раскрытого в настоящем описании. Предполагается, что модификации, которые очевидны для специалистов в данной области, находятся в пределах объема следующей формулы изобретения.

Пример 3. Исследование комбинации ингибитора PI3K и ибрутиниба у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом (CLL).

Целью данного исследования является оценка безопасности и эффективности соединения I, II, III или IV (трижды: 60 мг, 120 мг и 150 мг/день) и ибрутиниба у пациентов с CLL.

Первичные критерии эффективности: определить приемлемые негативные проявления, связанные с лечением [сроки исследования: 6 месяцев терапии]. Для определения частоты негативных проявлений, любых возможных нетипичных результатов лабораторных испытаний и любых дозолимитирующих токсичностей.

Вторичные критерии эффективности: суммарная эффективность терапии [сроки исследования: до 1 года]. Суммарная эффективность терапии (ORR) у пациентов с CLL, получавших лечение комбинацией соединения I, II, III или IV и ибрутиниба.

Группы	Назначения
<p>Экспериментально: ибрутиниб + Соединение I, II, III или IV</p> <p>Ибрутиниб, суточная доза при пероральном приеме – 420 мг, 280 мг или 140 мг</p> <p>Соединение I, II, III или IV, суточная доза при пероральном приеме – 60 мг</p>	<p>Ингибитор Р13К: Соединение I, II, III или IV</p> <p>Пероральный агент один раз в день</p> <p>Ибрутиниб</p> <p>Пероральный агент один раз в день</p>
<p>Экспериментально: ибрутиниб + Соединение I, II, III или IV</p> <p>Ибрутиниб, суточная доза при пероральном приеме – 420 мг, 280 мг или 140 мг</p> <p>Соединение I, II, III или IV, суточная доза при пероральном приеме – 120 мг</p>	<p>Ингибитор Р13К: Соединение I, II, III или IV</p> <p>Пероральный агент один раз в день</p> <p>Ибрутиниб</p> <p>Пероральный агент один раз в день</p>
<p>Экспериментально: ибрутиниб + Соединение I, II, III или IV</p> <p>Ибрутиниб, суточная доза при пероральном приеме – 420 мг, 280 мг или 140 мг</p> <p>Соединение I, II, III или IV, суточная доза при пероральном приеме – 150 мг</p>	<p>Ингибитор Р13К: Соединение I, II, III или IV</p> <p>Пероральный агент один раз в день</p> <p>Ибрутиниб</p> <p>Пероральный агент один раз в день</p>

Пациенты не должны были подвергаться воздействию соединений до начала исследования. Пациенты не должны получать лечение от своего типа рака в течение 2 недель после начала исследования. Лечение включает использование химиотерапии, гемопозитических факторов роста и биологической терапии, такой как терапия моноклональными антителами. Пациенты должны были восстановиться после всех токсических воздействий (до 0 или 1 степени), связанных с предыдущим лечением. Все субъекты оцениваются на безопасность, и все анализы крови для фармакокинетического анализа собираются в соответствии с графиком. Все исследования проводятся с одобрения комитета по этике медицинского учреждения и с согласия пациента.

Дозы соединений могут быть сохранены или изменены в случае токсичности на основе оценок, как указано ниже. Лечение повторяется каждые 28 дней при отсутствии недопустимой токсичности. Токсические эффекты, ограничивающие дозу, определяются в соответствии с определениями и стандартами, установленными Общими терминологическими критериями оценки нежелательных явлений (CTCAE), версия 3.0 (9 августа 2006 г.), Национального института рака (NCI).

Серийный забор образцов крови проводится путем прямой венопункции до и после введения соединения. Образцы венозной крови (5 мл) для определения концентраций в сыворотке крови получают примерно за 10 мин до введения дозы и приблизительно в следующие моменты времени после введения дозы: в 1, 8 и 15 день. Каждый образец сыворотки делят на две аликвоты. Все образцы сыворотки хранятся при -20°C . Образцы сыворотки перевозятся на сухом льду.

Фармакокинетика: Пациенты подвергаются забору образцов плазмы/сыворотки для фармакокинетической оценки перед началом лечения и в 1, 8 и 15 дни. Фармакокинетические параметры рассчитываются независимыми от модели методами в компьютерной системе Digital Equipment Corporation VAX 8600 с использованием последней версии программного обеспечения BIOAVL. Определяются следующие фармакокинетические параметры: пиковая концентрация в сыворотке (C_{\max}); время достижения пиковой концентрации в сыворотке (t_{\max}); площадь под кривой концентрация-время (AUC) от нуля до последнего времени отбора крови (AUC_{0-72}), рассчитанная с использованием линейного правила трапеций; и конечный период полувыведения ($t_{1/2}$), рассчитанный по константе скорости элиминации. Константа скорости элиминации оценивается путем линейной регрессии последовательных точек данных в конечной линейной области линейно-логарифмического графика концентрация-время. Среднее значение, стандартное отклонение (SD) и коэффициент вариаций (CV) фармакокинетических параметров рассчитываются для каждой группы. Рассчитывается отношение средних значений параметра (подверженный инактивации состав/не подверженный инактивации состав).

Ответная реакция пациента на комбинированную терапию: ответную реакцию пациента оценивают путем диагностической визуализации с помощью рентгенографии, компьютерной томографии и МРТ, и визуализация выполняется до начала исследования и в конце первого цикла, с дополнительной визуализацией каждые четыре недели или в конце последующих циклов. Методики визуализации выбираются в

зависимости от типа рака и осуществимости/доступности, и одна и та же методика визуализации используется для сходных типов рака, а также на протяжении всего курса исследования каждого пациента. Ответную реакцию пациента также оценивают по общему количеству клеток крови и/или биопсии костного мозга. Частота случаев объективного ответа определяется 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 лечения в рамках исследования пациенты периодически обследуются в течение 4 недель.

Пример 4. Исследование комбинации ингибитора PI3K и венетоклакса у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом (CLL).

Целью данного исследования является оценка безопасности и эффективности соединения I, II, III или IV (трижды: 60 мг, 120 мг и 150 мг/день) и венетоклакса у пациентов с CLL.

Первичные критерии эффективности: определить приемлемые негативные проявления, связанные с лечением [сроки исследования: 6 месяцев терапии]. Для определения частоты негативных проявлений, любых возможных нетипичных результатов лабораторных испытаний и любых дозолимитирующих токсичностей.

Вторичные критерии эффективности: суммарная эффективность терапии [сроки исследования: до 1 года]. Суммарная эффективность терапии (ORR) у пациентов с CLL, получавших лечение комбинацией соединения I, II, III или IV и венетоклакса.

Группы	Назначения
Экспериментально: Венетоклак + Соединение I, II, III или IV	Ингибитор PI3K: Соединение I, II, III или IV
Венетоклак, суточная доза при пероральном приеме –	Пероральный агент один
Неделя 1: 20 мг/день	раз в день
Неделя 2: 50 мг/день	Венетоклак
Неделя 3: 100 мг/день	Пероральный агент один
Неделя 4: 200 мг/день	раз в день

Неделя 5: 400 мг/день; продолжать с суточной дозой 400 мг до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Соединение I, II, III или IV, суточная доза при пероральном приеме – 60 мг	
Экспериментально: Венетоклак + Соединение I, II, III или IV Венетоклак, суточная доза при пероральном приеме – Неделя 1: 20 мг/день Неделя 2: 50 мг/день Неделя 3: 100 мг/день Неделя 4: 200 мг/день Неделя 5: 400 мг/день; продолжать с суточной дозой 400 мг до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Соединение I, II, III, или IV, суточная доза при пероральном приеме – 120 мг	PI3K Ингибитор: Соединение I, II, III, или IV Пероральный агент один раз в день Венетоклак Пероральный агент один раз в день
Экспериментально: Венетоклак + Соединение I, II, III или IV Венетоклак, суточная доза при пероральном приеме – Неделя 1: 20 мг/день Неделя 2: 50 мг/день Неделя 3: 100 мг/день Неделя 4: 200 мг/день Неделя 5: 400 мг/день; продолжать с суточной дозой 400 мг до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Соединение I, II, III, или IV, суточная доза при пероральном приеме – 150 мг	PI3K Ингибитор: Соединение I, II, III, или IV Пероральный агент один раз в день Венетоклак Пероральный агент один раз в день

Пациенты не должны были подвергаться воздействию соединений до начала исследования. Пациенты не должны получать лечение от своего типа рака в течение 2 недель после начала исследования. Лечение включает использование химиотерапии, гемопозитических факторов роста и биологической терапии, такой как терапия моноклональными антителами.

Пациенты должны были восстановиться после всех токсических воздействий (до 0 или 1 степени), связанных с предыдущим лечением. Все субъекты оцениваются на безопасность, и все анализы крови для фармакокинетического анализа собираются в соответствии с графиком. Все исследования проводятся с одобрения комитета по этике медицинского учреждения и с согласия пациента.

Дозы соединений могут быть сохранены или изменены в случае токсичности на основе оценок, как указано ниже. Лечение повторяется каждые 28 дней при отсутствии недопустимой токсичности. Токсические эффекты, ограничивающие дозу, определяются в соответствии с определениями и стандартами, установленными Общими терминологическими критериями оценки нежелательных явлений (CTCAE), версия 3.0 (9 августа 2006 г.), Национального института рака (NCI).

Серийный забор образцов крови проводится путем прямой венопункции до и после введения соединения. Образцы венозной крови (5 мл) для определения концентраций в сыворотке крови получают примерно за 10 мин до введения дозы и приблизительно в следующие моменты времени после введения дозы: в 1, 8 и 15 день. Каждый образец сыворотки делят на две аликвоты. Все образцы сыворотки хранятся при -20°C. Образцы сыворотки перевозятся на сухом льду.

Фармакокинетика: Пациенты подвергаются забору образцов плазмы/сыворотки для фармакокинетической оценки перед началом лечения и в 1, 8 и 15 дни. Фармакокинетические параметры рассчитываются независимыми от модели методами в компьютерной системе Digital Equipment Corporation VAX 8600 с использованием последней версии программного обеспечения BIOAVL. Определяются следующие фармакокинетические параметры: пиковая концентрация в сыворотке (C_{max}); время достижения пиковой концентрации в сыворотке (t_{max}); площадь под кривой концентрация-время (AUC) от нуля до по-

следнего времени отбора крови (AUC_{0-72}), рассчитанная с использованием линейного правила трапеций; и конечный период полувыведения ($t_{1/2}$), рассчитанный по константе скорости элиминации. Константа скорости элиминации оценивается путем линейной регрессии последовательных точек данных в конечной линейной области линейно-логарифмического графика концентрация-время. Среднее значение, стандартное отклонение (SD) и коэффициент вариаций (CV) фармакокинетических параметров рассчитываются для каждой группы. Рассчитывается отношение средних значений параметра (подверженный инактивации состав/не подверженный инактивации состав).

Ответная реакция пациента на комбинированную терапию: ответную реакцию пациента оценивают путем диагностической визуализации с помощью рентгенографии, компьютерной томографии и МРТ, и визуализация выполняется до начала исследования и в конце первого цикла, с дополнительной визуализацией каждые четыре недели или в конце последующих циклов. Методики визуализации выбираются в зависимости от типа рака и осуществимости/доступности, и одна и та же методика визуализации используется для сходных типов рака, а также на протяжении всего курса исследования каждого пациента. Ответную реакцию пациента также оценивают по общему количеству клеток крови и/или биопсии костного мозга. Частота случаев объективного ответа определяется 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 лечения в рамках исследования пациенты периодически обследуются в течение 4 недель.

Пример 5. Исследование комбинации ингибитора PI3K и таземетостата у пациентов с неходжкинской лимфомой.

Целью данного исследования является оценка безопасности и эффективности соединения I, II, III или IV (трижды: 60 мг, 120 мг и 150 мг/день) и таземетостата у пациентов с неходжкинской лимфомой.

Первичные критерии эффективности: определить приемлемые негативные проявления, связанные с лечением [сроки исследования: 6 месяцев терапии]. Для определения частоты негативных проявлений, любых возможных нетипичных результатов лабораторных испытаний и любых дозозимитирующих токсичностей.

Вторичные критерии эффективности: суммарная эффективность терапии [сроки исследования: до 1 года]. Суммарная эффективность терапии (ORR) у пациентов с неходжкинской лимфомой, получавших лечение комбинацией соединения I, II, III или IV и таземетостата.

Группы	Назначения
Экспериментально: Таземетостат + Соединение I, II, III или IV Таземетостат, пероральная доза два раза в день – 800 мг Соединение I, II, III или IV суточная доза при пероральном приеме – 60 мг	Ингибитор PI3K: Соединение I, II, III или IV Пероральный агент один раз в день Таземетостат Пероральный агент два раза в день
Экспериментально: Таземетостат + Соединение I, II, III или IV Таземетостат, пероральная доза два раза в день – 800 мг	Ингибитор PI3K: Соединение I, II, III или IV Пероральный агент один раз в день Таземетостат
Соединение I, II, III или IV суточная доза при пероральном приеме – 120 мг	Пероральный агент два раза в день
Экспериментально: Таземетостат + Соединение I, II, III или IV Таземетостат, пероральная доза два раза в день – 800 мг Соединение I, II, III или IV суточная доза при пероральном приеме – 150 мг	Ингибитор PI3K: Соединение I, II, III или IV Пероральный агент один раз в день Таземетостат Пероральный агент два раза в день

Пациенты не должны были подвергаться воздействию соединений до начала исследования. Пациенты не должны получать лечение от своего типа рака в течение 2 недель после начала исследования. Лечение включает использование химиотерапии, гемопозитических факторов роста и биологической терапии, такой как терапия моноклональными антителами. Пациенты должны были восстановиться после всех токсических воздействий (до 0 или 1 степени), связанных с предыдущим лечением. Все субъекты

оцениваются на безопасность, и все анализы крови для фармакокинетического анализа собираются в соответствии с графиком. Все исследования проводятся с одобрения комитета по этике медицинского учреждения и с согласия пациента.

Дозы соединений могут быть сохранены или изменены в случае токсичности на основе оценок, как указано ниже. Лечение повторяется каждые 28 дней при отсутствии недопустимой токсичности. Токсические эффекты, ограничивающие дозу, определяются в соответствии с определениями и стандартами, установленными Общими терминологическими критериями оценки нежелательных явлений (CTCAE), версия 3.0 (9 августа 2006 г.), Национального института рака (NCI).

Серийный забор образцов крови проводится путем прямой венопункции до и после введения соединения. Образцы венозной крови (5 мл) для определения концентраций в сыворотке крови получают примерно за 10 мин до введения дозы и приблизительно в следующие моменты времени после введения дозы: в 1, 8 и 15 день. Каждый образец сыворотки делят на две аликвоты. Все образцы сыворотки хранятся при -20°C . Образцы сыворотки перевозятся на сухом льду.

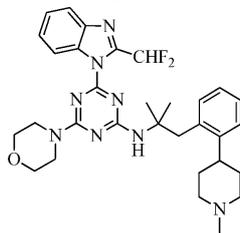
Фармакокинетика: Пациенты подвергаются забору образцов плазмы/сыворотки для фармакокинетической оценки перед началом лечения и в 1, 8 и 15 дни. Фармакокинетические параметры рассчитываются независимыми от модели методами в компьютерной системе Digital Equipment Corporation VAX 8600 с использованием последней версии программного обеспечения BIOAVL. Определяются следующие фармакокинетические параметры: пиковая концентрация в сыворотке (C_{\max}); время достижения пиковой концентрации в сыворотке (t_{\max}); площадь под кривой концентрация-время (AUC) от нуля до последнего времени отбора крови (AUC_{0-72}), рассчитанная с использованием линейного правила трапеций; и конечный период полувыведения ($t_{1/2}$), рассчитанный по константе скорости элиминации. Константа скорости элиминации оценивается путем линейной регрессии последовательных точек данных в конечной линейной области линейно-логарифмического графика концентрация-время. Среднее значение, стандартное отклонение (SD) и коэффициент вариаций (CV) фармакокинетических параметров рассчитываются для каждой группы. Рассчитывается отношение средних значений параметра (подверженный инактивации состав/не подверженный инактивации состав).

Ответная реакция пациента на комбинированную терапию: ответную реакцию пациента оценивают путем диагностической визуализации с помощью рентгенографии, компьютерной томографии и МРТ, и визуализация выполняется до начала исследования и в конце первого цикла, с дополнительной визуализацией каждые четыре недели или в конце последующих циклов. Методики визуализации выбираются в зависимости от типа рака и осуществимости/доступности, и одна и та же методика визуализации используется для сходных типов рака, а также на протяжении всего курса исследования каждого пациента. Ответную реакцию пациента также оценивают по общему количеству клеток крови и/или биопсии костного мозга. Частота случаев объективного ответа определяется 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 лечения в рамках исследования пациенты периодически обследуются в течение 4 недель.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или предотвращения В-клеточной злокачественной опухоли, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом:

(i) эффективного количества соединения, которое представляет собой соединение (I)



Соединение (I)

или его фармацевтически приемлемой соли;

(ii) эффективного количества второго агента, который представляет собой ибрутиниб или BGB3111.

2. Способ по п. 1, где второй агент представляет собой ибрутиниб.

3. Способ по п. 1, где второй агент представляет собой BGB3111.

4. Способ по п. 1, где В-клеточная злокачественная опухоль представляет собой неходжкинскую лимфому.

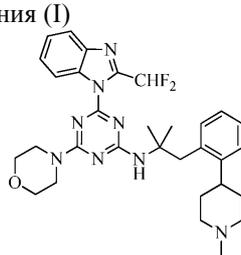
5. Способ по п. 4, где неходжкинская лимфома представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), фолликулярную лимфому (FL), экстра-нодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны, нодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны, лимфому маргинальной зоны селезенки, лимфому из клеток мантийной зоны (MCL) или диффуз-

ную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL).

6. Способ по п.5, где неходжкинская лимфома представляет собой фолликулярную лимфому (FL).

7. Фармацевтическая композиция для лечения или предотвращения В-клеточной злокачественной опухоли, содержащая:

(i) эффективное количество соединения (I)



Соединение I,

или его фармацевтически приемлемой соли;

(ii) эффективное количество второго агента, который представляет собой ибрутиниб или BGB3111;

(iii) фармацевтически приемлемый носитель.

8. Фармацевтическая композиция по п.7, в которой второй агент представляет собой ибрутиниб.

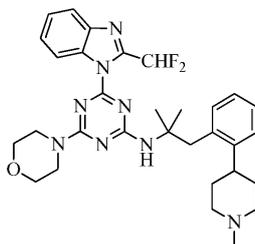
9. Фармацевтическая композиция по п.7, в которой второй агент представляет собой BGB3111.

10. Фармацевтическая композиция по п.7, где В-клеточная злокачественная опухоль представляет собой неходжкинскую лимфому.

11. Фармацевтическая композиция по п.10, где неходжкинская лимфома представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), фолликулярную лимфому (FL), экстранодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны, нодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны, лимфому маргинальной зоны селезенки, лимфому из клеток мантийной зоны (MCL) или диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL).

12. Фармацевтическая композиция по п.11, где неходжкинская лимфома представляет собой фолликулярную лимфому (FL).

13. Применение соединения (I)



или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым агентом, который представляет собой ибрутиниб или BGB3111, для лечения или предотвращения В-клеточной злокачественной опухоли.

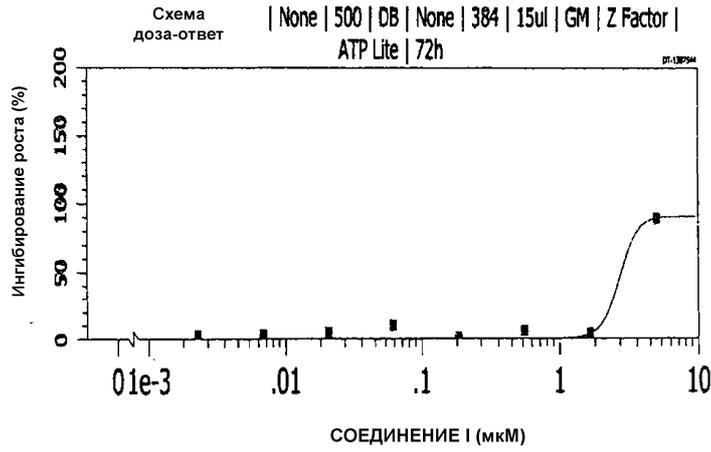
14. Применение по п.13, где второй агент представляет собой ибрутиниб.

15. Применение по п.13, где второй агент представляет собой BGB3111.

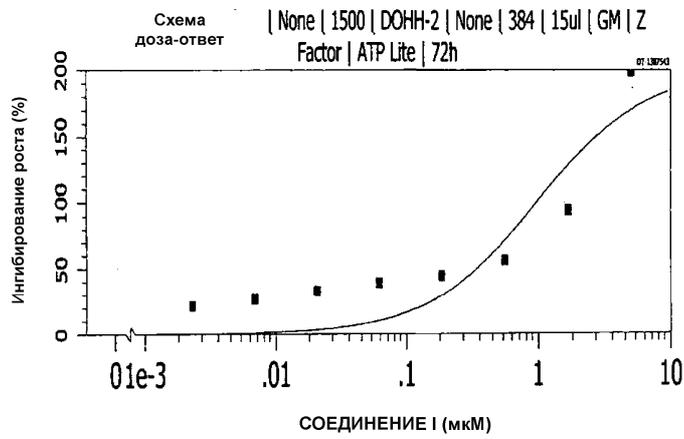
16. Применение по п.13, где В-клеточная злокачественная опухоль представляет собой неходжкинскую лимфому.

17. Применение по п.16, где неходжкинская лимфома представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), фолликулярную лимфому (FL), экстранодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны, нодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны, лимфому маргинальной зоны селезенки, лимфому из клеток мантийной зоны (MCL) или диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL).

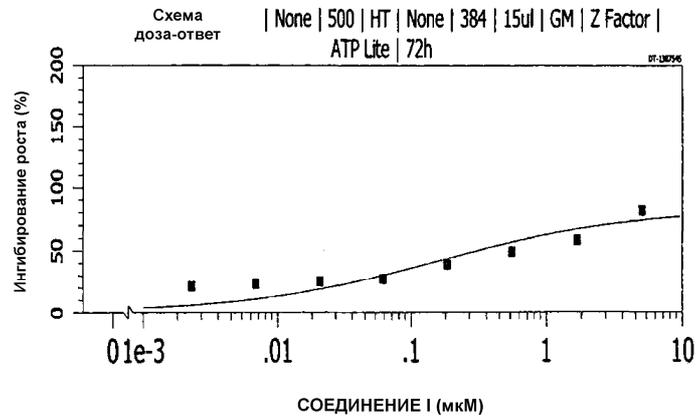
18. Применение по п.17, где неходжкинская лимфома представляет собой фолликулярную лимфому (FL).



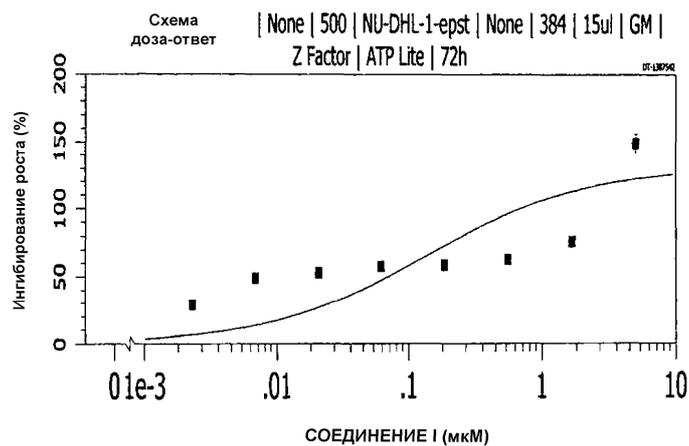
Фиг. 1



Фиг. 2



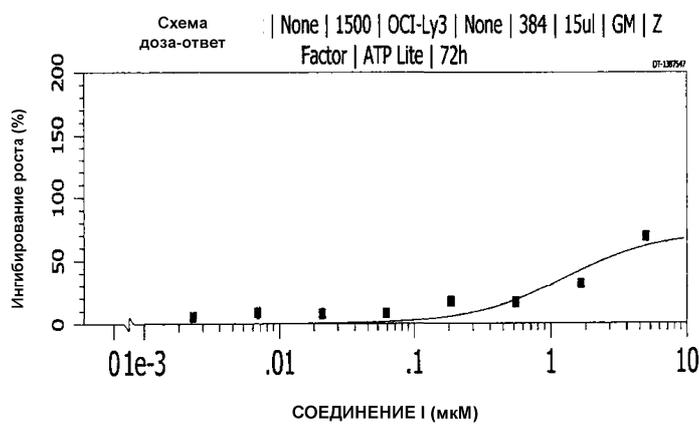
Фиг. 3



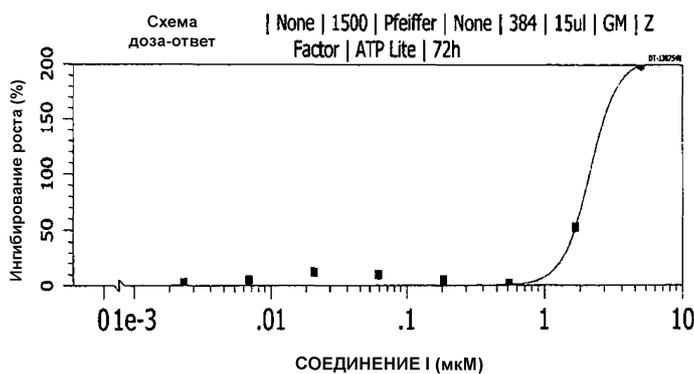
Фиг. 4



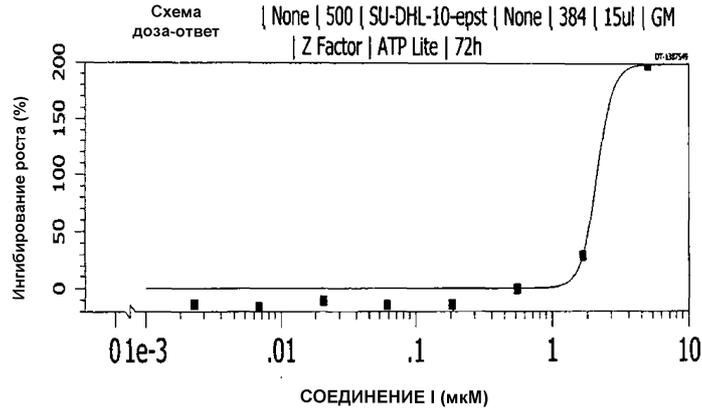
Фиг. 5



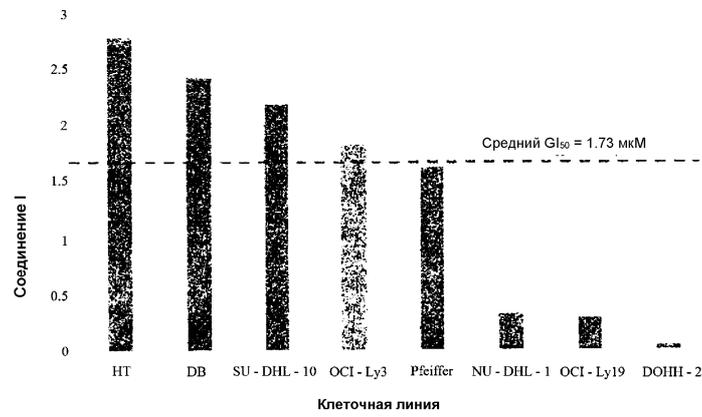
Фиг. 6



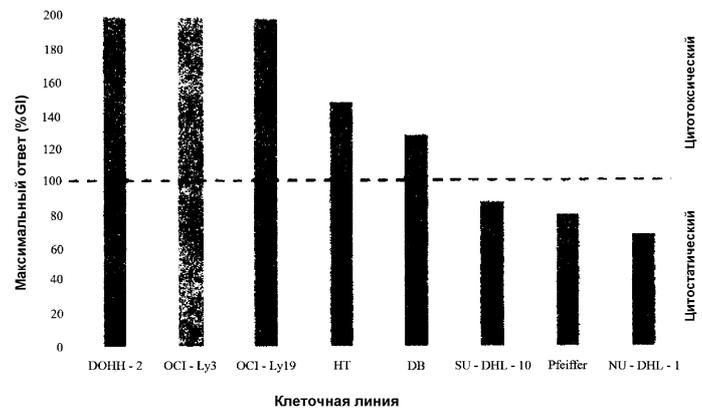
Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10

