

Даний опис належить до сполук та їх застосування для лікування різних захворювань, включаючи рак та запальні стани. Даний опис також належить до способів одержання зазначених сполук та до фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

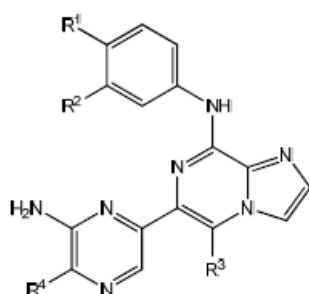
Протеїнкінази є найбільшим сімейством ферментів людини та включають більше 500 білків. Тирозинкіназа селезінки (Syk) є представником сімейства тирозинкіназ Syk та регулює ранній розвиток В-клітин, а також активацію зрілих В-клітин, передачу сигналів та виживання.

Інгібування активності Syk може бути корисним для лікування алергійних розладів, аутоімунних захворювань та запальних захворювань, таких як системний червоний вовчак (ВКВ), ревматоїдний артрит, множинний васкуліт, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ІТП), міастенія гравіс, алергійний риніт, хронічна обструктивна хвороба легенів (ХОХЛ), респіраторний дистрес-синдром дорослих (РДСД) та астма. Крім того, повідомлялося, що Syk відіграє важливу роль у ліганд-незалежній сигналізації тоничності, опосередкованій рецептором В-клітин, яка, як відомо, є важливим сигналом виживання у В-клітинах. Таким чином, інгібування активності Syk може бути також корисним для лікування певних типів раку, включаючи В-клітинну лімфому та лейкоз. У патентах США №№ 8,455,493 та 8,440,667 описані інгібітори Syk, та зміст зазначених патентів повністю включений у даний опис за допомогою посилання.

Існує постійна потреба у забезпеченні сполук, які є ефективними інгібіторами Syk, включаючи сполуки, що мають бажані фармакокінетичні властивості для застосування як терапевтичні засоби для лікування раку та інших захворювань.

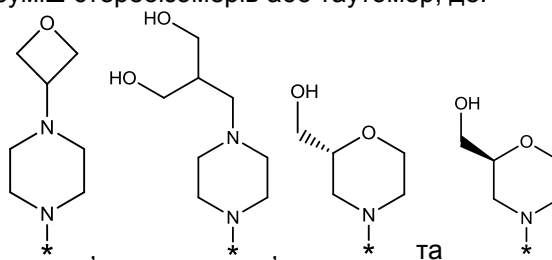
КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Відповідно, у даному описі запропоновані сполуки, які функціонують як інгібітори Syk. У одному з варіантів реалізації у даному описі запропонована сполука Формули I



Формула I

або її фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятний співкристал, фармацевтично прийнятний складний ефір, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер, де:



R¹ вибраний з групи, яка складається з  , де * означає атом вуглецю зазначеного фенільного кільця сполуки Формули I, до якого приєднаний R¹;

R² являє собою H або 2-гідроксіетоксил;

R³ являє собою H або метил; та

R⁴ являє собою H або метил.

У кожному з описаних у даному документі варіантів реалізації, які включають сполуку Формули I, існує додатковий варіант реалізації, у якому кожен з R², R³ та R⁴ являє собою H. У кожному з описаних у даному документі варіантів реалізації, які включають сполуку Формули I, існує інший варіант реалізації, у якому R² являє собою H, R³ являє собою метил та R⁴ являє собою H. У кожному з описаних у даному документі варіантів реалізації, які включають сполуку Формули I, існує також інший варіант реалізації, у якому R² являє собою H, R³ являє собою H та R⁴ являє собою метил.

У кожному з описаних у даному документі варіантів реалізації, які включають сполуку Формули I, існує ще один інший варіант реалізації, у якому R² являє собою 2-гідроксіетоксил, R³ являє собою метил та R⁴ являє собою H. У кожному з описаних у даному документі варіантів реалізації, які

включають сполуку Формули I, існує ще один інший варіант реалізації, у якому R^2 являє собою 2-гідроксіетоксил, R^3 являє собою метил та R^4 являє собою H. У кожному з описаних у даному документі варіантів реалізації, які включають сполуку Формули I, існує ще один інший варіант реалізації, у якому R^2 являє собою 2-гідроксіетоксил, R^3 являє собою H та R^4 являє собою метил.

Також у даному описі запропоновані способи застосування сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу, для лікування захворювання або стану у суб'єкта, такого як людина. Також у даному описі запропоновані способи застосування сполуки Формули II, представленої нижче, або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу, для лікування захворювання або стану у суб'єкта, такого як людина. Також запропонована сполука Формули I або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал, для застосування у терапії. Також запропонована сполука Формули I або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал, для застосування для лікування захворювання або стану у суб'єкта, такого як людина. Також запропонована сполука Формули II або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал, для застосування для лікування захворювання або стану у суб'єкта, такого як людина. Також запропоноване застосування сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу, для одержання лікарського засобу для лікування захворювання або стану у суб'єкта, такого як людина. Також запропоноване застосування сполуки Формули II або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу, для одержання лікарського засобу для лікування захворювання або стану у суб'єкта, такого як людина. Такі захворювання та стани включають запальні розлади, алергічні розлади, аутоімунні захворювання або рак (включаючи карциному, саркому, меланому, лімфому та лейкоз).

У деяких випадках захворювання та стани, які можна лікувати сполуками, розкритими у даному описі, включають рак, такий як рак сечового міхура, рак молочної залози, колоректальний рак, рак ендометрія, нирковоклітинний рак, рак легені, рак підшлункової залози, рак передміхурової залози, рак щитовидної залози, лейкоз, меланому та неходжкінську лімфому.

У деяких варіантах реалізації захворювання являє собою рак, включаючи гематологічне злоякісне новоутворення або солідну пухлину. У деяких варіантах реалізації рак являє собою лімфому, множинну мієлому або лейкоз. У деяких варіантах реалізації гематологічне злоякісне новоутворення являє собою лейкоз або лімфому.

У деяких варіантах реалізації даного опису запропоновані фармацевтичні композиції, які містять сполуку Формули I, або її фармацевтично прийнятну сіль або співкристал та фармацевтично прийнятний носій. У деяких варіантах реалізації даного опису запропоновані фармацевтичні композиції, які містять сполуку Формули II або її фармацевтично прийнятну сіль або співкристал та фармацевтично прийнятний носій.

У деяких варіантах реалізації даного опису запропоновані фармацевтичні композиції, які містять терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі, фармацевтично прийнятного співкристалу, фармацевтично прийнятного складного ефіру, стереоізомеру, суміші стереоізомерів або таутомеру та щонайменше один фармацевтично прийнятний носій. У інших варіантах реалізації даного опису запропоновані фармацевтичні композиції, які містять терапевтично ефективну кількість сполуки Формули II або її фармацевтично прийнятної солі, фармацевтично прийнятного співкристалу, фармацевтично прийнятного складного ефіру, стереоізомеру, суміші стереоізомерів або таутомеру та щонайменше один фармацевтично прийнятний носій. Приклади фармацевтично прийнятного носія можуть бути вибрані з наповнювачів та інших допоміжних речовин, ад'ювантів тощо.

Також запропоновані способи лікування захворювання або стану у суб'єкта, який цього потребує, шляхом введення зазначеному суб'єктові терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі, фармацевтично прийнятного співкристалу, фармацевтично прийнятного складного ефіру, стереоізомеру, суміші стереоізомерів або таутомеру або фармацевтичної композиції, що містить їх. У одному варіанті способу лікування захворювання або стану у суб'єкта, який цього потребує, (наприклад людини, яка цього потребує) зазначений спосіб включає введення зазначеному суб'єктові терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу. У деяких варіантах реалізації захворювання або стан являє собою запальний розлад, алергійний розлад, аутоімунне захворювання або рак.

Також запропонований спосіб інгібування кіназної активності поліпептиду кінази Syk шляхом приведення зазначеного поліпептиду у контакт зі сполукою Формули I або її фармацевтично прийнятною сіллю, фармацевтично прийнятним співкристалом, фармацевтично прийнятним складним ефіром, стереоізомером, сумішшю стереоізомерів або таутомером. Також запропонований спосіб інгібування кіназної активності поліпептиду кінази Syk шляхом приведення зазначеного поліпептиду у контакт зі сполукою Формули II або її фармацевтично прийнятною сіллю, фармацевтично прийнятним співкристалом, фармацевтично прийнятним складним ефіром, стереоізомером, сумішшю стереоізомерів або таутомером. У одному аспекті запропонований

спосіб інгібування кіназної активності поліпептиду кінازی Syk шляхом приведення зазначеного поліпептиду у контакт зі сполукою Формули I або її фармацевтично прийнятною сіллю або співкристалом. У одному аспекті зазначені способи інгібування кіназної активності здійснюють *in vitro*. У іншому аспекті запропонований спосіб інгібування кіназної активності поліпептиду кінازی Syk шляхом приведення зазначеного поліпептиду у контакт зі сполукою Формули II або її фармацевтично прийнятною сіллю або співкристалом. У одному аспекті зазначені способи інгібування кіназної активності здійснюють *in vitro*.

Також запропонований набір, який містить сполуку Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, фармацевтично прийнятний співкристал, фармацевтично прийнятний складний ефір, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер. Також запропонований набір, який містить сполуку Формули II або її фармацевтично прийнятну сіль, фармацевтично прийнятний співкристал, фармацевтично прийнятний складний ефір, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер. У одному аспекті набір містить сполуку Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або співкристал. У іншому аспекті набір містить сполуку Формули II або її фармацевтично прийнятну сіль або співкристал. Набір може містити етикетку та/або інструкції із застосування сполуки для лікування захворювання або стану у суб'єкта, який цього потребує, (наприклад, людини). У деяких варіантах реалізації захворювання або стан може бути асоційований або опосередкований активністю Syk.

Також запропоновані вироби, які містять сполуку Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, фармацевтично прийнятний співкристал, фармацевтично прийнятний складний ефір, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер; та ємкість. Також запропоновані вироби, які містять сполуку Формули II або її фармацевтично прийнятну сіль, фармацевтично прийнятний співкристал, фармацевтично прийнятний складний ефір, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер; та ємкість. У одному аспекті виріб містить сполуку Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або співкристал. У одному з варіантів реалізації ємкість може являти собою флакон, банку, ампулу, попередньо заповнений шприц або пакет для внутрішньовенного введення. У іншому аспекті виріб містить сполуку Формули II або її фармацевтично прийнятну сіль або співкристал. У одному з варіантів реалізації ємкість може являти собою флакон, банку, ампулу, попередньо заповнений шприц або пакет для внутрішньовенного введення.

У деяких варіантах реалізації даний винахід належить до сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу. У деяких варіантах реалізації даний винахід належить до сполуки Формули II або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу.

Додаткові аспекти та варіанти реалізації даного опису описані у даному документі.

КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

На ФІГ. 1 представлені результати аналізу методом XRPD для Форми I мономезилатної солі сполуки відповідно до прикладу 2.

На ФІГ. 2 представлені результати аналізу методом ЯМР для Форми I мономезилатної солі сполуки відповідно до прикладу 2.

На ФІГ. 3 представлені результати аналізу за допомогою ДСК для Форми I мономезилатної солі сполуки відповідно до прикладу 2.

На ФІГ. 4 представлені результати аналізу за допомогою ТГА для Форми I мономезилатної солі сполуки відповідно до прикладу 2.

На ФІГ. 5 представлені результати аналізу методом XRPD для Форми II мономезилатної солі сполуки відповідно до прикладу 2.

На ФІГ. 6 представлені результати аналізу методом ЯМР для Форми II мономезилатної солі сполуки відповідно до прикладу 2.

На ФІГ. 7 представлені результати аналізу методом ДСК для Форми II мономезилатної солі сполуки відповідно до прикладу 2.

На ФІГ. 8 представлені результати аналізу методом ТГА для Форми II мономезилатної солі сполуки відповідно до прикладу 2.

На ФІГ. 9 представлені результати аналізу методом XRPD для Форми I сукцинату сполуки відповідно до прикладу 2.

На ФІГ. 10 представлені результати аналізу методом ЯМР для Форми I сукцинату сполуки відповідно до прикладу 2.

На ФІГ. 11 представлені результати аналізу методом ДСК для Форми I сукцинату сполуки відповідно до прикладу 2.

На ФІГ. 12 представлені результати аналізу методом ТГА для Форми I сукцинату сполуки відповідно до прикладу 2.

На ФІГ. 13 представлені результати аналізу методом XRPD для Форми II сукцинату сполуки відповідно до прикладу 2.

На ФІГ. 14 представлені результати аналізу методом ЯМР для Форми II сполуки відповідно до прикладу 2.

На ФІГ. 15 представлені результати аналізу методом ДСК для Форми II сукцинату сполуки

відповідно до прикладу 2.

На ФІГ. 16 представлені результати аналізу методом ТГА для Форми II сполуки відповідно до прикладу 2.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Неочікувано було виявлено, що сполуки Формули I або їх фармацевтично прийнятні солі або співкристали мають кращі властивості, що роблять їх привабливими для застосування згідно із даним описом. Сполуки, на додаток до того, що вони є інгібіторами Syk, мають бажані розчинність та фармакокінетичні властивості. Ці результати особливо разючі з урахуванням властивостей сполук з порівнянними параметрами аналогічної базової структури.

У наступному описі викладені ілюстративні способи, параметри і таке інше. Проте, слід зазначити, що такий опис не призначений для обмеження обсягу даного опису, а навпаки, представлено як опис ілюстративних варіантів реалізації.

Також для сполук Формули I описані фармацевтично прийнятні солі, фармацевтично прийнятні співкристали, фармацевтично прийнятні складні ефіри, фармацевтично прийнятні сольвати, гідрати, ізомери (включаючи оптичні ізомери, рацемати або інші суміші), таутомери, ізотопи, поліморфи та фармацевтично прийнятні проліки таких сполук.

Сполуки згідно із даним описом можуть мати асиметричний центр та можуть бути отримані у вигляді рацемічної суміші або у вигляді індивідуальних енантіомерів. Індивідуальні енантіомери можуть бути отримані шляхом асиметричного синтезу або шляхом розділення рацемічної або нерацемічної суміші проміжної сполуки на якій-небудь відповідній стадії синтезу. Індивідуальні енантіомери можуть бути також отримані шляхом розділення сполуки за допомогою звичайних засобів, таких як кристалізація у присутності розщеплюючого агенту або хроматографія, використовуючи, наприклад, колонку для хіральній високоефективній рідинній хроматографії (ВЕРХ). Індивідуальні енантіомери, а також рацемічні та нерацемічні суміші енантіомерів знаходяться у межах обсягу даного опису, та передбачається, що всі вони включені у структури, зображені у даному описі, якщо не зазначене інше.

Визначення

У контексті даного опису у цілому передбачається, що наступні слова та фрази мають значення, зазначені нижче, за винятком випадків, коли контекстом, у якому вони використовуються, передбачене інше.

«Ізомери» являють собою різні сполуки, які мають ту саму молекулярну формулу. Ізомери включають стереоізомери, енантіомери та діастереомери.

«Сtereoізомери» являють собою ізомери, які відрізняються тільки способом організації атомів у просторі.

«Енантіомери» являють собою пару стереоізомерів, які є дзеркальними відображеннями один іншого, що не накладаються. Суміш пари енантіомерів 1:1 являє собою «рацемічну» суміш. Термін «(±)» використовується для позначення рацемічної суміші у відповідних випадках.

Абсолютна стереохімія визначається відповідно до R-S системи Кана-Інгольда-Прелога. Коли сполука є чистим енантіомером, стереохімія при кожному хіральному атомі вуглецю може бути визначена або як R, або як S. Розділені сполуки, абсолютна конфігурація яких невідома, позначають як (+) або (-) залежно від напрямку (правообертальні або лівообертальні), у якому вони обертають площину поляризації світла при довжині хвилі D-лінії натрію.

Термін «терапевтично ефективна кількість» або «фармацевтично ефективна кількість» належить до кількості, яка є достатньою для ефективного лікування, як визначено нижче, при введенні суб'єктові (наприклад, ссавцеві, такому як людина), що потребує такого лікування. Терапевтично або фармацевтично ефективна кількість буде варіюватися залежно від суб'єкта та хворобливого стану, що підлягає лікуванню, маси та віку суб'єкта, важкості хворобливого стану, способу введення та тому подібного, які можуть бути легко визначені середнім фахівцем у даній галузі техніки. Наприклад, «терапевтично ефективною кількістю» або «фармацевтично ефективною кількістю» сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу, є кількість, достатня для модуляції експресії або активності Syk і, таким чином, лікування суб'єкта (наприклад, людини), що страждає від деякого стану, або для полегшення або пом'якшення існуючих симптомів стану. Наприклад, терапевтично або фармацевтично ефективна кількість може являти собою кількість, достатню для зменшення симптому захворювання або стану, що відповідає на інгібування активності Syk.

Термін «поліморф» належить до різних кристалічних структур кристалічної сполуки. Різні поліморфи можуть виникнути у результаті відмінностей в упакуванні кристалу (пакувальний поліморфізм) або відмінності в упакуванні між різними конформерами однієї і тієї ж молекули (конформаційний поліморфізм). Зрозуміло, що будь-який поліморф сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу, застосовуваний при лікуванні захворювання або стану, як описано у даному документі, можливо, забезпечуючи різні властивості, включаючи фармакокінетичні властивості, при поглинанні суб'єктом, приводить до одержання у результаті сполуки Формули I або сполуки Формули II, тому застосування будь-якого поліморфу сполуки

Формули I або сполуки Формули II охоплює застосування будь-якого поліморфу сполуки Формули I або сполуки Формули II, відповідно, або їх фармацевтично прийнятної солі або співкристалу.

Термін «сольват» належить до комплексу, утвореного шляхом об'єднання сполуки Формули I або сполуки Формули II та розчиннику. Зрозуміло, що будь-який сольват сполуки Формули I або сполуки Формули II, застосовуваний при лікуванні захворювання або стану, як описано у даному документі, можливо, забезпечуючи різні властивості, включаючи фармакокінетичні властивості, при поглинанні суб'єктом, приводить до одержання у результаті сполуки Формули I або сполуки Формули II, тому застосування сполуки Формули I або сполуки Формули II охоплює застосування будь-якого сольвату сполуки Формули I або сполуки Формули II, відповідно.

Термін «гідрат» належить до комплексу, утвореного при об'єднанні сполуки Формули I або сполуки Формули II, або їх фармацевтично прийнятної солі або співкристалу, та води. Зрозуміло, що будь-який гідрат сполуки Формули I або сполуки Формули II або їх фармацевтично прийнятної солі або співкристалу, застосовуваний при лікуванні захворювання або стану, як описано у даному документі, можливо, забезпечуючи різні властивості, включаючи фармакокінетичні властивості, при поглинанні суб'єктом, приводить до одержання у результаті сполуки Формули I або Формули II, тому застосування сполуки Формули I або Формули II охоплює застосування будь-якого гідрату сполуки Формули I або Формули II, відповідно.

Термін «проліки» належить до сполуки, отриманої з або легко перетворюваної у сполуку Формули I або Формули II, які містять хімічні групи, які *in vivo* можуть бути перетворені та/або можуть бути відділені від іншої частини молекули з одержанням сполуки Формули I або Формули II, або активного фрагменту зазначених лікарських засобів, або їх фармацевтично прийнятної солі, співкристалу або біологічно активного метаболіту. Зрозуміло, що будь-які проліки сполуки Формули I або Формули II, застосовувані при лікуванні захворювання або стану, як описано у даному документі, можливо, забезпечуючи різні властивості, включаючи фармакокінетичні властивості, при поглинанні суб'єктом, приводять до одержання у результаті сполуки Формули I або Формули II, тому застосування сполуки Формули I або Формули II охоплює застосування будь-якого гідрату сполуки Формули I або Формули II, відповідно. Проліки можуть, наприклад, бути отримані шляхом заміни функціональних груп, що присутні у сполуках згідно із даним винаходом, відповідними фрагментами, які метаболізуються *in vivo* з утворенням сполуки згідно із даним винаходом. Варіанти проліків добре відомі у даній галузі техніки, як описано у джерелах Bundgaard, *Design of Prodrugs* 1985 (Elsevier), *The Practice of Medicinal Chemistry* 2003, 2nd Ed, 561-585 і Leinweber, *Drug Metab. Res.* 1987, 18: 379.

Прикладами проліків сполуки згідно із даним винаходом є складні ефіри та амідні сполук згідно із даним винаходом. Наприклад, якщо сполука згідно із даним винаходом містить спиртову групу (-OH), атом водню зазначеної спиртової групи може бути замінений з утворенням складного ефіру (наприклад, атом водню може бути замінений групою -C(O)C₁₋₆алкіл. Якщо сполука згідно із даним винаходом містить первинну або вторинну аміногрупу, один або більше атомів водню зазначеної аміногрупи можуть бути замінені з утворенням амідів (наприклад, один або більше атомів водню можуть бути замінені групою C(O)C₁₋₆алкіл).

Також у даному описі запропоновані ізотопно мічені форми сполук, докладно описаних у даному документі. Ізотопно мічені сполуки мають структури, зображені формулами, наведеними у даному описі, за винятком того, що один або більше атомів замінені атомом, що має обрану атомну масу або масовий номер. Приклади ізотопів, які можуть бути включені у сполуки згідно із даним описом, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору та хлору, такі як, але не обмежуючись ними, ²H (дейтерій, D), ³H (третій), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸F, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ³⁶Cl та ¹²⁵I. Запропоновані різні ізотопно мічені сполуки згідно із даним описом, наприклад, сполуки, у які включені радіоактивні ізотопи, такі як ³H, ¹³C та ¹⁴C. Такі ізотопно мічені сполуки можуть бути застосовані у дослідженнях метаболізму, дослідженнях кінетики реакцій, методах детектування або візуалізації, таких як позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) або однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ), включаючи дослідження розподілу лікарського засобу або субстрату у тканинах або для радіоактивного лікування суб'єктів (наприклад, людей). Також для описаних у даному документі ізотопно мічених сполук запропоновані їхні будь-які фармацевтично прийнятні солі, фармацевтично прийнятні складні ефіри, фармацевтично прийнятні сольвати, гідрати, енантіомери, суміші енантіомерів, таутомери, поліморфи та фармацевтично прийнятні проліки.

Даний опис також включає сполуку Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або співкристал, у якій від 1 до n атомів водню, приєднаних до атому вуглецю, замінені дейтерієм, де n являє собою число атомів водню у молекулі. Такі сполуки можуть мати підвищену стійкість до метаболізму й, таким чином, їх можна застосовувати для підвищення періоду напіввиведення сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу при введенні ссавцеві. Див., наприклад, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", *Trends Pharmacol. Sci.* 5(12):524-527 (1984). Такі сполуки синтезують за способами, відомими у даній галузі техніки, наприклад, з використанням вихідних матеріалів, у яких один або більше атомів водню замінені

дейтерієм.

Мічені дейтерієм або заміщені терапевтичні сполуки згідно із даним описом можуть мати поліпшені властивості DMPK (метаболізм та фармакокінетика лікарського засобу, англ.: drug metabolism and pharmacokinetics), що відносяться до розподілу, метаболізму та екскреції (ADME). Заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій, може мати деякі терапевтичні переваги внаслідок більшої стабільності до метаболізму, наприклад, збільшеного періоду напіввиведення *in vivo*, зниженого необхідного дозування та/або поліпшеного терапевтичного індексу. Мічені ^{18}F сполуки можуть бути застосовані для досліджень ПЕТ або ОФЕКТ. Ізотопно мічені сполуки згідно із даним описом та їх проліки можуть бути в цілому отримані шляхом здійснення методик, представлених на схемах або у прикладах та прикладах одержання, описаних нижче, шляхом заміщення не міченого ізотопом реагенту легкодоступним ізотопно міченим реагентом. Зрозуміло, що дейтерій у даному контексті вважається замісником у сполуці Формули I.

Концентрація такого більш важкого ізотопу, зокрема дейтерію, може бути визначена за фактором збагачення ізотопом. Мається на увазі, що у сполуках згідно із даним описом будь-який атом, спеціально не позначений як конкретний ізотоп, являє собою будь-який стабільний ізотоп зазначеного атому. Якщо не зазначене інше, якщо положення визначене конкретно як «H» або «водень», передбачається, що у зазначеному положенні водень присутній у його природній ізотопній сполуці. Відповідно, у сполуках згідно із даним описом будь-який атом, який конкретно зазначений як дейтерій, означає дейтерій.

Термін «інгібування» означає зменшення, таке як значне зменшення, біологічної активності або процесу щодо вихідної активності. «Інгібування активності Syk» належить до зменшення активності Syk як безпосередня або опосередкована відповідь на присутність сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу щодо активності Syk за відсутності такої сполуки або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу. Зазначене зменшення активності може відбуватися завдяки безпосередній взаємодії сполуки з Syk або завдяки взаємодії сполуки (сполук), описаної(их) у даному документі, з одним або більше іншими факторами, які у свою чергу впливають на активність Syk. Наприклад, присутність сполуки (сполук) може зменшувати активність Syk шляхом безпосереднього зв'язування з Syk, шляхом забезпечення зменшення активності Syk іншим фактором (безпосередньо або опосередковано) або шляхом (безпосереднього або опосередкованого) зменшення кількості Syk, присутнього у клітині або організмі. У деяких варіантах реалізації інгібування активності Syk може бути порівняне для того самого суб'єкта до лікування, або може бути проведене порівняння з іншими суб'єктами, що не одержують лікування.

Інгібування активності Syk також належить до спостережуваного інгібування активності Syk у стандартному біохімічному дослідженні активності Syk, такому як дослідження з гідролізом АТФ, описане нижче у прикладі 12.

У деяких варіантах реалізації сполука, описана у даному документі, наприклад, сполука Формули I або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал, інгібує активність кінази Syk зі значенням IC_{50} , меншим або рівним 1 мкМ, таким як від 0,1 нМ до 1 мкМ або від 1 нМ до 1 мкМ. У деяких варіантах реалізації сполука або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал мають значення IC_{50} , менше або рівне менше 500 нМ, таке як від 0,1 нМ до 500 нМ або від 1 нМ до 500 нМ. У деяких варіантах реалізації сполука або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал мають значення IC_{50} , менше або рівне менше 200 нМ, таке як від 0,1 нМ до 200 нМ або від 1 нМ до 200 нМ. У деяких варіантах реалізації сполука або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал мають значення IC_{50} , менше або рівне менше 100 нМ, таке як від 0,1 нМ до 100 нМ або від 1 нМ до 100 нМ. У деяких варіантах реалізації сполука або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал мають значення IC_{50} , менше або рівне 50 нМ, таке як від 0,1 нМ до 50 нМ або від 1 нМ до 50 нМ. У деяких варіантах реалізації сполука або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал мають значення IC_{50} , менше або рівне 20 нМ, таке як від 0,1 нМ до 20 нМ або від 1 нМ до 20 нМ. У деяких варіантах реалізації сполука або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал мають значення IC_{50} , менше або рівне 10 нМ, таке як від 0,1 нМ до 10 нМ або від 1 нМ до 10 нМ. У деяких варіантах реалізації значення IC_{50} визначають як описано у дослідженні відповідно до прикладу 12.

«Інгібування активності В-клітин» належить до зменшення активності В-клітин як безпосередня або опосередкована відповідь на присутність сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу щодо активності В-клітин за відсутності такої сполуки або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу. Зменшення активності може відбуватися завдяки безпосередній взаємодії сполуки з Syk, або один або більш факторів у свою чергу впливають на активність В-клітин.

Інгібування активності В-клітин також належить до спостережуваного інгібування експресії CD86 у стандартному дослідженні. У деяких варіантах реалізації сполука, описана у даному документі, має значення IC_{50} , менше або рівне 10 мкМ, таке як від 1 нМ до 10 мкМ або від 10 нМ до 10 мкМ. У деяких варіантах реалізації сполука має значення IC_{50} , менше або рівне менше 1 мкМ, таке як від 1

нМ до 1 мкМ або від 10 нМ до 1 мкМ. У деяких варіантах реалізації сполуку мають значення IC_{50} , менше або рівне 500 нМ, таке як від 1 нМ до 500 нМ або від 10 нМ до 500 нМ.

Термін «активність В-клітин» також включає активацію, перерозподіл, переорганізацію або кепіювання одного або більше різних рецепторів мембрани В-клітин або пов'язаних з мембраною імуноглобулінів, наприклад, IgM, IgG та IgD. Більшість В-клітин також мають мембранні рецептори для частини Fc IgG у формі або комплексів антиген-антитіло, або агрегованого IgG. В-клітини також містять мембранні рецептори для активованих компонентів комплементу, наприклад, C3b, C3d, C4 та C1q. Дані різні мембранні рецептори та пов'язані з мембраною імуноглобуліни характеризуються мобільністю мембрани та можуть піддаватися перерозподілу та кепіюванню, яке може ініціювати передачу сигналу.

Активність В-клітин також включає синтез та вироблення антитіл або імуноглобулінів. Імуноглобуліни синтезуються серією В-клітин та мають загальні структурні особливості та структурні одиниці. Розрізняють п'ять класів імуноглобулінів, тобто IgG, IgA, IgM, IgD та IgE, на підставі структурних відмінностей їх важких ланцюгів, включаючи амінокислотну послідовність та довжину поліпептидного ланцюгу. Антитіла до конкретного антигену можуть бути визначені для всіх або декількох класів імуноглобулінів та можуть бути обмежені одним класом або підкласом імуноглобулінів. Аутоантитіла, або аутоімунні антитіла, можуть аналогічним чином належати до одного або декількох класів імуноглобулінів. Наприклад, ревматоїдні фактори (антитіла до IgG) найбільше часто ідентифікують як імуноглобулін IgM, але вони також можуть складатися з IgG або IgA.

Крім того, також передбачається, що активність В-клітин включає серію подій, що ведуть до клональної експансії (проліферації) В-клітин з попередників - В-лімфоцитів - та диференціації у клітинах плазми, що синтезують антитіла, яка відбувається у комбінації зі зв'язуванням антигену та сигналами цитокінів від інших клітин.

Термін «інгібування проліферації В-клітин» належить до інгібування проліферації аномальних В-клітин, таких як ракові В-клітини, наприклад, В-клітини лімфоми, або інгібування нормальних не хворих В-клітин. Термін «інгібування проліферації В-клітин» означає будь-яке значне зменшення кількості В-клітин, або *in vitro*, або *in vivo*. Таким чином, інгібування проліферації В-клітин *in vitro* являє собою будь-яке значне зменшення кількості В-клітин у зразку *in vitro* при приведенні його у контакт зі сполукою Формули I або її фармацевтично прийнятною сіллю або співкристалом у порівнянні з рівноцінним зразком, який не приводили у контакт зі сполукою(ами).

Інгібування проліферації В-клітин також належить до спостережуваного інгібування проліферації В-клітин у стандартному дослідженні із введенням тимідину для проліферації В-клітин, наприклад, дослідженні, відомому у даній галузі техніки. У деяких варіантах реалізації сполуки, описані у даному документі, наприклад, сполука Формули I або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал мають значення IC_{50} , менше або рівне 10 мкМ, таке як від 1 нМ до 10 мкМ або від 10 нМ до 10 мкМ. У деяких варіантах реалізації сполука або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал приймають значення IC_{50} , менше або рівне менше 1 мкМ, таке як від 1 нМ до 1 мкМ або від 10 нМ до 1 мкМ. У деяких варіантах реалізації сполука або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал приймають значення IC_{50} , менше або рівне 500 нМ, таке як від 1 нМ до 500 нМ або від 10 нМ до 500 нМ. У деяких варіантах реалізації сполука або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал приймають значення IC_{50} , менше або рівне 200 нМ, таке як від 1 нМ до 200 нМ або від 10 нМ до 200 нМ. У деяких варіантах реалізації сполука або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал приймають значення IC_{50} , менше або рівне 100 нМ, таке як від 1 нМ до 100 нМ або від 10 нМ до 100 нМ.

Термін «зменшення активації базофілів» належить до здатності сполук, описаних у даному документі, зменшувати активацію базофілів. Активація базофілів залучена, наприклад, у запальні та аутоімунні захворювання, описані у даному документі, і таке зменшення активації базофілів потрібне для сполук, описаних у даному документі, наприклад, сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу. Активація базофілів може бути оцінена шляхом визначення експресії CD63 базофілами, наприклад, за допомогою дослідження CD63 у клітинах цільної крові людини (25 % крові), наприклад, такого як дослідження, описане у прикладі 9 нижче.

У деяких варіантах реалізації сполука, описана у даному документі, наприклад, сполука Формули I або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал приймають значення EC_{50} у придатному дослідженні CD63, менше або рівне 10 мкМ, таке як від 1 нМ до 10 мкМ або від 10 нМ до 10 мкМ. У деяких варіантах реалізації сполука або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал приймають значення EC_{50} , менше або рівне менше 1 мкМ, таке як від 1 нМ до 1 мкМ або від 10 нМ до 1 мкМ. У деяких варіантах реалізації сполука або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал приймають значення EC_{50} , менше або рівне 500 нМ, таке як від 1 нМ до 500 нМ або від 10 нМ до 500 нМ. У деяких варіантах реалізації сполука або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал приймають значення EC_{50} , менше або рівне 200 нМ, таке як від 1 нМ до 200 нМ або від 10 нМ до 200 нМ. У деяких варіантах реалізації сполука або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал приймають значення EC_{50} , менше або рівне 150

нМ, таке як від 1 нМ до 150 нМ або від 10 нМ до 150 нМ. У деяких варіантах реалізації сполука або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал приймає значення IC_{50} , менше або рівне 100 нМ, таке як від 1 нМ до 100 нМ або від 10 нМ до 100 нМ. У деяких варіантах реалізації сполука або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал приймають значення EC_{50} , менше або рівне 75 нМ, таке як від 1 нМ до 75 нМ або від 10 нМ до 75 нМ. У деяких варіантах реалізації значення EC_{50} визначають, як описано у дослідженні відповідно до прикладу 9.

Термін «кінетична розчинність» належить до дослідження розчинності сполуки у придатному буфері, такому як фосфатний буфер з рН 7,4 при заданій температурі, наприклад, при 37 °С. У одному випадку кінетичну розчинність вимірюють при 37°С у фосфатному буфері при рН 7,4, наприклад, за допомогою дослідження, описаного у прикладі 10.

У деяких варіантах реалізації сполуки, описані у даному документі, наприклад, сполука Формули I або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал, приймають кінетичну розчинність при 37 °С у фосфатному буфері з рН 7,4, більшу або рівну 10 мкМ, таку як від 10 мкМ до 500 мкМ або від 10 мкМ до 250 мкМ. У деяких варіантах реалізації сполука або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал приймають кінетичну розчинність при 37 °С у фосфатному буфері з рН 7,4, більшу або рівну 20 мкМ, таку як від 20 мкМ до 500 мкМ або від 20 мкМ до 250 мкМ. У деяких варіантах реалізації сполука або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал приймають кінетичну розчинність при 37 °С у фосфатному буфері з рН 7,4, більшу або рівну 30 мкМ, таку як від 30 мкМ до 500 мкМ або від 30 мкМ до 250 мкМ. У деяких варіантах реалізації сполука або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал приймають кінетичну розчинність при 37 °С у фосфатному буфері з рН 7,4, більшу або рівну 40 мкМ, таку як від 40 мкМ до 500 мкМ або від 40 мкМ до 250 мкМ. У деяких варіантах реалізації сполука або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал приймають кінетичну розчинність при 37 °С у фосфатному буфері з рН 7,4, більшу або рівну 50 мкМ, таку як від 50 мкМ до 500 мкМ або від 50 мкМ до 250 мкМ. У деяких варіантах реалізації сполука або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал приймають кінетичну розчинність при 37 °С у фосфатному буфері з рН 7,4, більшу або рівну 60 мкМ, таку як від 60 мкМ до 500 мкМ або від 60 мкМ до 250 мкМ. У деяких варіантах реалізації сполука або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал приймають кінетичну розчинність при 37 °С у фосфатному буфері з рН 7,4, більшу або рівну 70 мкМ, таку як від 70 мкМ до 500 мкМ або від 70 мкМ до 250 мкМ. У деяких варіантах реалізації сполука або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал приймають кінетичну розчинність при 37 °С у фосфатному буфері з рН 7,4, більшу або рівну 80 мкМ, таку як від 80 мкМ до 500 мкМ або від 80 мкМ до 250 мкМ. У деяких варіантах реалізації сполука або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал приймають кінетичну розчинність при 37 °С у фосфатному буфері з рН 7,4, більшу або рівну 90 мкМ, таку як від 90 мкМ до 500 мкМ або від 90 мкМ до 250 мкМ. У деяких варіантах реалізації кінетичну розчинність визначають шляхом дослідження, описаного у прикладі 10.

«Стабільність у гепатоцитах людини» є мірою стабільності сполук відносно метаболізму, здійснюваного гепатоцитами людини, та її оцінюють у вигляді передбачуваного кліренсу сполук у плазмі печінки у л/год./кг. Передбачуваний кліренс у гепатоцитах може бути визначений, наприклад, за допомогою дослідження, описаного у прикладі 11.

У деяких варіантах реалізації сполуки, описані у даному документі, наприклад, сполука Формули I або Формули II мають передбачуваний кліренс у плазмі печінки, менший або рівний 0,50 л/год./кг, такий як від 0,005 л/год./кг до 0,50 л/год./кг або від 0,01 л/год./кг до 0,50 л/год./кг. У деяких варіантах реалізації сполука має передбачуваний кліренс у плазмі печінки, менший або рівний 0,40 л/год./кг, такий як від 0,005 л/год./кг до 0,40 л/год./кг або від 0,01 л/год./кг до 0,40 л/год./кг. У деяких варіантах реалізації сполука має передбачуваний кліренс у плазмі печінки, менший або рівний 0,30 л/год./кг, такий як від 0,005 л/год./кг до 0,30 л/год./кг або від 0,01 л/год./кг до 0,30 л/год./кг. У деяких варіантах реалізації сполука має передбачуваний кліренс у плазмі печінки, менший або рівний 0,20 л/год./кг, такий як від 0,005 л/год./кг до 0,20 л/год./кг або від 0,01 л/год./кг до 0,20 л/год./кг. У деяких варіантах реалізації сполука має передбачуваний кліренс у плазмі печінки, менший або рівний 0,10 л/год./кг, такий як від 0,005 л/год./кг до 0,10 л/год./кг або від 0,01 л/год./кг до 0,10 л/год./кг. У деяких варіантах реалізації сполука має передбачуваний кліренс у плазмі печінки, менший або рівний 0,09 л/год./кг, такий як від 0,005 л/год./кг до 0,09 л/год./кг або від 0,01 л/год./кг до 0,09 л/год./кг. У деяких варіантах реалізації сполука має передбачуваний кліренс у плазмі печінки, менший або рівний 0,08 л/год./кг, такий як від 0,005 л/год./кг до 0,08 л/год./кг або від 0,01 л/год./кг до 0,08 л/год./кг. У деяких варіантах реалізації сполука має передбачуваний кліренс у плазмі печінки, менший або рівний 0,07 л/год./кг, такий як від 0,005 л/год./кг до 0,07 л/год./кг або від 0,01 л/год./кг до 0,07 л/год./кг. У деяких варіантах реалізації сполука має передбачуваний кліренс у плазмі печінки, менший або рівний 0,06 л/год./кг, такий як від 0,005 л/год./кг до 0,06 л/год./кг або від 0,01 л/год./кг до 0,06 л/год./кг. У деяких варіантах реалізації передбачуваний кліренс у гепатоцитах визначають шляхом дослідження, описаного у прикладі 11.

«Алергія» або «алергійний розлад» належить до набутої гіперчутливості до речовини (алергену). Алергійні стани включають екзему, алергійний риніт або нежить (coryza), сінну

лихоманку, бронхіальну астму, кропив'янку (сип) та харчову алергію, а також інші atopічні стани.

«Астма» належить до розладу дихальної системи, що характеризується запаленням, звуженням дихальних шляхів та посиленою реакцією дихальних шляхів на вдихувані агенти. Астма часто, але не винятково, асоціюється з atopічними або алергічними симптомами.

Під «значним» розуміють будь-яку детектовану зміну, що є статистично значимою у стандартному параметричному тесті статистичної значимості, такому як Т-тест Стюдента, у якому $p < 0,05$.

«Захворювання, сприйнятливості до інгібування активності Syk», являє собою захворювання, при якому інгібування кінази Syk забезпечує терапевтичний ефект, такий як ослаблення симптомів, зменшення прогресування захворювання, затримка настання захворювання або інгібування абераційної активності деяких типів клітин (моноцитів, В-клітин та тучних клітин).

Термін «суб'єкт» належить до тварини, такої як у ссавці, яка є або буде об'єктом лікування, спостереження або експерименту. Способи, описані у даному документі, можуть бути застосовані як для терапії людини, так і для застосування у ветеринарії. У деяких варіантах реалізації суб'єкт являє собою ссавця; у деяких варіантах реалізації суб'єкт являє собою людину, а у деяких варіантах реалізації суб'єкт вибраний з кішок та собак. Термін «суб'єкт, який цього потребує» або «людина, яка цього потребує» належить до суб'єкта, такого як людина, який може мати або у якого передбачається наявність захворювань або станів, на які виявляє сприятливу дію деяке лікування, наприклад, лікування сполукою Формули I або її фармацевтично прийнятною сіллю або співкристалом, описаними у даному документі. Дані терміни включають суб'єкта, який може бути визначений як такий, що має ризик, або у якого передбачається наявність таких захворювань або станів, при яких лікування запобігало б розвитку захворювання або стану.

«Лікування» або «проведення лікування» являє собою підхід для одержання кращих або бажаних результатів, включаючи клінічні результати. Кращі або бажані клінічні результати можуть включати один або більше із наступних:

(i) пригнічення захворювання або стану (наприклад, зменшення виразності одного або більше симптомів, що мають місце внаслідок захворювання або стану, та/або зменшення ступеня захворювання або стану);

(ii) уповільнення або гальмування розвитку одного або більше клінічних симптомів, асоційованих із захворюванням або станом (наприклад, стабілізація захворювання або стану, запобігання або затримка погіршення або прогресування захворювання або стану та/або запобігання або затримка поширення (наприклад, метастазів) захворювання або стану); та/або

(iii) полегшення захворювання, тобто забезпечення дії, що викликає регресію клінічних симптомів (наприклад, полегшення хворобливого стану, забезпечення часткової або повної ремісії захворювання або стану, посилення ефекту іншого лікарського засобу, затримку прогресування захворювання, збільшення якості життя та/або продовження часу виживання).

«Затримка» розвитку захворювання або стану означає відстрочку, перешкоджання, уповільнення, гальмування, стабілізацію та/або відкладання розвитку захворювання або стану. Ця затримка може мати різну тривалість залежно від історії захворювання або стану та/або суб'єкта, що підлягає лікуванню. Спосіб, згідно з яким відбувається «затримка» розвитку захворювання або стану, являє собою спосіб, при якому зменшується ймовірність розвитку захворювання або стану у певний період часу та/або зменшується ступінь захворювання або стану у певний період часу, у порівнянні з тим, коли зазначений спосіб не використовується. Такі порівняння, як правило, ґрунтуються на клінічних дослідженнях з використанням статистично значимого числа суб'єктів. Розвиток захворювання або стану може бути виявлений з використанням стандартних способів, таких як звичайний медичний огляд, мамографія, візуалізація або біопсія. Розвиток може також відноситися до прогресування захворювання або стану, який може спочатку не визначатися, та включає виникнення, повторне виникнення (рецидив) та настання.

У багатьох випадках сполуки згідно із даним описом здатні утворювати кислоти та/або основні солі через наявність аміно та/або карбоксильних груп або груп, подібних їм.

«Фармацевтично прийнятні солі» включають, наприклад, солі з неорганічними кислотами та солі з органічною кислотою. Приклади солей можуть містити у собі гідрохлорид, фосфат, дифосфат, гідробромід, сульфат, сульфінат, нітрат, малат, малеат, фумарат, тартрат, сукцинат, цитрат, ацетат, лактат, метансульфонат (мезилат), бензолсульфонат (безилат), п-толуолсульфонат (тозилат), 2-гідроксіетилсульфонат, бензоат, саліцилат, стеарат та алканеат (такий як ацетат, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, де n дорівнює 0-4). Крім того, якщо сполуки, описані у даному документі, отримані у вигляді кислотно-адитивної солі, вільна основа може бути отримана шляхом підлякування розчину кислоти солі. І навпаки, якщо продукт є вільною основою, адитивна сіль, зокрема фармацевтично прийнятна адитивна сіль, може бути отримана шляхом розчинення вільної основи у придатному органічному розчиннику та обробки розчину кислотою відповідно до традиційних методик одержання кислотно-адитивних солей з основних сполук. Фахівці у даній галузі техніки зможуть довідатися про різні методики синтезу, які можуть бути використані для одержання нетоксичних фармацевтично прийнятних адитивних солей.

Сполука Формули I або сполука Формули II також може являти собою фармацевтично прийнятний співкристал або сіль співкристалу. Терміни «співкристал» або «сіль співкристалу», використовувані у даному описі, означають кристалічний матеріал, що складається із двох або більше унікальних твердих речовин при кімнатній температурі, кожна з яких має свої відмітні фізичні характеристики, такі як структура, температура плавлення, а також теплоти плавлення, гігроскопічність, розчинність та стабільність. Співкристал або сіль співкристалу можуть бути отримані відповідно до відомого способу співкристалізації. Терміни «співкристал» (або кокристал) або сіль співкристалу також відносяться до багатокомпонентної системи, у якій існує молекула або молекули АФІ-хазяї (активного фармацевтичного інгредієнту), такі як сполука Формули I, та молекула або молекули-гості (або співутворювачі). У окремих варіантах реалізації зазначений фармацевтично прийнятний співкристал сполуки Формули I або сполуки Формули II з молекулою-співутворювачем знаходиться у кристалічній формі, вибраній із співкристалу з малоновною кислотою, співкристалу з бурштиною кислотою, співкристалу з декановою кислотою, співкристалу із саліциловою кислотою, співкристалу з ваніліною кислотою, співкристалу з мальтолом або співкристалу із гліколевою кислотою. Співкристали можуть мати поліпшені властивості у порівнянні з вихідною формою (тобто вільною молекулою, цвітер-іоном тощо) або сіллю вихідної сполуки. Поліпшені властивості можуть включати підвищену розчинність, посилене розчинення, підвищену біодоступність, підвищену відповідь на дозу, знижену гігроскопічність, кристалічну форму звичайно аморфної сполуки, кристалічну форму сполуки, що важко утворює сіль, або сполуку, що не утворює сіль, знижену різноманітність форм різноманітності, більш бажану морфологію і таке інше.

Термін «кристалічні форми» та відповідні використовувані у даному документі терміни відносяться до різних кристалічних модифікацій даної речовини, включаючи, але не обмежуючись ними, поліморфи, сольвати, гідрати, співкристали та інші молекулярні комплекси, а також їх солі, сольвати солей, гідрати солей, інші молекулярні комплекси солей та їх поліморфи. Кристалічні форми речовини можуть бути отримані за допомогою ряду способів, відомих у даній галузі техніки. Такі способи включають, але не обмежуються ними, перекристалізацію з розплаву, охолодження розплаву, перекристалізацію з розчинника, перекристалізацію у замкнених просторах, таких як, наприклад, нанопори або капіляри, перекристалізацію на поверхнях або матрицях, таких як, наприклад, полімери, перекристалізацію у присутності добавок, таких як, наприклад, допоміжні молекули для одержання співкристалів, десольватацію, зневоднювання, швидке випарювання, швидке охолодження, повільне охолодження, дифузію пари, сублімацію, подрібнювання та подрібнювання із краплями розчиннику.

У контексті даного опису «фармацевтично прийнятна допоміжна речовина» являє собою фармацевтично прийнятний наповнювач, який включає, без обмеження, усі та будь-які носії, розчинники, дисперсійні середовища, покриття, антибактеріальні та протигрибкові агенти, ізотонічні агенти та агенти, що затримують усмоктування, і таке інше. Застосування таких середовищ та агентів для фармацевтично активних речовин добре відоме у даній галузі техніки. За винятком випадків, коли будь-яке звичайне середовище або агент несумісний з активним інгредієнтом, передбачається їхнє застосування у терапевтичних композиціях. У композиції також можуть бути включені додаткові активні інгредієнти.

Термін «носій» належить до допоміжної речовини або носія, які включають, без обмеження, розріджувачі, розпушувачі, інгібітори осадження, поверхнево-активні речовини, агенти, що сприяють ковзанню, зв'язувальні, змащувальні агенти й т.п., з якими вводять сполуку. Носії загалом описані у даному документі, а також у джерелі "Remington's Pharmaceutical Sciences", автор E.W. Martin. Приклади носіїв включають, але не обмежуються ними, моностеарат алюмінію, стеарат алюмінію, карбоксиметилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу натрію, кросповідон, гліцерилізо-стеарат, гліцерилмоно-стеарат, гідроксіетилцелюлозу, гідроксіетилцелюлозу, гідроксиметилцелюлозу, гідроксіоктакозанілгідроксистеарат, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, лактозу, моногідрат лактози, стеарат магнію, маніт, мікрокристалічну целюлозу, поллоксамер 124, поллоксамер 181, поллоксамер 182, поллоксамер 188, поллоксамер 237, поллоксамер 407, повідон, діоксид кремнію, колоїдний діоксид кремнію, силікон, силіконовий адгезив 4102 та силіконову емульсію. Проте, слід розуміти, що носії, вибрані для фармацевтичних композицій, та кількості таких носіїв у композиції можуть варіюватися залежно від способу одержання складу (прикладами є сухий гранульований склад, склад у вигляді твердої дисперсії).

Термін «розріджувач», як правило, належить до речовини, яка використовується для розведення сполук, що цікавить, перед доставкою. Розріджувачі можуть також слугувати для стабілізації сполук. Приклади розріджувачів можуть включати крохмаль, сахариди, дисахариди, сахарозу, лактозу, полісахариди, целюлозу, прості ефіри целюлози, гідроксипропілцелюлозу, цукрові спирти, ксиліт, сорбіт, мальтит, мікрокристалічну целюлозу, карбонат кальцію або натрію, лактозу, моногідрат лактози, двозаміщений кальцію фосфат, целюлозу, пресовані цукри, двозаміщеного кальцію фосфату дегідрат, маніт, мікрокристалічну целюлозу та трикальційфосфат.

Термін «розпушувач», як правило, належить до речовини, яка при додаванні до твердого

препарату полегшує його розпад або розкладання після введення та забезпечує вивільнення активного інгредієнту як можна більш ефективно, щоб забезпечити його швидке розчинення. Приклади розпушувачів можуть включати кукурудзяний крохмаль, натрію крохмальгліколят, кроскармеллозу натрію, кросповідон, мікрокристалічну целюлозу, модифікований кукурудзяний крохмаль, натрію карбоксиметилкрохмаль, повідон, прежелатинізований крохмаль та альгінову кислоту.

Термін «інгібітори осадження», як правило, належить до речовини, яка запобігає або інгібує осадження активного агенту з пересиченого розчину. Один із прикладів інгібітору осадження включає гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ).

Термін «поверхнево-активні речовини», як правило, належить до речовини, яка знижує поверхневий натяг між рідиною та твердою фазою, що може поліпшити змочування активного агенту або поліпшити розчинність активного агенту. Приклади поверхнево-активних речовин включають полуксамер та лаурилсульфат натрію.

Термін «агент, що сприяє ковзанню», як правило, належить до речовин, використовуваних у складах таблеток та капсул, для поліпшення властивостей плинності у процесі пресування таблеток та для забезпечення ефекту, що запобігає злипанню. Приклади агентів, що сприяють ковзанню, можуть включати колоїдний діоксид кремнію, тальк, високодисперсний (fumed) діоксид кремнію, крохмаль, похідні крохмалю та бентоніт.

Термін «зв'язувальна речовина», як правило, належить до будь-якої фармацевтично прийнятної плівки, яка може бути використана для зв'язування активного та інертного компонентів носія для підтримки зв'язаних та окремих частин. Приклади зв'язувальних речовин можуть включати гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, повідон, коповідон та етилцелюлозу.

Термін «змащувальна речовина», як правило, належить до речовини, яку додають до порошкової суміші для запобігання прилипання ущільненої порошкоподібної маси до встаткування у процесі одержання таблеток або інкапсулювання. Змащувальна речовина може сприяти виштовхуванню таблетки з форми та може поліпшити плинність порошку. Приклади змащувальних речовин можуть включати стеарат магнію, стеаринову кислоту, діоксид кремнію, жири, стеарат кальцію, поліетиленгліколь, стеарилфумарат натрію або тальк, а також солубілізатори, такі як жирні кислоти, у тому числі лауринова кислота, олеїнова кислота та жирна кислота C₈/C₁₀.

Сполуки

У даному документі та де-небудь у даному описі запропоновані сполуки, такі як наведено у розділах «Короткий опис» та «Приклади».

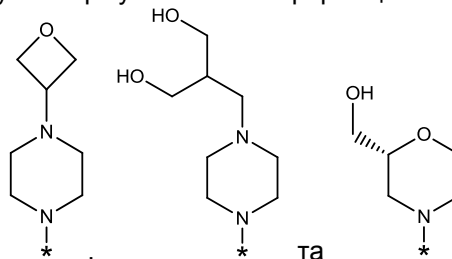
Назви запропонованих у даному документі сполук дані з використанням Chembiodraw Ultra 12.0, та фахівець у даній галузі техніки розуміє, що структура сполуки може бути названа та ідентифікована з використанням інших загальноприйнятих систем номенклатури та символів, включаючи CAS та IUPAC.

У деяких варіантах реалізації сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу R² являє собою H. У деяких варіантах реалізації сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу R² являє собою 2-гідроксіетоксил.

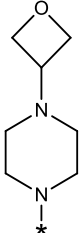
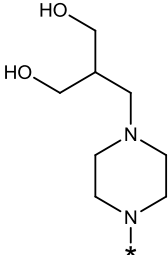
У деяких варіантах реалізації сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу R³ являє собою H. У деяких варіантах реалізації сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу R³ являє собою метил.

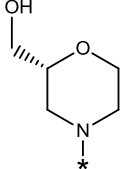
У деяких варіантах реалізації сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу R⁴ являє собою H або метил. У деяких варіантах реалізації сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу R⁴ являє собою H. У деяких варіантах реалізації сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу R⁴ являє собою метил.

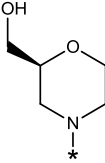
У деяких варіантах реалізації сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу R¹



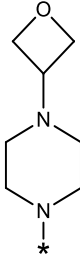
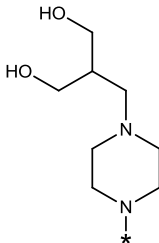
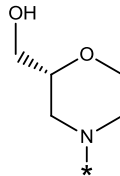
вибраний з групи, яка складається з , та . У деяких варіантах

реалізації R¹ являє собою  . У деяких варіантах реалізації R¹ являє собою  . У

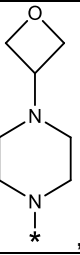
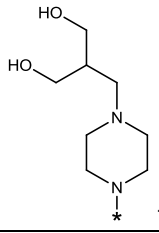
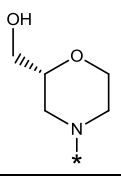
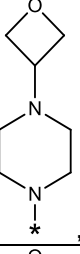
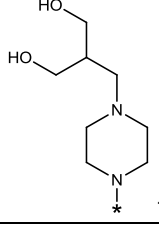
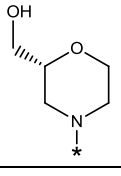
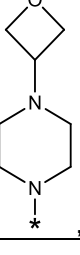
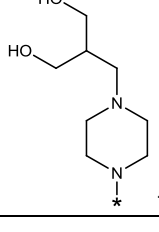
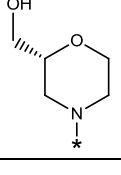
деяких варіантах реалізації R¹ являє собою  . У деяких варіантах реалізації R¹ являє

собою  .

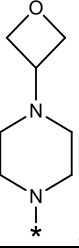
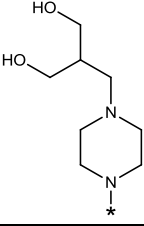
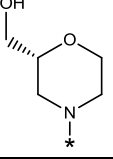
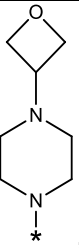
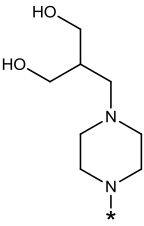
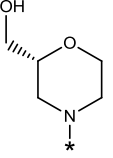
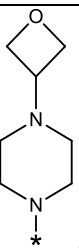
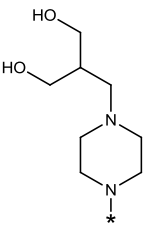
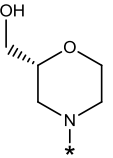
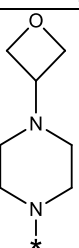
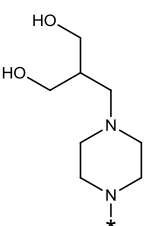
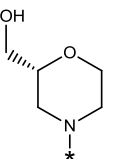
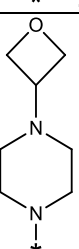
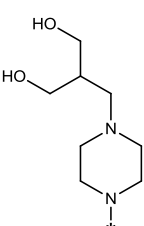
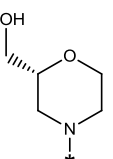
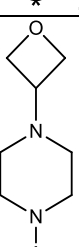
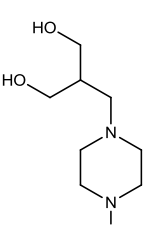
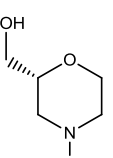
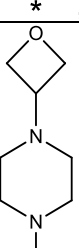
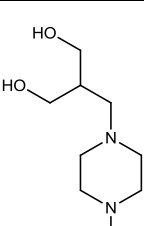
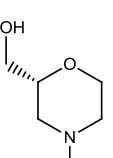
Приведені у даному описі окремі варіанти реалізації, у кожному з яких запропонована сполука Формули I або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал, у яких R¹ вибраний з групи, яка

складається з  ,  та  , включають варіанти реалізації з A-1 по A-27, де R², R³ та R⁴ є такими, як визначено у таблиці A для кожного з варіантів реалізації.

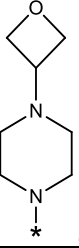
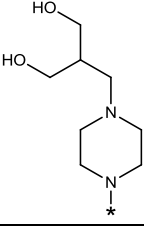
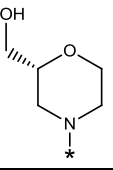
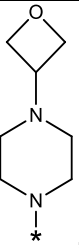
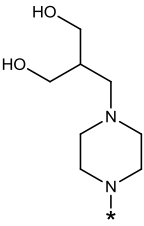
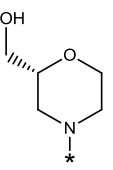
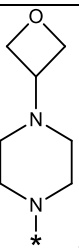
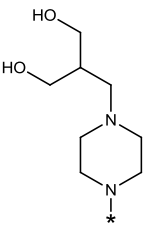
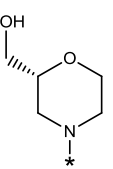
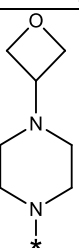
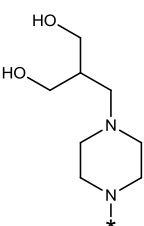
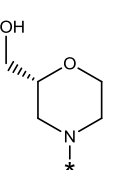
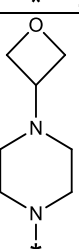
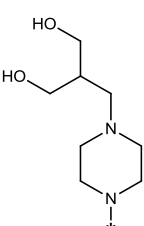
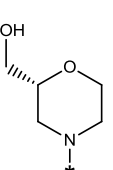
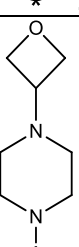
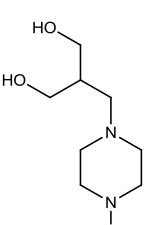
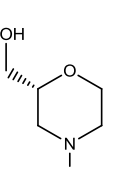
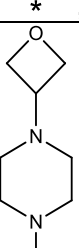
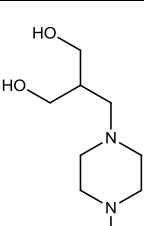
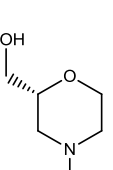
Таблиця А

№ варіанту реалізації	R ¹ вибраний з	R ²	R ³	R ⁴
A-1	 ,  та 	Н або 2-гідроксіетоксил	Н або метил	Н або метил
A-2	 ,  та 	Н або 2-гідроксіетоксил	Н	Н або метил
A-3	 ,  та 	Н або 2-гідроксіетоксил	метил	Н або метил

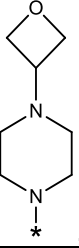
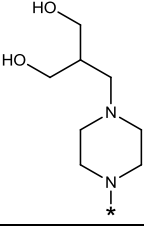
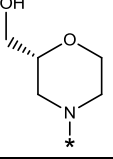
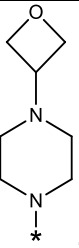
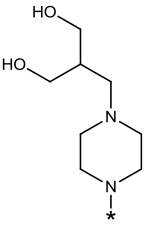
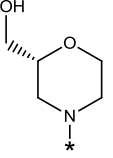
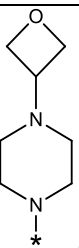
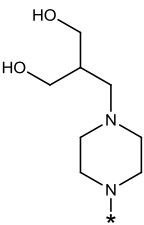
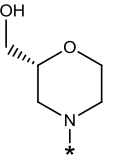
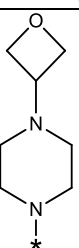
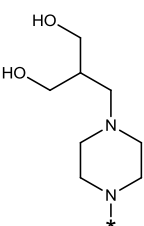
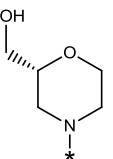
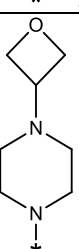
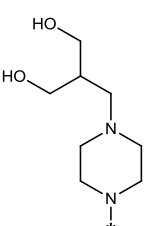
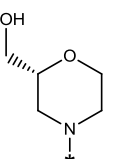
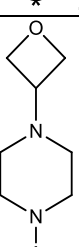
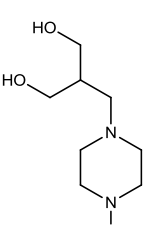
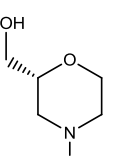
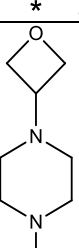
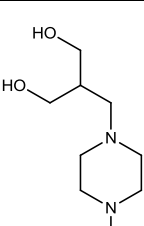
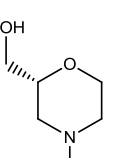
Таблиця А

№ варіанту реалізації	R ¹ вибраний з	R ²	R ³	R ⁴
A-4	 ,  та 	Н або 2-гідроксіетоксил	Н або метил	Н
A-5	 ,  та 	Н або 2-гідроксіетоксил	Н або метил	Метил
A-6	 ,  та 	Н або 2-гідроксіетоксил	Н	Н
A-7	 ,  та 	Н або 2-гідроксіетоксил	Н	метил
A-8	 ,  та 	Н або 2-гідроксіетоксил	метил	Н
A-9	 ,  та 	Н або 2-гідроксіетоксил	метил	метил
A-10	 ,  та 	Н	Н або метил	Н або метил

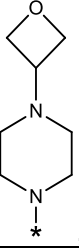
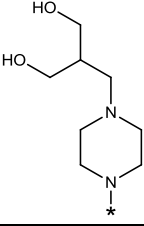
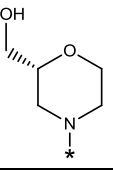
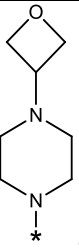
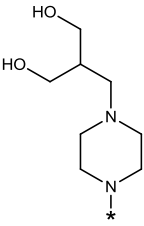
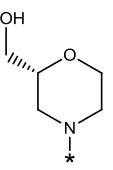
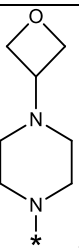
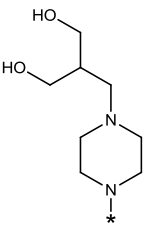
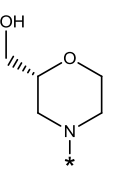
Таблиця А

№ варіанту реалізації	R ¹ вибраний з	R ²	R ³	R ⁴
A-11	 ,  та 	Н	Н	Н або метил
A-12	 ,  та 	Н	метил	Н або метил
A-13	 ,  та 	Н	Н або метил	Н
A-14	 ,  та 	Н	Н або метил	Метил
A-15	 ,  та 	Н	Н	Н
A-16	 ,  та 	Н	метил	Н
A-17	 ,  та 	Н	Н	метил

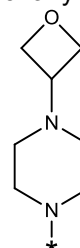
Таблиця А

№ варіанту реалізації	R ¹ вибраний з	R ²	R ³	R ⁴
A-18	 ,  та 	Н	метил	метил
A-19	 ,  та 	2-гідроксіетоксил	Н або метил	Н або метил
A-20	 ,  та 	2-гідроксіетоксил	Н	Н або метил
A-21	 ,  та 	2-гідроксіетоксил	метил	Н або метил
A-22	 ,  та 	2-гідроксіетоксил	Н або метил	Н
A-23	 ,  та 	2-гідроксіетоксил	Н або метил	метил
A-24	 ,  та 	2-гідроксіетоксил	Н	Н

Таблиця А

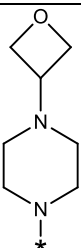
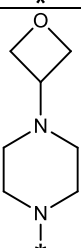
№ варіанту реалізації	R ¹ вибраний з	R ²	R ³	R ⁴
A-25	  та 	2-гідроксіетоксил	метил	Н
A-26	  та 	2-гідроксіетоксил	Н	метил
A-27	  та 	2-гідроксіетоксил	метил	метил

Наведені у даному описі окремі варіанти реалізації, у кожному з яких запропонована сполука

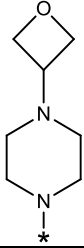
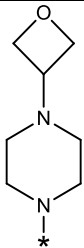
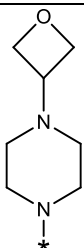
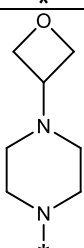
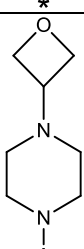
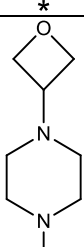
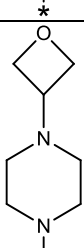


Формули I або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал, у яких R¹ являє собою , включають варіанти реалізації з В-1 по В-27, де R², R³ та R⁴ є такими, як визначено у таблиці В для кожного з варіантів реалізації.

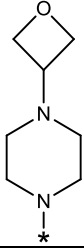
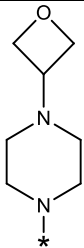
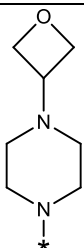
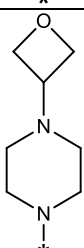
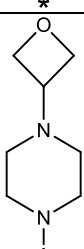
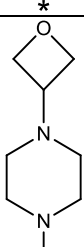
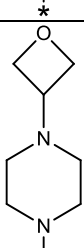
Таблиця В

№ варіанту реалізації	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
В-1		Н або 2-гідроксіетоксил	Н або метил	Н або метил
В-2		Н або 2-гідроксіетоксил	Н	Н або метил

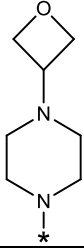
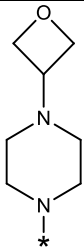
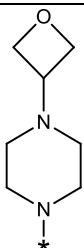
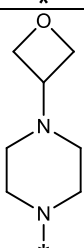
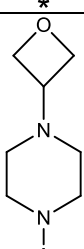
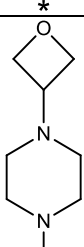
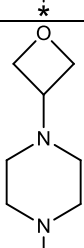
Таблиця В

№ варіанту реалізації	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
В-3		Н або 2-гідроксіетоксил	Метил	Н або метил
В-4		Н або 2-гідроксіетоксил	Н або метил	Н
В-5		Н або 2-гідроксіетоксил	Н або метил	Метил
В-6		Н або 2-гідроксіетоксил	Н	Н
В-7		Н або 2-гідроксіетоксил	Н	метил
В-8		Н або 2-гідроксіетоксил	Метил	Н
В-9		Н або 2-гідроксіетоксил	Метил	метил

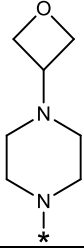
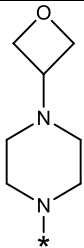
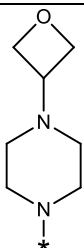
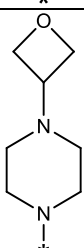
Таблиця В

№ варіанту реалізації	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
В-10		Н	Н або метил	Н або метил
В-11		Н	Н	Н або метил
В-12		Н	Метил	Н або метил
В-13		Н	Н або метил	Н
В-14		Н	Н або метил	метил
В-15		Н	Н	Н
В-16		Н	Метил	Н

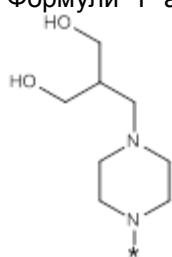
Таблиця В

№ варіанту реалізації	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
В-17		Н	Н	метил
В-18		Н	Метил	метил
В-19		2-гідроксіетоксил	Н або метил	Н або метил
В-20		2-гідроксіетоксил	Н	Н або метил
В-21		2-гідроксіетоксил	Метил	Н або метил
В-22		2-гідроксіетоксил	Н або метил	Н
В-23		2-гідроксіетоксил	Н або метил	метил

Таблиця В

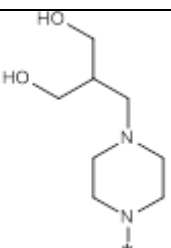
№ варіанту реалізації	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
B-24		2-гідроксіетоксил	Н	Н
B-25		2-гідроксіетоксил	Метил	Н
B-26		2-гідроксіетоксил	Н	метил
B-27		2-гідроксіетоксил	Метил	метил

Наведені у даному описі окремі варіанти реалізації, у кожному з яких запропонована сполука Формули I або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал, у яких R¹ являє собою

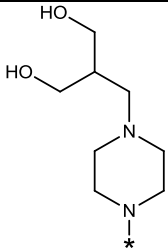
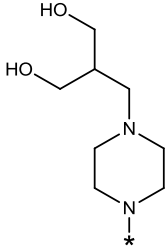
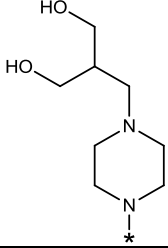
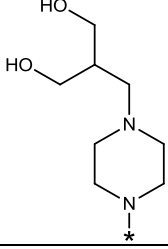
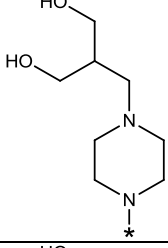
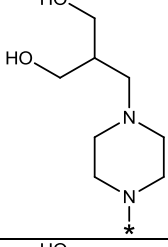
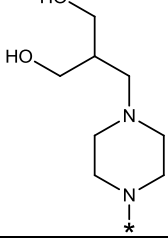


, включають варіанти реалізації з C-1 по C-27, де R², R³ та R⁴ є такими, як визначено у таблиці С для кожного з варіантів реалізації.

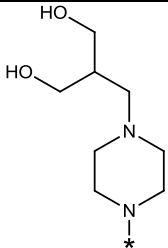
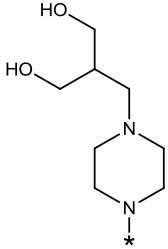
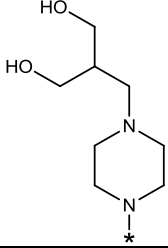
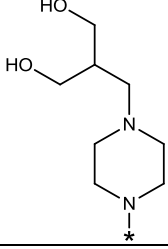
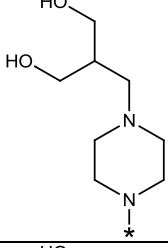
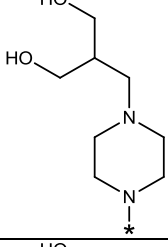
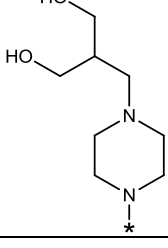
Таблиця С

№ варіанту реалізації	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
C-1		Н або 2-гідроксіетоксил	Н або метил	Н або метил

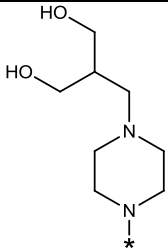
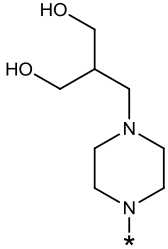
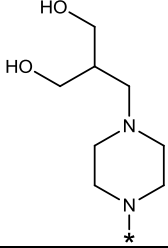
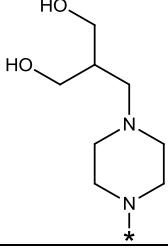
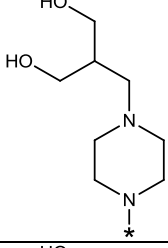
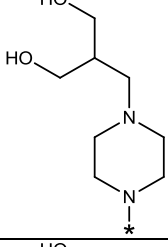
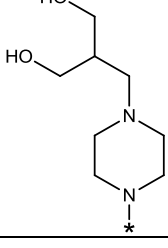
Таблиця С

№ варіанту реалізації	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
C-2		Н або 2-гідроксіетоксил	Н	Н або метил
C-3		Н або 2-гідроксіетоксил	метил	Н або метил
C-4		Н або 2-гідроксіетоксил	Н або метил	Н
C-5		Н або 2-гідроксіетоксил	Н або метил	Метил
C-6		Н або 2-гідроксіетоксил	Н	Н
C-7		Н або 2-гідроксіетоксил	Н	метил
C-8		Н або 2-гідроксіетоксил	метил	Н

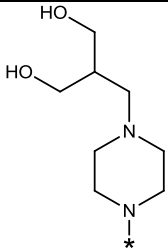
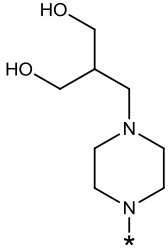
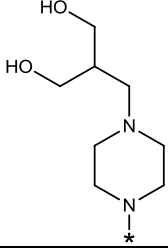
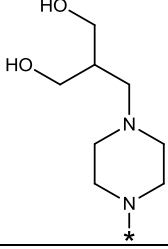
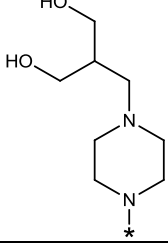
Таблиця С

№ варіанту реалізації	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
C-9		Н або 2-гідроксіетоксил	метил	метил
C-10		Н	Н або метил	Н або метил
C-11		Н	Н	Н або метил
C-12		Н	метил	Н або метил
C-13		Н	Н або метил	Н
C-14		Н	Н або метил	метил
C-15		Н	Н	Н

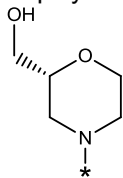
Таблиця С

№ варіанту реалізації	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
C-16		H	метил	H
C-17		H	H	метил
C-18		H	метил	метил
C-19		2-гідроксіетоксил	H або метил	H або метил
C-20		2-гідроксіетоксил	H	H або метил
C-21		2-гідроксіетоксил	метил	H або метил
C-22		2-гідроксіетоксил	H або метил	H

Таблиця С

№ варіанту реалізації	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
C-23		2-гідроксіетоксил	Н або метил	метил
C-24		2-гідроксіетоксил	Н	Н
C-25		2-гідроксіетоксил	метил	Н
C-26		2-гідроксіетоксил	Н	метил
C-27		2-гідроксіетоксил	метил	метил

Наведені у даному описі окремі варіанти реалізації, у кожному з яких запропонована сполука Формули I або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал, у якому R¹ являє собою

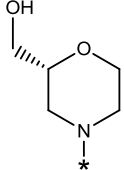
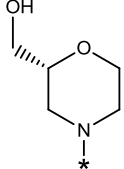
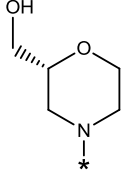
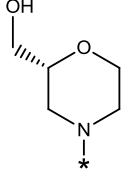
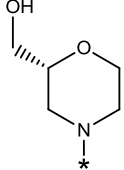
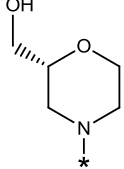
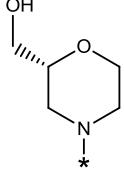
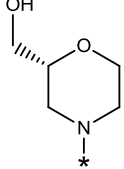
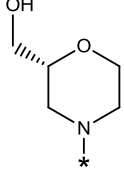
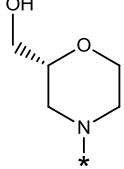


, включають варіанти реалізації з D-1 по D-27, де R², R³ та R⁴ є такими, як визначено у таблиці D для кожного з варіантів реалізації.

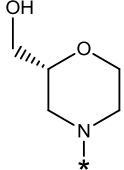
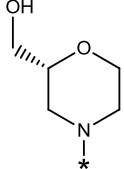
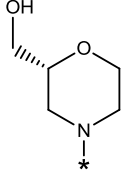
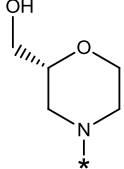
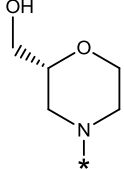
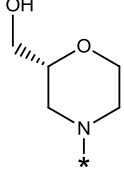
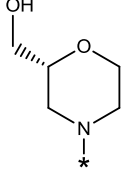
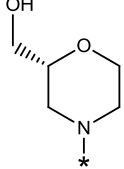
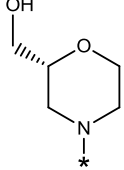
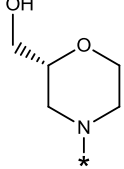
Таблиця D

№ варіанту реалізації	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
-----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------

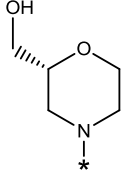
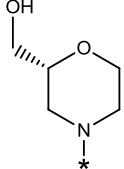
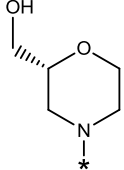
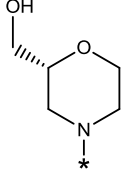
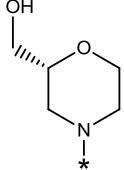
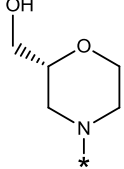
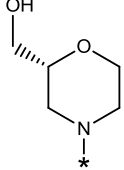
Таблиця D

№ варіанту реалізації	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
D-1		Н або 2-гідроксіетоксил	Н або метил	Н або метил
D-2		Н або 2-гідроксіетоксил	Н	Н або метил
D-3		Н або 2-гідроксіетоксил	метил	Н або метил
D-4		Н або 2-гідроксіетоксил	Н або метил	Н
D-5		Н або 2-гідроксіетоксил	Н або метил	Метил
D-6		Н або 2-гідроксіетоксил	Н	Н
D-7		Н або 2-гідроксіетоксил	Н	метил
D-8		Н або 2-гідроксіетоксил	метил	Н
D-9		Н або 2-гідроксіетоксил	метил	метил
D-10		Н	Н або метил	Н або метил

Таблиця D

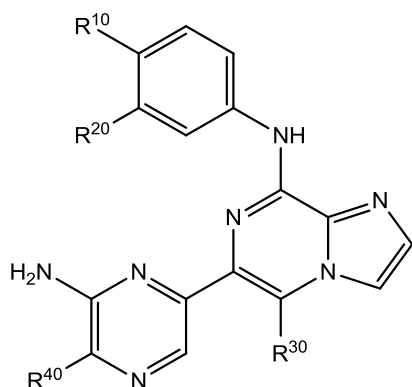
№ варіанту реалізації	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
D-11		H	H	H або метил
D-12		H	метил	H або метил
D-13		H	H або метил	H
D-14		H	H або метил	метил
D-15		H	H	H
D-16		H	метил	H
D-17		H	H	метил
D-18		H	метил	метил
D-19		2-гідроксіетоксил	H або метил	H або метил
D-20		2-гідроксіетоксил	H	H або метил

Таблиця D

№ варіанту реалізації	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
D-21		2-гідроксіетоксил	метил	Н або метил
D-22		2-гідроксіетоксил	Н або метил	Н
D-23		2-гідроксіетоксил	Н або метил	метил
D-24		2-гідроксіетоксил	Н	Н
D-25		2-гідроксіетоксил	метил	Н
D-26		2-гідроксіетоксил	Н	метил
D-27		2-гідроксіетоксил	метил	метил

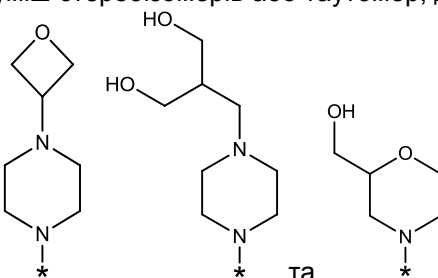
Наведені у даному описі варіанти реалізації, що відносяться до сполуки Формули I або Формули II, у одному аспекті також відносяться до фармацевтично прийнятної солі або співкристалу сполуки Формули I або Формули II, навіть якщо вони явно не зазначені.

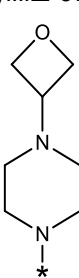
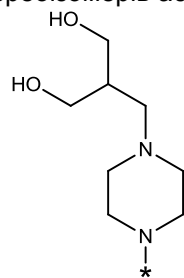
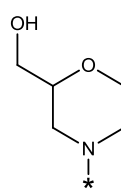
Також у даному описі запропонована сполука Формули II:



Формула II

або її фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятний співкристал, фармацевтично прийнятний складний ефір, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер, де:



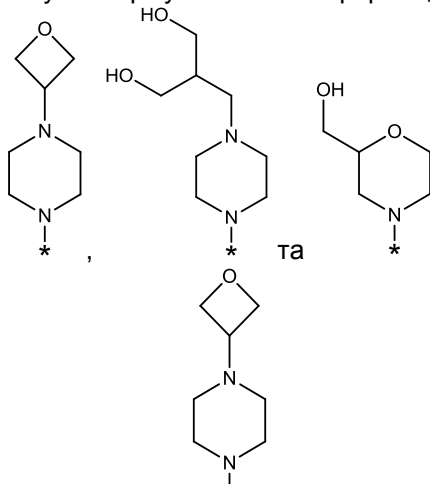
R^{10} вибраний з групи, яка складається з ,  та , де * означає атом вуглецю зазначеного фенільного кільця сполуки Формули II, до якого приєднаний R^1 ;

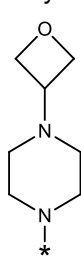
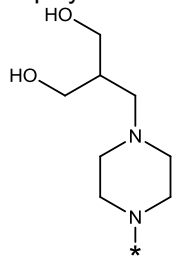
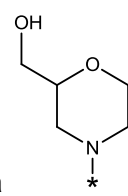
R^{20} являє собою H або 2-гідроксіетоксил;

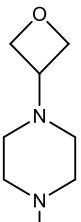
R^{30} являє собою H або метил; та

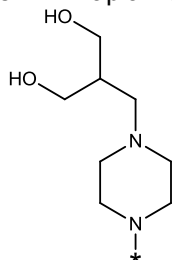
R^{40} являє собою H, галоген (тобто F, Cl, Br або I), метил або галогензаміщений метил (тобто метил, у якому від 1 до 3 атомів водню заміщені 1-3 атомами галогенів, які можуть бути однаковими або різними, наприклад, фторметил, хлорметил, дифторметил, дихлорметил, хлорфторметил, трифторметил та тому подібне).

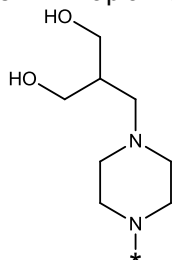
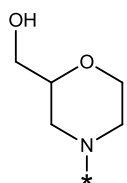
У деяких варіантах реалізації сполуки Формули II або її фармацевтично прийнятної солі R^{10}



вибраний з групи, яка складається з ,  та .

У деяких варіантах реалізації R^{10} являє собою . У деяких варіантах реалізації R^{10} являє



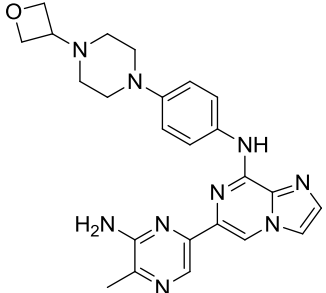
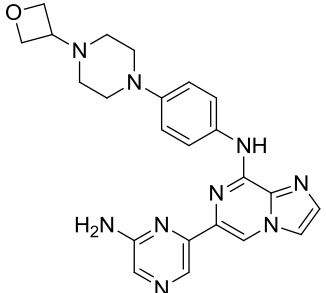
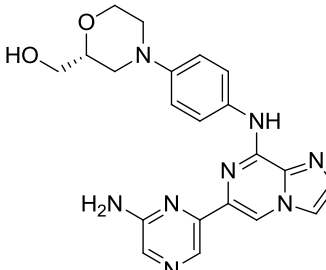
собою . У деяких варіантах реалізації R^{10} являє собою . У кожному з описаних у даному документі варіантів реалізації, які включають сполуку Формули II, існує інший варіант реалізації, у якому кожен з R^{20} , R^{30} та R^{40} являє собою H. У кожному з описаних у даному документі варіантів реалізації, які включають сполуку Формули II, існує інший варіант реалізації, у

якому R²⁰ являє собою Н, R³⁰ являє собою метил та R⁴⁰ являє собою Н. У кожному з описаних у даному документі варіантів реалізації, які включають сполуку Формули II, існує також інший варіант реалізації, у якому R²⁰ являє собою Н, R³⁰ являє собою Н та R⁴⁰ являє собою метил. У кожному з описаних у даному документі варіантів реалізації, які включають сполуку Формули II, існує ще один інший варіант реалізації, у якому R²⁰ являє собою 2-гідроксіетоксил, R³⁰ являє собою метил та R⁴⁰ являє собою Н. У кожному з описаних у даному документі варіантів реалізації, які включають сполуку Формули II, існує ще один інший варіант реалізації, у якому R²⁰ являє собою 2-гідроксіетоксил, R³⁰ являє собою метил та R⁴⁰ являє собою Н. У кожному з описаних у даному документі варіантів реалізації, які включають сполуку Формули II, існує інший варіант реалізації, у якому R²⁰ являє собою 2-гідроксіетоксил, R³⁰ являє собою Н та R⁴⁰ являє собою метил.

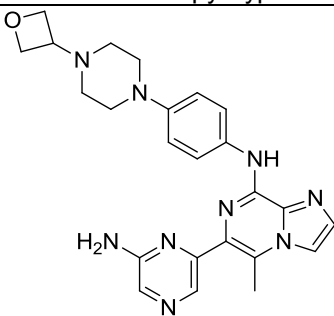
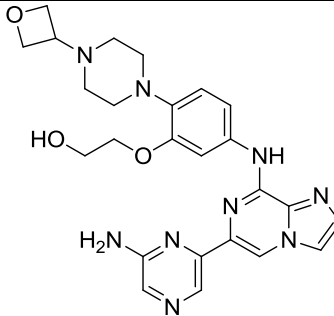
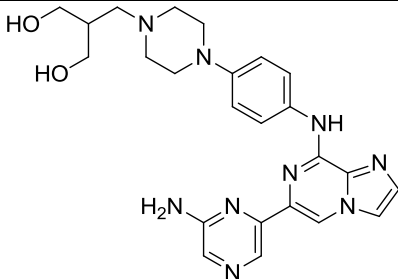
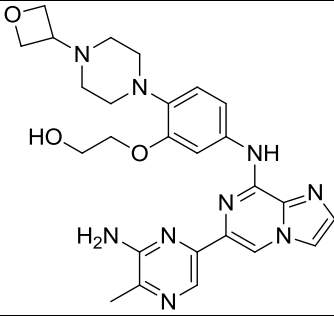
Ілюстративні сполуки згідно із даним винаходом перераховані нижче у таблиці А. Назви представлених у таблиці А сполук представлені з використанням ChemBioDraw Ultra 12.0, і слід розуміти, що для ідентифікації сполук з тією ж структурою можуть бути використані й інші назви. Інші сполуки або радикали можуть бути названі з використанням звичайних назв, або систематичних, або несистематичних назв. Назви сполук можуть бути також представлені з використанням інших систем номенклатури та символів, які звичайно визнаються у галузі хімії, включаючи, наприклад, системи номенклатури та символів Хімічної реферативної служби (англ.: Chemical Abstract Service, CAS) та Міжнародного союзу чистої та прикладної хімії (IUPAC). Будь-яка невизначеність у позначенні сполук може бути подолана шляхом звертання до структури, у тих випадках, коли вона представлена.

Таблиця А

Ілюстративні сполуки

Структура	Назва
	6-(6-аміно-5-метилпіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-амін
	6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-амін
	(R)-(4-(4-((6-(6-амінопіразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)аміно)феніл)морфолін-2-іл)метанол

Ілюстративні сполуки

Структура	Назва
	6-(6-амінопіразин-2-іл)-5-метил-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-амін
	2-(5-((6-(6-амінопіразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)аміно)-2-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феноксі)етанол
	2-((4-(4-((6-(6-амінопіразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)аміно)феніл)піперазин-1-іл)метил)пропан-1,3-діол
	2-(5-((6-(6-аміно-5-метилпіразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)аміно)-2-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феноксі)етанол

У одному з варіантів реалізації даного винаходу запропоновані 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-амін, його фармацевтично прийнятні солі, фармацевтично прийнятні співкристали, фармацевтично прийнятні складні ефіри, фармацевтично прийнятні сольвати, гідрати, енантіомери, суміші енантіомерів, таутомери, поліморфи та фармацевтично прийнятні проліки. У одному з варіантів реалізації даного винаходу запропоновані 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-амін або його фармацевтично прийнятна сіль або співкристал. У одному з варіантів реалізації даного винаходу запропонований 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-амін або його фармацевтично прийнятна сіль.

У даному винаході запропонований 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну мезилат, наприклад, 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну мономезилат. Наприклад, у даному винаході запропонована Форма I 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну мономезилату, яка може характеризуватися піками XRPD при приблизно 19,7, приблизно 17,3, приблизно 17,9, приблизно 21,6 та приблизно 25,8 (градусів 2-тета). Також запропонована Форма II 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-

іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну мономезилату, яка може характеризуватися піками XRPD при приблизно 17,3, приблизно 25,1, приблизно 20,4, приблизно 19,6 та приблизно 18,5 (градусів 2-тета).

У одному з варіантів реалізації даного винаходу запропонований 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну сукцинат. Наприклад, у даному винаході запропонована Форма I 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну сукцинату, яка може характеризуватися піками XRPD при приблизно 16,5, приблизно 24,5, приблизно 17,7, приблизно 28,4 та приблизно 21,8 (градусів 2-тета). У даному винаході також запропонована Форма II 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну сукцинату, яка може характеризуватися піками XRPD при приблизно 25,0, приблизно 16,3, приблизно 22,0, приблизно 7,9 та приблизно 7,6 (градусів 2-тета).

Термін «приблизно», що використовують відносно піків XRPD, означає, наприклад, $\pm 0,2$, $\pm 0,1$, $\pm 0,05$ (градусів 2-тета) та т. п.

Сполуки, описані у даному документі, наприклад, сполука Формули I або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал, або сполука Формули II або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал забезпечують явні переваги як інгібітори Syk. Сполуки, описані у даному документі, являють собою інгібітори активності кінази Syk згідно з визначенням, наприклад, у вигляді інгібування активності кінази Syk у біохімічному дослідженні або у вигляді зменшення активації базофілів, визначеного за експресією CD63, як описано у розділі «Приклади». Сполуки, описані у даному документі, також мають бажані властивості для застосування як лікарський засіб, включаючи кінетичну розчинність при 37 °C у фосфатному буфері з pH 7,4 та низькі рівні кліренсу у гепатоцитах. Дані ознаки забезпечують інгібітори Syk для лікування захворювання, що мають фармакокінетичні характеристики, які забезпечують терапевтичне вікно, таке, що сполуки можуть бути ефективними у менших дозах, ніж сполуки, відомі у даний час. У зв'язку із цим запропоновані сполуки забезпечують ефективні дози з мінімальною нецільовою активністю, що може знизити небажані побічні ефекти, знизити шанс лікарської взаємодії та підвищити шанси дотримання суб'єктом заданого терапевтичного режиму.

У деяких варіантах реалізації сполуки, описані у даному документі, наприклад, сполука Формули I або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал, або сполука Формули II або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал, є ефективними для одного або більше з інгібування активності кінази Syk або зниження активації базофілів, що визначається за експресією CD63, наприклад, сполука інгібує активність кінази Syk зі значенням IC_{50} , меншим або рівним 1 мкМ, меншим або рівним 500 нМ, меншим або рівним 200 нМ, меншим або рівним 100 нМ, меншим або рівним 50 нМ, меншим або рівним 20 нМ або меншим або рівним 10 нМ за даними придатного дослідження активності кінази Syk, такого як дослідження, описане у прикладі 12; та/або зменшує активність експресії CD63 зі значенням EC_{50} , меншим або рівним 1 мкМ, меншим або рівним 500 нМ, меншим або рівним 200 нМ, меншим або рівним 150 нМ, меншим або рівним 100 нМ або меншим або рівним 75 нМ за даними придатного дослідження для визначення експресії CD63 у базофілах, такого як дослідження, описане у прикладі 9.

У деяких варіантах реалізації сполука Формули I або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал ефективні як у інгібуванні кінази Syk, так і зменшенні експресії CD63, наприклад, сполука інгібує активність кінази Syk зі значенням IC_{50} , меншим або рівним 1 мкМ, меншим або рівним 500 нМ, меншим або рівним 200 нМ, меншим або рівним 100 нМ, меншим або рівним 50 нМ, меншим або рівним 20 нМ або меншим або рівним 10 нМ за даними придатного дослідження активності кінази Syk, такого як дослідження, описане у прикладі 12; та зменшує експресію CD63 зі значенням EC_{50} , меншим або рівним 1 мкМ, меншим або рівним 500 нМ, меншим або рівним 200 нМ, меншим або рівним 150 нМ, меншим або рівним 100 нМ або меншим або рівним 75 нМ за даними придатного дослідження для визначення експресії CD63 у базофілах, такого як дослідження, описане у прикладі 9.

У деяких варіантах реалізації на додаток до однієї або більше із властивостей інгібування кінази Syk та зменшення активації базофілів, визначеного за експресією CD63, включаючи обидві властивості: інгібування кінази Syk та зменшення активації базофілів, визначене за експресією CD63, сполука Формули I або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал має бажані властивості для застосування у вигляді лікарського засобу, включаючи одну або більше з кінетичної розчинності та низьких рівнів кліренсу у гепатоцитах. У деяких варіантах реалізації сполука Формули I або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал має одну або більше із бажаних властивостей кінетичної розчинності та низьких рівнів кліренсу у гепатоцитах, включаючи кінетичну розчинність при 37 °C у фосфатному буфері з pH 7,4, більшу або рівну 10 мкМ, більшу або рівну 20 мкМ, більшу або рівну 30 мкМ, більшу або рівну 40 мкМ, більшу або рівну 50 мкМ, більшу або рівну 60 мкМ, більшу або рівну 70 мкМ, більшу або рівну 80 мкМ або більшу або рівну 90 мкМ за даними придатного визначення кінетичної розчинності, такого як дослідження, описане у прикладі 10; та/або передбачуваний кліренс у гепатоцитах, менший або рівний 0,50 л/год./кг,

менший або рівний 0,40 л/год./кг, менший або рівний 0,30 л/год./кг, менший або рівний 0,20 л/год./кг, менший або рівний 0,10 л/год./кг, менший або рівний 0,09 л/год./кг, менший або рівний 0,08 л/год./кг, менший або рівний 0,07 л/год./кг або менший або рівний 0,06 л/год./кг за даними придатного визначення передбачуваного кліренсу у гепатоцитах, такого як дослідження, описане у прикладі 11.

У деяких варіантах реалізації сполука Формули I або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал мають бажану властивість кінетичної розчинності та низькі рівні кліренсу у гепатоцитах, включаючи кінетичну розчинність при 37 °C у фосфатному буфері з pH 7,4, більшу або рівну 10 мкМ, більшу або рівну 20 мкМ, більшу або рівну 30 мкМ, більшу або рівну 40 мкМ, більшу або рівну 50 мкМ, більшу або рівну 60 мкМ, більшу або рівну 70 мкМ, більшу або рівну 80 мкМ або більшу або рівну 90 мкМ за даними придатного визначення кінетичної розчинності, такого як дослідження, описане у прикладі 10; та передбачуваний кліренс у гепатоцитах, менший або рівний 0,50 л/год./кг, менший або рівний 0,40 л/год./кг, менший або рівний 0,30 л/год./кг, менший або рівний 0,20 л/год./кг, менший або рівний 0,10 л/год./кг, менший або рівний 0,09 л/год./кг, менший або рівний 0,08 л/год./кг, менший або рівний 0,07 л/год./кг або менший або рівний 0,06 л/год./кг за даними придатного визначення передбачуваного кліренсу у гепатоцитах, такого як дослідження, описане у прикладі 11.

У деяких варіантах реалізації сполука Формули I або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал ефективні як у інгібуванні кінази Syk, так і у зменшенні експресії CD63, а також має бажану властивість кінетичної розчинності та низькі рівні кліренсу у гепатоцитах, наприклад, сполука інгібує активність кінази Syk зі значенням IC₅₀, меншим або рівним 1 мкМ, меншим або рівним 500 нМ, меншим або рівним 200 нМ, меншим або рівним 100 нМ, меншим або рівним 50 нМ, меншим або рівним 20 нМ або меншим або рівним 10 нМ за даними придатного дослідження активності кінази Syk, такого як дослідження, описане у прикладі 12; та викликає зменшення експресії CD63 зі значенням EC₅₀, меншим або рівним 1 мкМ, меншим або рівним 500 нМ, меншим або рівним 200 нМ, меншим або рівним 150 нМ, меншим або рівним 100 нМ або меншим або рівним 75 нМ за даними придатного дослідження для визначення експресії CD63 у базофілах, такого як дослідження, описане у прикладі 10; та має кінетичну розчинність при 37 °C у фосфатному буфері з pH 7,4, більшу або рівну 10 мкМ, більшу або рівну 20 мкМ, більшу або рівну 30 мкМ, більшу або рівну 40 мкМ, більшу або рівну 50 мкМ, більшу або рівну 60 мкМ, більшу або рівну 70 мкМ, більшу або рівну 80 мкМ або більшу або рівну 90 мкМ за даними придатного визначення кінетичної розчинності, такого як дослідження, описане у прикладі 10; та має передбачуваний кліренс у гепатоцитах, менший або рівний 0,50 л/год./кг, менший або рівний 0,40 л/год./кг, менший або рівний 0,30 л/год./кг, менший або рівний 0,20 л/год./кг, менший або рівний 0,10 л/год./кг, менший або рівний 0,09 л/год./кг, менший або рівний 0,08 л/год./кг, менший або рівний 0,07 л/год./кг або менший або рівний 0,06 л/год./кг за даними придатного визначення передбачуваного кліренсу у гепатоцитах, такого як дослідження, описане у прикладі 11.

Способи застосування

У даному винаході запропонована сполука Формули I або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал для застосування у терапії. Запропонований спосіб лікування суб'єкта, наприклад, ссавця, такого як людина, що має захворювання, що відповідає на інгібування активності Syk, що включає введення суб'єктові, що має таке захворювання або у якого передбачається наявність такого захворювання, ефективної кількості сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу. У одному аспекті суб'єктові, такому як людина, вводять фармацевтичну композицію, що містить сполуку Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або співкристал та фармацевтично прийнятний носій. У даному винаході також запропонована сполука Формули I або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал для застосування у таких способах.

У деяких варіантах реалізації сполука Формули I або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал можуть також інгібувати інші кінази, таким чином, лікуються захворювання, симптоми захворювання та стани, пов'язані із цими кіназами.

Способи лікування також включають інгібування активності Syk та/або інгібування активності В-клітин шляхом інгібування зв'язування АТФ або гідролізу за допомогою Syk або за допомогою деякого іншого механізму, *in vivo*, у суб'єкта, що страждає на захворювання, що відповідають на інгібування активності Syk, шляхом введення ефективної концентрації сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу. Прикладом ефективної концентрації є концентрація, ефективна для інгібування активності *in vitro*. Ефективна концентрація може бути визначена експериментально, наприклад, шляхом аналізу концентрації сполуки у крові після введення людині, або теоретично, шляхом розрахунків біодоступності.

У деяких варіантах реалізації стан, що відповідає на інгібування активності Syk та/або активності В-клітин, являє собою рак, алергійний розлад, та/або аутоімунне та/або запальне захворювання, та/або гостру запальну реакцію.

Також запропонований спосіб інгібування активності В-клітин у суб'єкта, який цього потребує, що включає введення ефективної кількості сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної

солі або співкристалу.

Також запропонований спосіб інгібування проліферації В-клітин у суб'єкта, який цього потребує, що включає введення ефективної кількості сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу.

Також запропонований спосіб лікування суб'єкта, що має рак, алергійний розлад, та/або аутоімунне та/або запальне захворювання, та/або гостру запальну реакцію, шляхом введення ефективної кількості сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу.

У деяких варіантах реалізації стану та захворювання, які можна лікувати із застосуванням сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу, включають, але не обмежені ними, лімфому (наприклад, дрібноклітинну лімфоцитарну лімфому (SLL), неходжкінську лімфому (NHL), індолентну неходжкінську лімфому (iNHL), рефрактерну індолентну неходжкінську лімфому, лімфому з клітин мантийної зони (MCL), фолікулярну лімфому (FL), лімфоплазмоцитарну лімфому (LPL), лімфому з клітин маргінальної зони (MZL), імунобластну великоклітинну лімфому, лімфобластну лімфому, В-клітинну лімфому з клітин маргінальної зони селезінки (+/-ворсинчасті лімфоцити), вузлову лімфому з клітин маргінальної зони (+/-моноцитодні В-клітини), екстранодальну лімфому з В-клітин маргінальної зони типу лімфоїдної тканини, пов'язаного із слизовою оболонкою (MALT), Т-клітинну лімфому (наприклад, кожну Т-клітинну лімфому, екстранодальну Т-клітинну лімфому, анапластичну великоклітинну лімфому, ангіоімунобластну Т-клітинну лімфому, грибовидний мікоз), В-клітинну лімфому, дифузну великоклітинну В-клітинну лімфому (DLBCL), великоклітинну В-клітинну лімфому середостіння, внутрішньосудинну великоклітинну В-клітинну лімфому, первинну випітну лімфому, дрібноклітинну лімфому з нерозщепленими ядрами або лімфому Беркітта), множинну мієлому, плазмацитому та лейкоз (наприклад, гострий лімфоцитарний лейкоз (ALL), Т-клітинний гострий лімфобластний лейкоз (T-ALL), В-клітинний гострий лімфобластний лейкоз (B-ALL), В-клітинний пролімфоцитарний лейкоз, гострий мієлоїдний лейкоз (AML), хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ), ювенільний мієломонітоцитарний лейкоз (JMML), мінімальну залишкову хворобу (MRD), волосяноклітинний лейкоз, мієлофіброз (наприклад, первинний або вторинний мієлофіброз) або хронічний мієлоїдний лейкоз (CML), мієлодиспластичний синдром (MDS), мієлопроліферативне захворювання (MPD), макроглобулінемію Вальденстрема (WM), справжню поліцитемію (polycythemia vera), есенціальну тромбоцитемію, рак підшлункової залози, рак сечостатевої системи, рак сечового міхура, колоректальний рак, рак товстої кишки, рак молочної залози, рак передміхурової залози, рак нирки, гепатоцелюлярний рак, рак щитовидної залози, рак жовчного міхура, рак легені (наприклад, недрібноклітинний рак легені, дрібноклітинний рак легені), рак яєчника, рак шийки матки, рак шлунково-кишкового тракту, рак ендометрію, рак стравоходу, рак голови та шиї, меланому, нейроендокринний рак, рак ЦНС, пухлини головного мозку (наприклад, гліому, анапластичну олігодендрогліому, мультиформну гліобластому дорослих та анапластичну астроцитому дорослих), рак кістки, саркому м'яких тканин, ретинобластом, нейробластоми, перитонеальні випоти, злоякісні плевральні випоти, мезотеліоми, пухлини Вільмса, трофобластні новоутворення, гемангіоперицити, саркоми Капоши, міксоїдну карциному, круглоклітинну карциному, плоскоклітинну карциному, плоскоклітинні карциноми стравоходу, карциноми порожнини рота, рак кори надниркових залоз, пухлини, продукує адренкортикотропний гормон, системний червоний вовчак (SLE), міастенію гравіс, синдром Гудпасчера, гломерулонефрит, крововилив, крововилив у легені, атеросклероз, ревматоїдний артрит (RA), псоріатичний артрит, односуглобний (monoarticular) артрит, остеоартрит, подагричний артрит, спондиліт, хворобу Бехчета, аутоімунний тиреоїдит, синдром Рейно, гострий розсіяний енцефаломієліт, хронічну ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, розсіяний склероз (PC), синдром Шегрена, аутоімунну гемолітичну анемію, відторгнення трансплантата тканини, надгостре відторгнення трансплантованих органів, відторгнення алотрансплантату, захворювання трансплантат-проти-хазяїна, захворювання, які включають діapedез лейкоцитів, хворобливі стани внаслідок дискразії лейкоцитів та метастазування, синдроми, пов'язані з переливанням гранулоцитів, цитокініндуковану токсичність, склеродермію, васкуліт, астму, псоріаз, запальне захворювання кишечника (наприклад, хронічне запальне захворювання кишечника, виразковий коліт, хворобу Крона, некротизуючий ентероколіт), синдром подразненого кишечника, дерматоміозит, хворобу Адісона, хворобу Паркінсона, хворобу Альцгеймера, діабет, цукровий діабет типу I, сепсис, септичний шок, ендотоксичний шок, грамнегативний сепсис, грампозитивний сепсис та синдром токсичного шоку, синдром множинного ушкодження органів після септицемії, травму, гіповолемічний шок, алергічний кон'юнктивіт, весняний кон'юнктивіт та офтальмопатію, пов'язану із щитовидною залозою, еозинофілну гранулему, екзему, хронічний бронхіт, гострий респіраторний дистрес-синдром, алергічний риніт, нежить (согуза), сіну лихоманку, бронхіальну астму, силікоз, саркоїдоз легень, плеврит, альвеоліт, емфізему, пневмонію, бактеріальну пневмонію, бронхоектаз та токсичну дію кисню на легені, реперфузійне ушкодження міокарда, головного мозку або кінцівок, термічну травму, кістозний фіброз, келоїдне утворення або утворення рубцевої тканини, лихоманку та міалгію внаслідок інфекції, ушкодження головного або спинного мозку внаслідок незначної травми, захворювання, які

включають діapedез лейкоцитів, гостру гіперчутливість, гіперчутливість уповільненого типу, кропив'янку, харчові алергії, сонячний опік шкіри, запальне захворювання тазу, уретрит, увеїт, синусит, пневмоніт, енцефаліт, менінгіт, міокардит, нефрит, остеомієліт, міозит, гепатит, алкогольний гепатит, гастрит, ентерит, контактний дерматит, atopічний дерматит, гінгівіт, апендицит, панкреатит, холецистит та полікістозне захворювання нирок.

У деяких варіантах реалізації запропонований спосіб лікування суб'єкта, що має алергічний розлад та/або аутоімунне та/або запальне захворювання, та/або гостру запальну реакцію, шляхом введення ефективної кількості сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу. У деяких варіантах реалізації захворювання вибрано з групи, яка складається з системного червоного вовчаку, міастенії гравіс, синдрому Гудпасчера, гломерулонефриту, крововиливу, крововиливу у легені, атеросклерозу, ревматоїдного артриту, псоріатичного артриту, одностоглобного (monoarticular) артриту, остеоартриту, подагричного артриту, спондиліту, хвороби Бехчета, аутоімунного тиреоїдиту, синдрому Рейно, гострого розсіяного енцефаломієліту, хронічної ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури, розсіяного склерозу, синдрому Шегрена, аутоімунної гемолітичної анемії, відторгнення трансплантату тканини, надгострого відторгнення трансплантованих органів, відторгнення алотрансплантату, захворювання трансплантат-проти-хазіяїна, захворювань, які включають діapedез лейкоцитів, хворобливих станів внаслідок дискразії лейкоцитів та метастазування, синдромів, пов'язаних з переливанням гранулоцитів, цитокініндукованої токсичності, склеродермії, васкуліту, астми, псоріазу, хронічного запального захворювання кишечника, виразкового коліту, хвороби Крона, некротизуючого ентероколіту, синдрому подразненого кишечника, дерматоміозиту, хвороби Адісона, хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера, діабету, цукрового діабету типу I, сепсису, септичного шоку, ендотоксичного шоку, грамнегативного сепсису, грампозитивного сепсису та синдрому токсичного шоку, синдрому множинного ушкодження органів після септицемії, травми, гіповолемічного шоку, алергічного кон'юнктивіту, весняного кон'юнктивіту та офтальмопатії, пов'язаної із щитовидною залозою, еозинофільної гранулеми, екземи, хронічного бронхіту, гострого респіраторного дистрес-синдрому, алергічного риніту, нежиті (coryza), сінної лихоманки, бронхіальної астми, силікозу, саркоїдозу легенів, плевриту, альвеоліту, емфіземи, пневмонії, бактеріальної пневмонії, бронхоектазу та токсичної дії кисню на легені, реперфузійного ушкодження міокарду, головного мозку або кінцівок, термічної травми, кістозного фіброзу, келоїдного утворення або утворення рубцевої тканини, лихоманки та міалгії внаслідок інфекції, ушкодження головного або спинного мозку внаслідок незначної травми, захворювань, які включають діapedез лейкоцитів, гострої гіперчутливості, гіперчутливості уповільненого типу, кропив'янки, харчових алергій, сонячного опіку шкіри, запального захворювання тазу, уретриту, увеїту, синуситу, пневмоніту, енцефаліту, менінгіту, міокардиту, нефриту, остеомієліту, міозиту, гепатиту, алкогольного гепатиту, гастриту, ентериту, контактного дерматиту, atopічного дерматиту, гінгівіту, апендициту, панкреатиту, холециститу та полікістозного захворювання нирок.

У деяких варіантах реалізації запропонований спосіб лікування суб'єкта, що має аутоімунне захворювання, вибрано з групи, яка складається з системного червоного вовчаку, міастенії гравіс, ревматоїдного артриту, гострого розсіяного енцефаломієліту, ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури, розсіяного склерозу, синдрому Шегрена, псоріазу, аутоімунної гемолітичної анемії, астми, виразкового коліту, хвороби Крона, синдрому подразненого кишечника, хронічної обструктивної хвороби легенів, шляхом введення ефективної кількості сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу. У деяких варіантах реалізації аутоімунне захворювання має надмірні або деструктивні імунні реакції, такі як астма, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, хронічна обструктивна хвороба легенів або системний червоний вовчак.

У деяких варіантах реалізації запропонований спосіб лікування суб'єкта, що має ревматоїдний артрит, шляхом введення ефективної кількості сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу.

Syk є відомим інгібітором апоптозу у В-клітинах лімфоми. Помилковий апоптоз робить внесок у патогенез та резистентність до лікарських засобів при лейкозах та лімфомах. Таким чином, також запропонований спосіб забезпечення або індукування апоптозу у клітинах, що експресують Syk, що включає приведення зазначеної клітини у контакт зі сполукою Формули I або її фармацевтично прийнятною сіллю або співкристалом.

У деяких варіантах реалізації запропонований спосіб лікування суб'єкта, що має рак, вибраний з групи, яка складається з карциноми, саркоми, меланоми, лімфоми та лейкозу. У деяких варіантах реалізації рак являє собою солідну пухлину або гематологічне злоякісне новоутворення.

У деяких варіантах реалізації запропонований спосіб лікування суб'єкта, що має гематологічне злоякісне новоутворення, вибрано з групи, яка складається з дрібноклітинної лімфоцитарної лімфоми, неходжкінської лімфоми індолентної неходжкінської лімфоми, рефрактерної індолентної неходжкінської лімфоми, лімфоми з клітин мантійної зони, фолікулярної лімфоми, лімфоплазмочитарної лімфоми, лімфоми з клітин маргінальної зони, імунобластної великоклітинної лімфоми, лімфобластної лімфоми, В-клітинної лімфоми з клітин маргінальної зони селезінки

(+/-ворсинчасті лімфоцити), вузлової лімфоми з клітин маргінальної зони (+/-моноцитодні В-клітини), екстранодальної лімфоми з В-клітин маргінальної зони типу лімфоїдної тканини, пов'язаної із слизовою оболонкою, шкірної Т-клітинної лімфоми, екстранодальної Т-клітинної лімфоми, анапластичної великоклітинної лімфоми, ангіоімунобластної Т-клітинної лімфоми, грибовидного мікозу, В-клітинної лімфоми, дифузної великоклітинної В-клітинної лімфоми, великоклітинної В-клітинної лімфоми середостіння, внутрішньосудинної великоклітинної В-клітинної лімфоми, первинної випітної лімфоми, дрібноклітинної лімфоми з нерозщепленими ядрами, лімфоми Беркітта, множинної мієломи, плазмацитоми, гострого лімфоцитарного лейкозу, Т-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, В-клітинного пролімфоцитарного лейкозу, гострого мієлоїдного лейкозу, хронічного лімфоцитарного лейкозу, ювенільного мієломоноцитарного лейкозу, мінімальної залишкової хвороби, волосяноклітинного лейкозу, первинного мієлофіброзу, вторинного мієлофіброзу, хронічного мієлоїдного лейкозу, мієлодиспластичного синдрому, мієлопроліферативного захворювання та макроглобулінемії Вальденстрема.

У деяких варіантах реалізації запропонований спосіб лікування суб'єкта, що має рак, де зазначений рак являє собою лейкоз або лімфому, шляхом введення ефективної кількості сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятої солі або співкристалу. У деяких варіантах реалізації рак вибраний з групи, яка складається з гострого лімфоцитарного лейкозу, гострого мієлоїдного лейкозу, хронічного лімфоцитарного лейкозу, дрібноклітинної лімфоцитарної лімфоми, мієлодиспластичного синдрому, мієлопроліферативного захворювання, хронічного мієлоїдного лейкозу, множинної мієломи індолентної неходжкінської лімфоми, рефрактерної індолентної неходжкінської лімфоми, неходжкінської лімфоми, лімфоми з клітин мантийної зони, фолікулярної лімфоми, макроглобулінемії Вальденстрема, Т-клітинної лімфоми, В-клітинної лімфоми та дифузної великоклітинної В-клітинної лімфоми. У одному з варіантів реалізації, рак являє собою Т-клітинний гострий лімфобластний лейкоз або В-клітинний гострий лімфобластний лейкоз. Неходжкінська лімфома включає індолентні захворювання, пов'язані з В-клітинами, які включають, наприклад, фолікулярну лімфому, лімфоплазмочитарну лімфому, макроглобулінемію Вальденстрема та лімфому з клітин маргінальної зони, а також агресивні лімфоми, які включають, наприклад, лімфому Беркітта, дифузну великоклітинну В-клітинну лімфому та лімфому з клітин мантийної зони. У одному з варіантів реалізації, рак являє собою індолентну неходжкінську лімфому.

У деяких варіантах реалізації запропонований спосіб лікування суб'єкта, що має гематологічне злоякісне новоутворення, шляхом введення ефективної кількості сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятої солі або співкристалу. У конкретних варіантах реалізації гематологічне злоякісне новоутворення являє собою лейкоз (наприклад, хронічний лімфоцитарний лейкоз) або лімфому (наприклад, неходжкінську лімфому).

У деяких варіантах реалізації запропонований спосіб лікування суб'єкта, що має хронічний лімфоцитарний лейкоз, шляхом введення ефективної кількості сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятої солі або співкристалу.

У деяких варіантах реалізації запропонований спосіб лікування суб'єкта, що має солідну пухлину, шляхом введення ефективної кількості сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятої солі або співкристалу. У деяких варіантах реалізації солідна пухлина має походження з раку, вибраного з групи, яка складається з раку підшлункової залози, раку сечостатевої системи, раку сечового міхура, колоректального раку, раку товстої кишки, раку молочної залози, раку передміхурової залози, рака нирки, гепатоцелюлярного раку, раку щитовидної залози, раку жовчного міхура, раку легені (наприклад, недрібноклітинного раку легені, дрібноклітинного раку легені), раку яєчника, раку шийки матки, раку шлунково-кишкового тракту, раку ендометрія, раку стравоходу, раку голови та шиї, меланоми, нейроендокринного раку, раку ЦНС, пухлини головного мозку (наприклад, гліоми, анапластичної олігодендрогліоми, мультиформної гліобластоми дорослих та анапластичної астроцитиоми дорослих), раку кістки, саркоми м'яких тканин, ретинобластом, нейробластом, перитонеальних випотів, злоякісних плевральних випотів, мезотеліом, пухлин Вільмса, трофобластних новоутворень, гемангіоперицитом, сарком Капоши, міксоїдної карциноми, круглоклітинної карциноми, плоскоклітинних карцином, плоскоклітинних карцином стравоходу, карцином порожнини рота, раку кори надниркових залоз та пухлин, що продукують адренкортикотропний гормон. У деяких варіантах реалізації солідна пухлина вибрана з недрібноклітинного раку легені, дрібноклітинного раку легені, раку товстої кишки, раку ЦНС, меланоми, раку яєчника, раку нирки, раку передміхурової залози та раку молочної залози.

Також у даному описі запропонована сполука, описана у даному документі, наприклад, сполука Формули I або її фармацевтично прийнята сіль або співкристал, для застосування для лікування захворювання або стану, описаного у даному документі, наприклад, раку (включаючи карциному, саркому, меланому, лімфому та лейкоз), алергічного розладу, та/або аутоімунного та/або запального захворювання, та/або гострої запальної реакції. Також у даному описі запропонована сполука Формули I або її фармацевтично прийнята сіль або співкристал для застосування у

способі лікування, описаному у даному описі.

Також у даному документі запропонована сполука, описана у даному документі, наприклад, сполука Формули I або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал, для застосування для одержання лікарського засобу для лікування захворювання або стану, описаного у даному документі, наприклад, раку (включаючи карциному, саркому, меланому, лімфому та лейкоз), алергічного розладу, та/або аутоімунного та/або запального захворювання та/або гострої запальної реакції.

Суб'єкти

Будь-які із запропонованих способів лікування можуть бути використані для лікування суб'єкта, у якого діагностований або передбачається наявність алергічного розладу, та/або аутоімунного та/або запального захворювання, та/або гострої запальної реакції або раку.

У деяких варіантах реалізації будь-яких запропонованих у даному описі способів суб'єкт являє собою людину, що має ризик розвитку раку (наприклад, людину, генетично або іншим способом схильну до раку) та у якої діагностований або не діагностований рак. У контексті даного опису суб'єкт, «що має ризик», являє собою суб'єкта, що має ризик розвитку раку (наприклад, гематологічного злоякісного новоутворення). У суб'єкта може бути або не бути захворювання, що виявляється, та у нього може проявлятися або не проявлятися захворювання, що виявляється, до лікування способами, описаними у даному документі. Суб'єкт, що має ризик, може мати один або більше так названих факторів ризику, які є вимірюваними параметрами, що корелюють із розвитком раку, такими як описано у даному документі. У суб'єкта, що має один або більше даних факторів ризику, існує більша ймовірність розвитку раку, ніж у індивідуума, що не має цих факторів ризику.

Ці фактори ризику можуть включати, наприклад, вік, стать, расу, дієту, історію попередньої хвороби, наявність попереднього захворювання, генетичні (наприклад, спадкові) фактори та вплив навколишнього середовища. У деяких варіантах реалізації суб'єкт, що має ризик раку, включає, наприклад, суб'єкта, чиї родичі мали цю хворобу та тих, чий ризик визначається за допомогою аналізу за генетичними або біохімічними маркерами. Попередня історія наявності раку може бути чинником ризику для випадків рецидиву раку.

У даному описі також запропоновані способи лікування суб'єкта (наприклад, людини), що має один або більше симптомів, пов'язаних з раком (наприклад, гематологічне злоякісне новоутворення). У деяких варіантах реалізації суб'єкт знаходиться на ранній стадії раку. У інших варіантах реалізації суб'єкт знаходиться на пізній стадії раку.

У даному описі також запропоновані способи лікування суб'єкта (наприклад, людини), який проходить один або більше стандартних видів терапії для лікування раку (наприклад, гематологічного злоякісного новоутворення), таких як хіміотерапія, променева терапія, імунотерапія та/або хірургічне втручання. Таким чином, у деяких вищенаведених варіантах реалізації сполуку Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або співкристал вводять до, під час або після проведення хіміотерапії, променевої терапії, імунотерапії та/або хірургічного втручання.

У іншому аспекті даного опису запропоновані способи лікування суб'єкта (наприклад, людини), який є «стійким» до лікування раку або який має «рецидив» після лікування раку (наприклад, гематологічного злоякісного новоутворення). Суб'єкт, «стійкий» до терапії проти раку, являє собою суб'єкта, який не відповідає на конкретне лікування, і також називається резистентним. Рак може бути резистентним до лікування з початку лікування або може стати резистентним протягом курсу лікування, наприклад, після лікування може проявлятися деяка дія на рак, але вона не достатня для того, щоб вважатися ремісією або частковою ремісією. Суб'єкт, що має «рецидив», означає, що рак повернувся, або повернулися його ознаки та симптоми після періоду поліпшення, наприклад, після того, як лікування показало ефективне зниження раку, таке як після того, як суб'єкт перебував у стадії ремісії або часткової ремісії.

У деяких варіантах реалізації суб'єкт може являти собою людину, яка (i) рефрактерна до щонайменше однієї терапії проти раку, або (ii) має рецидив після лікування за допомогою щонайменше однієї терапії проти раку, або характеризується i (i), i (ii). У деяких варіантах реалізації суб'єкт є стійким до щонайменше двох, щонайменше трьох або щонайменше чотирьох видів терапії проти раку (включаючи, наприклад, стандартні або експериментальні види хіміотерапії).

У деяких варіантах реалізації суб'єкт рефрактерний до щонайменше одного, щонайменше двох, щонайменше трьох або щонайменше чотирьох видів терапії проти раку (включаючи, наприклад, стандартну або експериментальну хіміотерапію), вибраних з флударабіну, ритуксимабу, обінутумабу, алкілуючих агентів, алемтуумабу та інших видів хіміотерапевтичного лікування, таких як CHOP (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрестин, преднізолон); R-CHOP (ритуксимаб-CHOP); hyperCVAD (гіперфракціонований циклофосфамід, вінкрестин, доксорубіцин, дексаметазон, метотрексат, цитарабін); R-hyperCVAD (ритуксимаб-hyperCVAD); FCM (флударабін, циклофосфамід, мітоксантрон); R-FCM (ритуксимаб, флударабін, циклофосфамід, мітоксантрон); бортезомібом та ритуксимаб; темсіролімус та ритуксимаб; темсіролімус та Велкейд (Velcade®); Йод-131-тозитумомаб (Bexxar®) та CHOP; CVP (циклофосфамід, вінкрестин, преднізон); R-CVP

(ритуксимаб-CVP); ICE (іфосфамід, карбоплатин, етопозид); R-ICE (ритуксимаб-ICE); FCR (флударабін, циклофосфан, ритуксимаб); FR (флударабін, ритуксимаб); D.T. PACE (дексаметазон, талідомід, цисплатин, Адриаміцин (Adriamycin®), циклофосфамід, етопозид); та іделалісіб.

Інші приклади хіміотерапевтичного лікування (включаючи стандартні та експериментальні види хіміотерапії) описані нижче. Крім того, лікування деяких лімфом розглянуте у джерелах Cheson, B.D., Leonard, J.P., "Monoclonal Antibody Therapy for B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma" The New England Journal of Medicine 2008, 359(6), p. 613-626; та Wierda, W.G., "Current та Investigational Therapies for Patients with CLL" Hematology 2006, p. 285-294. Графіки виникнення лімфоми у Сполучених Штатах наведені у джерелі Morton, L.M., et al. "Lymphoma Incidence Patterns by WHO Subtype in the United States, 1992-2001" Blood 2006, 107(1), p. 265-276.

Наприклад, лікування неходжкінських лімфом (NHL), що особливо мають походження з В-клітин, включає застосування моноклональних антитіл, стандартних хіміотерапевтичних підходів (наприклад, CHOP, CVP, FCM, MCP та тому подібне), радіоімунотерапії та їх комбінацій, зокрема, інтеграції терапії антитілами з хіміотерапією. Приклади некон'югованих моноклональних антитіл для лікування неходжкінської лімфоми/В-клітинних видів раку включають ритуксимаб, алемтузумаб, людські або гуманізовані антитіла до CD20, лімуліксимаб, анти-TRAIL, бевацизумаб, галіксимаб, епратузумаб, SGN-40 та анти-CD74. Приклади експериментальних агентів, що являють собою антитіла, що використовують при лікуванні неходжкінської лімфоми/В-клітинних видів раку, включають офатумумаб, ha20, PRO131921, алемтузумаб, галіксимаб, SGN-40, CNIR-12.12, епратузумаб, лімуліксимаб, аполізумаб, мілатузумаб та бевацизумаб. Приклади стандартних режимів хіміотерапії неходжкінської лімфоми/В-клітинних видів раку включають CHOP (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрестин, преднізолон), FCM (флударабін, циклофосфан, мітоксантрон), CVP (циклофосфамід, вінкрестин та преднізон), MCP (мітоксантрон, хлорамбуцил та преднізолон), R-CHOP (ритуксимаб плюс CHOP), R-FCM (ритуксимаб плюс FCM), R-CVP (ритуксимаб плюс CVP) та R-MCP (R-MCP). Приклади радіоімунотерапії неходжкінської лімфоми/В-клітинних видів раку включають мічений ітрієм-90 ібритумомаб тіуксетан та мічений йодом 131 тозитумомаб.

У іншому Прикладі, терапевтичні методи лікування лімфоми з клітин мантийної зони (MCL) включають комбінацію хіміотерапії, таку як CHOP (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрестин, преднізолон), hyperCVAD (гіперфракціонований циклофосфамід, вінкрестин, доксорубіцин, дексаметазон, метотрексат, цитарабін) та FCM (флударабін, циклофосфамід, мітоксантрон). Крім того, ці режими можуть бути доповнені моноклональним антитілом ритуксимаб (Ритуксан) з одержанням комбінованих видів терапії з використанням R-CHOP, hyperCVAD-R та R-FCM. Інші підходи включають об'єднання будь-яких із зазначених вище видів терапії з трансплантацією стовбурових клітин або лікування за допомогою ICE (іфосфамід, карбоплатин та етопозид). Інші підходи до лікування лімфоми з клітин мантийної зони включають імунотерапію, таку як з використанням моноклональних антитіл, таких як ритуксимаб (Ритуксан). Ритуксимаб може бути використаний для лікування індолентного В-клітинного раку, у тому числі лімфоми з клітин маргінальної зони, MB, ХЛЛ та дрібноклітинної лімфоцитарної лімфоми. Комбінація ритуксимабу та хіміотерапевтичних агентів є особливо ефективною. Модифікованим підходом є радіоімунотерапія, у якій моноклональне антитіло об'єднане з радіоізотопною частинкою, прикладом є йод-131-тозитумомаб (Бекссар (Bexxar®)) та ітрій-90-ібритумомаб тіоксетан (Зевалін (Zevalin®)). У іншому прикладі Бекссар (Bexxar®) використовують при лікуванні послідовно з CHOP. Інший приклад імунотерапії включає використання вакцин проти раку, які основані на генетичній обробці пухлини окремого суб'єкта. Прикладом вакцини від лімфоми є вакцина GTOР-99 (МайВакс (MyVax®)). Інші підходи до лікування лімфоми з клітин мантийної зони включають трансплантацію аутологічних стовбурових клітин у поєднанні з хіміотерапією у високих дозах, або лікування лімфоми з клітин мантийної зони включає введення інгібіторів протеасом, таких як Велкейд (Velcade®) (бортезомібом або PS-341) або агентів проти ангиогенезу, таких як талідомід, особливо у комбінації з Ритуксаном. Іншим підходом до лікування є введення лікарських засобів, які приводять до розкладу білка Bcl-2 та збільшують чутливість клітин раку до хіміотерапії, такої як введення облімерсену (Genasense) у комбінації з іншими хіміотерапевтичними агентами. Інший підхід до лікування включає введення інгібіторів mTOR, які можуть привести до інгібування росту клітин та навіть загибелі клітин; необмежуваним прикладом є Темсіролімус (CCI-779) та Темсіролімус у комбінації з Ритуксаном (Rituxan®), Велкейдом (Velcade®) або іншими хіміотерапевтичними агентами.

Були описані і інші недавні види терапії MCL (Nature Reviews, Jares, P. 2007). Такі приклади включають Флавопіридол, PD0332991, R-росковітин (Selicilib, CYC202), стирилсульфони, Обатоклакс (GX15-070), TRAIL, антитіла anti-TRAIL DR4 та DR5, Темсіролімус (CCI-779), еверолімус (RAD001), BMS- 345541, Куркумін, Воринонат (SAHA), Талідомід, леналідомід (Ревлімід (Revlimid®), CC-5013) та Гельданаміцин (17-AAG).

Приклади інших терапевтичних засобів, використовуваних для лікування макроглобулінемії Вальденстрема (WM), включають перифозин, бортезоміб (Велкейд (Velcade®)), ритуксимаб, силденафіл цитрат (Віагра (Viagra®)), CC-5103, талідомід, епратузумаб (гуманізоване антитіло

hLL2-анти-CD22), симвастатин, ензастаурин, кампас-1H (campath-1H), дексаметазон, DT PACE, облімерсен, антинеопластон A10, антинеопластон AS2-1, алемтузумаб, бет-алетин, циклофосфамід, доксорубіцину гідрохлорид, преднізон, вінкрисдин сульфат, флударабін, філграстим, мелфалан, рекомбінантний інтерферон-альфа, кармустин, цисплатин, циклофосфамід, цитарабін, етопозид, мелфалан, доластатин 10, моноклональне антитіло MN-14 з індієм In-111, ітрієвий Y-90 гуманізований епрутузумаб, антитимоцитарний глобулін, бусульфан, циклоспорин, метотрексат, мікофенолят мофетил, терапевтичні алогенні лімфоцити, ітрієвий Y-90 ібритумомаб тіоксетан, сіролімус, такролімус, карбоплатин, тіотепу, паклітаксел, алдеслейкін, рекомбінантний інтерферон-альфа, доцетаксел, іфосфамід, месну, рекомбінантний інтерлейкін-12, рекомбінантний інтерлейкін-11, інгібітор АВТ-263 сімейства білків Bcl-2, денілейкін дифітотокс, танеспіміцин, еверолімус, пегфілграстим, вориностат, альвоцидиб, ліганд до рекомбінантного flt3, рекомбінантний людський тромбopoетин, лімфокін-активовані клітини-кілери, аміфостину тригідрат, амінокамптотецин, іринотекану гідрохлорид, каспофунгіну ацетат, клофарабін, епоетин альфа, неларабін, пентостатин, сарграмостим, вінорелбін дитартрат, пептидну вакцину на основі аналогу WT-1, пептидну вакцину WT1 126-134, фенретинід, іксабепілон, оксалиплатин, моноклональне антитіло CD19, моноклональне антитіло CD20, жирні кислоти омега-3, мітоксантрон гідрохлорид, октреотиду ацетат, тозитумомаб та йодний I-131-тозитумомаб, мотоксафін гадоліній, триоксид миш'яку, типіфарніб, отриманий з аутологічної пухлини людини HSPPC-96, велтузумаб, бріостатин 1, пегільований ліпосомальний доксорубіцину гідрохлорид та будь-яку їх комбінацію.

Приклади терапевтичних процедур, використовуваних для лікування WM включають трансплантацію стовбурових клітин периферичної крові, аутологічну трансплантацію гематопоетичних стовбурових клітин, аутологічну трансплантацію кісткового мозку, терапію антитілами, біологічну терапію, терапію інгібіторами ферментів, загальне опромінення тіла, інфузію стовбурових клітин, абляцію кісткового мозку з підтримкою стовбурових клітин, трансплантацію оброблених *in vitro* стовбурових клітин периферичної крові, трансплантацію пуповинної крові, імуноферментні методи, фармакологічне дослідження, терапію низький рівень терапії LET-кобальт-60-гама-промені, блеоміцин, традиційні хірургічні операції, променевою терапією та неміслоаблативну алогенну трансплантацію гематопоетичних стовбурових клітин.

Приклади інших терапевтичних агентів, застосовуваних для лікування дифузної великоклітинної В-клітинної лімфоми (DLBCL) за допомогою лікарських засобів (Blood 2005, Abramson, J.) включають циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисдин, преднізон, моноклональні антитіла до CD20, етопозид, блеоміцин, багато з агентів, перерахованих для макроглобулінемії, Вальденстрема та будь-яку їх комбінацію, таку як ICE та R ICE.

Приклади інших терапевтичних засобів, застосовуваних для лікування хронічного лімфоцитарного лейкозу (ХЛЛ) (Spectrum, 2006, Fernandes, D.), включають іделалісіб (Зиделіг (Zydelig®)), хлорамбуцил (Лейкеран), циклофосфамід (Цилоксан, Ендоксан, Ендоксана, Цислостин), Флударабін (Флудара), Пенстатин (Ніпент), Кладрибін (Лейстарин), Доксорубіцин (Адріаміцин (Adriamycin®), Адрібластин), Вінкрисдин (Онковин), Преднізон, Преднізолон, Алемтузумаб (Кемпас (Campath), MabCampath), багато х агентів, перерахованих для макроглобулінемії Вальденстрема, комбіновану та хіміотерапію та хіміоімунотерапію, включаючи загальний режим комбінації: CVP (циклофосфамід, вінкрисдин, преднізолон); R-CVP (ритуксимаб-CVP); ICE (іфосфамід, карбоплатин, етопозид); R-ICE (ритуксимаб-ICE); FCR (флударабін, циклофосфан, ритуксимаб); та FR (флударабін, ритуксимаб).

У іншому аспекті запропонований спосіб підвищення чутливості суб'єкта (наприклад, людини), який (i) рефрактерний щонайменше до одного хіміотерапевтичного лікування, або (ii) має рецидив після лікування шляхом хіміотерапії, або характеризується i (i), i (ii), причому зазначений спосіб включає введення зазначеному суб'єкту сполуки Формули I, або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу, або фармацевтичної композиції, що містить їх. Суб'єкт, чутливість якого підвищують, являє собою суб'єкта, що відповідає на лікування, у якому задіяне введення сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу, або у якого не розвилась резистентність до такого лікування.

У іншому аспекті даного опису запропоновані способи лікування суб'єкта (наприклад, людини) від раку з супутнім захворюванням, причому зазначене лікування також ефективне для лікування супутнього захворювання. Захворювання, що супроводжує рак, являє собою захворювання, яке виникає у той же час, що і рак.

У деяких варіантах реалізації даного опису запропоновані способи лікування суб'єкта (наприклад, людини) від хронічного лімфоцитарного лейкозу (ХЛЛ) із супутнім захворюванням, причому зазначене захворювання також ефективне для лікування супутнього захворювання. Множина суб'єктів з ХЛЛ будуть мати одне або більше захворювань, наприклад, захворювання, що впливають на систему крові, судинну та серцеву системи, ендокринну та метаболічну системи, сечостатеву систему, скелетно-м'язову систему, дихальну систему, неврологічну систему, верхню та нижню системи шлунково-кишкового тракту, психічну систему, системи вуха, носу та горла, систему нирок або систему печінки. Конкретні хворобливі стани ХЛЛ включають, але не

обмежуються ними, один або більше інших видів раку (наприклад, рак молочної залози, голови та шиї, легені, меланому, неходжкінську Т-клітинну лімфому, рак передміхурової залози, товстої кишки, тонкого кишечника, гінекологічних та сечовивідних шляхів), гіпертензію, гіперліпідемію, ішемічну хворобу серця, захворювання периферичних судин, кардіоміопатію, набуті вади серця, фібриляцію передсердь, цереброваскулярні захворювання (наприклад, транзиторну ішемічну атаку, інсульт), хронічну обструктивну хворобу легень, захворювання суглобів, пептичну виразку, запальне захворювання кишечника, психічне захворювання, захворювання щитовидної залози, доброякісну гіперплазію передміхурової залози, цукровий діабет та остеоартрит (Satram-Hoang et al., Journal of Cancer Therapy, 2013; 4:1321-1329; Thurmes et al., Leukemia & Lymphoma, 2008; 49(1):49-56).

У деяких варіантах реалізації запропонований спосіб лікування супутнього ХЛЛ захворювання у суб'єкта (наприклад, людини), що включає введення зазначеному суб'єкту сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу, або фармацевтичної композиції, що містить їх. У деяких варіантах реалізації супутнє захворювання вибране з групи, яка складається з одного або більше інших видів раку (наприклад, раку молочної залози, голови та шиї, легені, меланому, неходжкінської Т-клітинної лімфоми, раку передміхурової залози, товстої кишки, тонкого кишечника, гінекологічних та сечовивідних шляхів), гіпертензії, гіперліпідемії, ішемічної хвороби серця, захворювань периферичних судин, кардіоміопатії, набутих вад серця, фібриляції передсердь, цереброваскулярного захворювання (наприклад, транзиторної ішемічної атаки, інсульту), хронічної обструктивної хвороби легенів, захворювання суглобів, пептичної виразки, запального захворювання кишечника, психічного захворювання, захворювання щитовидної залози, доброякісної гіперплазії передміхурової залози, цукрового діабету та остеоартриту.

Монотерапія та комбінована терапія

Також запропоновані способи лікування, у яких сполука Формули I або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал є єдиним активним агентом, який дають суб'єктові, і також включені способи лікування, у яких сполуку Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або співкристал дають суб'єктові у комбінації з одним або більше додатковими активними агентами. Як монотерапія, так і комбінована терапія передбачаються та описані для застосування у способах, докладно описаних у даному документі, таких як у способі лікування будь-яких захворювань або станів, докладно описаних у даному документі, та для застосування для будь-якого суб'єкта, докладно описаного у даному документі.

Монотерапія

У деяких варіантах реалізації спосіб лікування раку, алергійного розладу, та/або аутоімунного та/або запального захворювання, та/або гострої запальної реакції включає введення суб'єктові, який цього потребує, ефективної кількості сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу, причому зазначений суб'єкт не піддається терапії від того ж захворювання або стану за допомогою іншого агенту або іншої процедури.

У деяких варіантах реалізації, у яких сполуку Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або співкристал вводять у вигляді монотерапії суб'єктові, у якого був діагностований або передбачається наявність раку, причому зазначений суб'єкт може являти собою людину, яка (i) є стійкою відносно щонайменше однієї терапії проти раку або (ii) має рецидив після лікування за допомогою щонайменше однієї терапії проти раку, або характеризується i (i), i (ii). У деяких варіантах реалізації суб'єкт є стійким відносно щонайменше двох, щонайменше трьох або щонайменше чотирьох видів терапії проти раку (включаючи, наприклад, стандартні або експериментальні види хіміотерапії). Наприклад, у деяких варіантах реалізації суб'єкт може являти собою людину, яка (i) рефрактерна до терапії з використанням антитіла до CD20, алкілуючого агенту (наприклад, бендамустину), аналогу пурину (наприклад, флударабіну), антрацикліну або будь-якої їх комбінації; (ii) має рецидив після лікування антитілом до CD20, алкілуючим агентом (наприклад, бендамустинном), аналогом пурину (наприклад, флударабіном), антрацикліном або будь-якою їх комбінацією, або характеризується i (i), i (ii).

Суб'єкт, що представляє собою людину, яка є стійкою стосовно щонайменше однієї терапії проти раку, як описано вище, можливо, одержував одну або більшу кількість терапій раніше. У деяких варіантах реалізації такі суб'єкти одержували одну, дві, три або чотири або щонайменше одну, щонайменше дві, щонайменше три, щонайменше чотири або щонайменше п'ять або від однієї до десяти, від однієї до дев'яти, від однієї до восьми, від однієї до семи, від однієї до шести, від однієї до п'яти або від однієї до чотирьох терапій проти раку до початку лікування із застосуванням способів, описаних у даному документі (наприклад, до введення сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу у вигляді монотерапії).

Слід розуміти, що, коли суб'єкт (наприклад, людина) одержує лікування сполукою Формули I або її фармацевтично прийнятною сіллю або співкристалом у вигляді монотерапії, суб'єкт може одержувати одну або більше інших видів терапії, які не є терапією проти раку.

У деяких варіантах реалізації запропонований спосіб лікування супутнього раку захворювання, включаючи, але не обмежуючись ХЛЛ, у суб'єкта (наприклад, людини), у якого був діагностований

рак, наприклад, ХЛЛ, причому зазначений спосіб включає проведення суб'єктові терапії для лікування супутнього захворювання у комбінації зі сполукою Формули I або її фармацевтично прийнятною сіллю або співкристалом або фармацевтичною композицією, що містить їх. У деяких варіантах реалізації зазначене супутнє захворювання вибране із групи, що складається з одного або більше інших видів раку (наприклад, раку молочної залози, голови та шиї, легені, меланоми, неходжкінської Т-клітинної лімфоми, раку передміхурової залози, товстої кишки, тонкого кишечника, гінекологічних та сечовивідних шляхів), артеріальної гіпертензії, гіперліпідемії, ішемічної хвороби серця, захворювань периферичних судин, кардіоміопатії, набутої вади серця, фібриляції передсердь, цереброваскулярного захворювання (наприклад, транзиторної ішемічної атаки, інсульту), хронічної обструктивної хвороби легенів, захворювання суглобів, пептичної виразки, запального захворювання кишечника, психічного захворювання, захворювання щитовидної залози, доброякісної гіперплазії передміхурової залози, цукрового діабету та остеоартриту.

Комбінована терапія

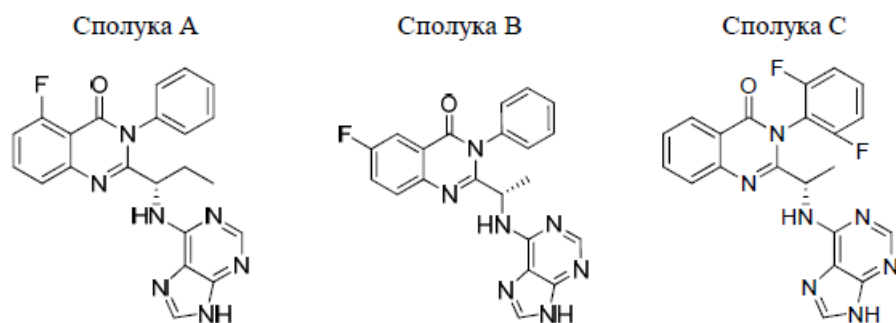
У деяких варіантах реалізації спосіб лікування раку, алергійного розладу, та/або аутоімунного та/або запального захворювання, та/або гострої запальної реакції включає введення суб'єктові, який цього потребує, ефективної кількості сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу спільно із іншим активним агентом, який може бути придатним для лікування раку, алергійного розладу, та/або аутоімунного та/або запального захворювання, та/або гострої запальної реакції. Наприклад, зазначений інший агент може являти собою протизапальний агент. Лікування іншим активним агентом може бути проведене до, одночасно або після лікування сполукою Формули I або її фармацевтично прийнятною сіллю або співкристалом. У деяких варіантах реалізації сполуку Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або співкристал поєднують із іншим активним агентом у одній лікарській формі. У одному з варіантів реалізації даного винаходу запропонований продукт, що містить сполуку Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або співкристал та додатковий терапевтичний агент як комбінований препарат для одночасного, роздільного або послідовного застосування у терапії, наприклад, у способі лікування раку, алергійного розладу, та/або аутоімунного та/або запального захворювання, та/або гострої запальної реакції.

Також у даному описі запропоновані способи лікування, у яких сполуку Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або співкристал вводять суб'єктові (наприклад, людині), у якого було діагностовано або передбачається наявність раку, у комбінації з одним або більше додатковими терапіями, включаючи одну або більше терапій проти раку, описаних вище. Таким чином, у деяких варіантах реалізації спосіб лікування раку у суб'єкта, який цього потребує, (наприклад, людини) включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу або фармацевтичної композиції, що містить їх, разом з однією або більше додатковими терапіями, які можуть бути придатними для лікування раку. Зазначені одна або більше додаткових терапій можуть включати введення одного або більше терапевтичних агентів. Придатні терапевтичні агенти проти раку, які можуть бути застосовані у комбінації зі сполукою Формули I або її фармацевтично прийнятною сіллю або співкристалом, включають, але не обмежуються ними, один або більше агентів, вибраних із групи, що складається з хімотерапевтичних агентів (наприклад, мітоміцину С, карбоплатину, таксолу, цисплатину, паклітакселу, етопозиду, доксорубіцину), радіотерапевтичних протипухлинних агентів, інгібіторів топоізомерази I (наприклад, камптотецину або топотекану), інгібіторів топоізомерази II (наприклад, дауноміцину та етопозиду), алкілюючих агентів (наприклад, циклофосфаміду, мелфалану та BCNU), спрямованих на тубулін агентів (наприклад, таксолу та вінбластину), інгібіторів PI3K (наприклад, наведених нижче сполук A, B та C) інгібіторів лізилоксидази-подібного білка 2 (lysyl oxidase-like 2) та біологічних агентів (наприклад, антитіл, таких як антитіло до CD20, IDEC 8, імунотоксини та цитокіни).

У деяких варіантах реалізації спосіб лікування раку у пацієнта, який цього потребує, (наприклад, людини) включає введення зазначеному суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу, або фармацевтичної композиції, що містить їх, з однією або більше додаткових терапій, вибраних з групи, яка складається з флударабіну, ритуксимабу, обінутумабу, алемтуумабу, циклофосфаміду, хлорамбуцилу, доксорубіцину, доксорубіцину гідрохлориду, вінкристину, вінкристину сульфату, мелфалану, бусульфану, кармустину, преднізону, преднізолону, дексаметазону, метотрексату, цитарабіну, мітоксантрону, мітоксантрону гідрохлориду, бортезомібу, темсіролімусу, карбоплатину, етопозиду, талідоміду, цисплатину, луміліксимабу, агенту проти TRAIL (anti-TRAIL), бевациумабу, галіксимабу, епратумабу, SGN-40, агенту проти CD74 (anti-CD74), офатумабу, ha20, PRO131921, CHIR-12.12, аполіумабу, мілатумабу, бевациумабу, міченого ітрієм-90 ібритумабу, тіуксетану, тозитумабу, йод-131-тозитумабу, іфосфаміду, вакцини GTOP-99, облімерсену, Флавопіридолу, PD0332991, R-росковітину, стирилсульфонів, обатоклаксу, TRAIL, антитіло до TRAIL DR4 та DR5, Еверолімусу, BMS-345541, Куркумину, Вориностату, леналідоміду, Гелданаміцину, перифозину, силденафілу цитрату, CC-5103, симвастатину, енастаурину,

Campath-1H, DT PACE, антинеопластону A10 (antineoplaston A10), антинеопластону AS2-1 (antineoplaston AS2-1), бета-алетину, філграстиму, рекомбінантного інтерферону альфа, доластатину 10, індійського In-111 моноклонального антитіла MN-14, антитимоміцитарного глобуліну, циклоспорину, мікофеноляту мофетилу, терапевтичних алогенних лімфоцитів, такролімусу, тіотепи, паклітакселу, алдеслейкіну, доцетакселу, іфосфаміду, месни, рекомбінантного інтерлейкіну-12, рекомбінантного інтерлейкіну-11, АВТ-263, денілейкіну дифтитоксу, танеспіміцину, еверолімусу, пегфілграстиму, вориностату, альвоцидибу, рекомбінантного ліганду flt3, рекомбінантного людського тромбопоєтину, лімфокінактивованих клітин-кілерів, аміфостину тригідрату, амінокамптотецину, іринотекану гідрохлориду, каспофунгіну ацетату, клофарабіну, епоєтину альфа, неларабіну, пентостатину, сарграмостиму, вінорелбіну дитартрату, пептидної вакцини на основі аналогу WT-1, пептидної вакцини WT1 126-134, фенретиніду, іксабепілоу, оксалиплатину, моноклонального антитіла CD19, моноклонального антитіла CD20, жирні кислоти омега-3, октреотиду ацетату, мотексафіну гадолінію, триоксиду миш'яку, типіфарнібу, отриманого з аутологічної пухлини людини агенту HSPPC-96, велтузумабу, бріостатину 1, пегільованого ліпосомального гідрохлориду, трансплантації стовбурових клітин периферичної крові, аутологічної трансплантації гематопоетичних стовбурових клітин, аутологічної трансплантації кісткового мозку, інфузії стовбурових клітин, абляції кісткового мозку з підтримкою стовбурових клітин, трансплантації оброблених *in vitro* стовбурових клітин периферичної крові, трансплантації пуповинної крові, терапії LET-кобальт-60-гамма-променями низького рівню, блеоміцину, традиційних хірургічних операцій, променевої терапії та немієлоаблативної алогенної трансплантації гематопоетичних стовбурових клітин.

У деяких варіантах реалізації зазначені одна або більше додаткових терапій включають застосування інгібітору фосфатидилінозитол 3-кінази (PI3K), включаючи, наприклад, Сполуки А, В або С або фармацевтично прийнятну сіль таких сполук. Структури Сполук А, В та С представлені нижче.



У деяких варіантах реалізації описаних вище способів, що включають застосування сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу у комбінації з однією або більше додатковими терапіями, зазначені одна або більше додаткових терапій не є терапією із застосуванням Сполук А, Сполук В або Сполук С або фармацевтично прийнятної солі таких сполук. У одному з варіантів реалізації описаних вище способів, що включають застосування сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу у комбінації з однією або більше додатковими терапіями, зазначені одна або більше додаткових терапій не є терапією із застосуванням Сполук А або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу. У іншому варіанті реалізації описаних вище способів, що включають застосування сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу у комбінації з однією або більше додатковими терапіями, зазначені одна або більше додаткових терапій не є терапією із застосуванням Сполук В або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу. У ще одному варіанті реалізації описаних вище способів, що включають застосування сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу у комбінації з однією або більше додатковими терапіями, зазначені одна або більше додаткових терапій не є терапією із застосуванням Сполук С або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу.

У інших варіантах реалізації зазначені один або більше додаткових терапевтичних агентів може являти собою інгібітори лізилоксидази-подібного білка 2 (LOXL2) та речовину, яка зв'язується з LOXL2, у тому числі наприклад, гуманізоване моноклональне антитіло (mAb) з імуноглобуліном ізо типу IgG4, спрямовані проти LOXL2 людини.

Сполука Формули I або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал можуть підходити для застосування як агенти для підвищення хімічної чутливості й, таким чином, можуть підходити для застосування у комбінації з іншими хімотерапевтичними лікарськими засобами, зокрема лікарськими засобами, які індукують апоптоз.

Також у даному описі запропонований спосіб підвищення чутливості ракових клітин до

хіміотерапії, що включає введення суб'єктові (наприклад, людині), що одержує хіміотерапію, хіміотерапевтичного агенту разом зі сполукою Формули I або її фармацевтично прийнятною сіллю або співкристалом, або фармацевтичною композицією, що містить їх, у кількості, достатній для підвищення чутливості ракових клітин до хіміотерапевтичного агенту. Приклади інших хіміотерапевтичних лікарських засобів, які можуть бути застосовані у комбінації з хімічними сполуками, описаними у даному документі, включають інгібітори топоізомерази I (камптотецин або топотекан), інгібітори топоізомерази II (наприклад, дауноміцин та етопозид), алкілюючі агенти (наприклад, циклофосфамід, мелфалан та BCNU), спрямовані на тубулін агенти (наприклад, таксол та вінбластин) та біологічні агенти (наприклад, антитіла, такі як антитіла до CD20, IDEC 8, імунотоксини та цитокіни). У одному з варіантів реалізації способу підвищення чутливості ракових клітин до хіміотерапії хіміотерапевтичний агент не є Сполукою А або її фармацевтично прийнятною сіллю або співкристалом. У іншому варіанті реалізації способу підвищення чутливості ракових клітин до хіміотерапії хіміотерапевтичний агент не є Сполукою В або її фармацевтично прийнятною сіллю або співкристалом. У ще одному варіанті реалізації способу підвищення чутливості ракових клітин до хіміотерапії хіміотерапевтичний агент не є Сполукою С або її фармацевтично прийнятною сіллю або співкристалом.

У деяких варіантах реалізації сполуку Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або співкристал, або фармацевтичну композицію, що містить їх, застосовують у комбінації з Ритуксаном (Rituxan®) (Ритуксимабом) або іншими агентами, які функціонують шляхом селективного виснаження В-клітин CD20 +.

Також у даний опис включений способи лікування раку, алергійного розладу, та/або аутоімунного та/або запального захворювання, та/або гострої запальної реакції, що включає введення суб'єктові, який цього потребує, ефективної кількості сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу, або фармацевтичної композиції, що містить їх, у комбінації із протизапальним агентом. Протизапальні агенти включають, але не обмежуються ними, нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗЗ), неспецифічні та COX-2-специфічні інгібітори ферменту циклооксигенази, сполуки золота, кортикостероїди, метотрексат, антагоністи рецепторів до фактору некрозу пухлини (ФНП), імунодепресанти та метотрексат. Приклади НПЗЗ включають, але не обмежуються ними, ібупрофен, флурбіпрофен, напроксен та напроксен натрію, диклофенак, комбінації диклофенаку натрію та мізопростолу, суліндак, оксапрозин, дифлунізал, піроксикам, індометацин, етодолак, фенпрофену кальцій, кетопрофен, натрію набуметон, сульфасалазин, толметин натрію та гідроксихлорохін. Приклади НПЗЗ також включають COX-2-специфічні інгібітори (тобто сполука, яка інгібує COX-2 з IC₅₀, яка щонайменше у 50 разів нижче IC₅₀ для COX-1), такі як целекоксиб, вальдекоксиб, луміракоксиб, еторикоксиб та/або рофекоксиб.

У іншому варіанті реалізації протизапальний агент являє собою саліцилат. Саліцилати включають, але не обмежуються ними, ацетилсаліцилову кислоту або аспірин, саліцилат натрію, а також холін та саліцилати магнію. Протизапальний агент також може являти собою кортикостероїд. Наприклад, кортикостероїд може бути вибраний з кортизону, дексаметазону, метилпреднізолону, преднізолону, преднізолону натрію фосфату та преднізону. У деяких варіантах реалізації протизапальний терапевтичний агент являє собою сполуку золота, таку як тіомалат золота-натрію або ауранофін. У деяких варіантах реалізації протизапальний агент являє собою інгібітор метаболізму, такий як інгібітор дигідрофолатредуктази, такий як метотрексат або інгібітор дигідрооротатдегідрогенази, такий як лефлуномід.

У деяких варіантах реалізації застосовують комбінації, у яких щонайменше одна протизапальна сполука являє собою моноклональне антитіло проти C5 (таке як екулізумаб або пекселізумаб), антагоніст ФНП, такий як етанерцепт або інфліксимаб, який являє собою моноклональне антитіло до ФНП-альфа.

У деяких варіантах реалізації застосовують комбінації, у яких щонайменше один терапевтичний агент являє собою імуносупресивну сполуку, таку як метотрексат, лефлуномід, циклоспорин, такролімус, азатіоприн або мікофеноляту мофетил.

У даному описі запропоновані також способи лікування, у яких сполуку Формули I або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал вводять суб'єкту (наприклад, людині), у якого діагностовано або підозрюється аутоімунне захворювання, вводять суб'єкту у комбінації з одним або більше протизапальних або імуносупресивних агентів, вибраних з групи, яка складається з ібупрофену, флурбіпрофену, напроксену, напроксену натрію, диклофенаку, диклофенаку натрію, мізопростолу, суліндаку, оксапрозину, дифлунізалу, піроксикаму, індометацину, етодолаку, фенпрофену кальцій, кетопрофену, мелоксикаму натрію, сульфасалазину, толметину натрію, гідроксихлорохіну, целекоксибу, валдекоксибу, луміракоксибу, еторикоксибу, рофекоксибу, ацетилсаліцилової кислоти, саліцилату натрію, холіну саліцилату, магнію саліцилату, кортизону, дексаметазону, метилпреднізолону, преднізолону, преднізолону натрію фосфату, преднізону, золота натрію тіомалату, ауранофіну, метотрексату, дигідрооротату лефлуноміду, лефлуноміду, циклоспорину, такролімусу, азатіоприну, мофетилу мікофеноляту, екулізумабу, пекселізумабу, етанерцепту та інфліксимабу.

Слід розуміти, що можуть застосовуватися будь-які комбінації додаткових терапевтичних агентів, описаних вище, начебто кожна та будь-яка комбінація була окремо зазначена. Наприклад, у деяких варіантах реалізації додаткові терапевтичні агенти включають інгібітор PI3K та інгібітор LOXL2.

Фармацевтичні композиції та введення

Сполуки Формули I або їх фармацевтично прийнятну сіль або співкристал звичайно вводять у вигляді фармацевтичної композиції. Таким чином, у даному описі запропоновані фармацевтичні композиції, які містять як активний інгредієнт одну або більше описаних сполук або їх фармацевтично прийнятних солей, фармацевтично прийнятних співкристалів або фармацевтично прийнятних складних ефірів та один або більше фармацевтично прийнятних носіїв (vehicles), таких як допоміжні речовини, допоміжні середовища (carriers), включаючи інертні тверді розріджувачі та наповнювачі, розріджувачі, включаючи стерильний водний розчин та різні органічні розчинники, підсилювачі проникнення, солюбілізатори та ад'юванти. Фармацевтичні композиції можуть бути введені окремо або у комбінації з іншими терапевтичними агентами. Такі композиції одержують за способом, добре відомим у фармацевтичній галузі (див., наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA 17th Ed. (1985); та Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

Фармацевтичні композиції можна вводити у вигляді однієї або декількох доз будь-яким із прийнятних способів введення агентів, що мають аналогічне застосування, наприклад, як описано у патентах та заявках на патенти, включених за допомогою посилання, включаючи ректальний, букальний, інтраназальний та трансдермальний способи, шляхом внутрішньоартеріальної ін'єкції, внутрішньовенно, внутрішньочеревинно, парентерально, внутрішньом'язово, підшкірно, перорально, місцево, у вигляді інгаляцій або через просочений або покритий пристрій, такий як стент, наприклад, або циліндричний полімер, що вставляється у артерію.

Одним з видів ведення є парентеральний, зокрема шляхом ін'єкції. Форми, у яких сполука Формули I або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал можуть бути включені для введення шляхом ін'єкції, включають водні або масляні суспензії або емульсії, з кунжутним маслом, кукурудзяним маслом, бавовняним маслом або арахісовим маслом, а також еліксирами, манітом, декстрозою або стерильним водним розчином та аналогічними фармацевтичними носіями. Також традиційно для ін'єкцій можуть бути використані водні розчини у сольовому розчині. Також можуть використовуватися етанол, гліцерин, пропіленгліколь, рідкий поліетиленгліколь і таке інше (та їх придатні суміші), похідні циклодекстрину та рослинні олії. Належну текучість можна підтримувати, наприклад, шляхом застосування покриття, такого як лецитин, шляхом підтримки необхідного розміру часток у випадку дисперсії та шляхом застосування поверхнево-активних речовин. Запобігання дії мікроорганізмів може здійснюватися різними антибактеріальними та протигрибковими агентами, наприклад, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбіновою кислотою, тимеросалом та тому подібним.

Стерильні розчини для ін'єкцій готують шляхом введення сполуки згідно із даним описом у необхідній кількості у відповідний розчинник з різними іншими інгредієнтами, перерахованими вище, якщо буде потреба, з наступною стерилізацією за допомогою фільтрування. Як правило, дисперсії одержують шляхом включення різних стерилізованих активних інгредієнтів у стерильний носій, який містить основне дисперсійне середовище та інші необхідні інгредієнти із числа перерахованих вище. У випадку стерильних порошків для одержання стерильних розчинів для ін'єкцій кращими способами одержання є вакуумне сушіння та методи сублімаційного сушіння, які дозволяють одержати порошок активного інгредієнту плюс будь-який додатковий бажаний інгредієнт із попередньо стерильно відфільтрованого розчину. У деяких варіантах реалізації для парентерального введення одержують стерильні розчини для ін'єкцій, що містять терапевтично ефективну кількість, наприклад, від 0,1 до 1000 мг, сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу. Проте, слід розуміти кількість сполуки, що фактично вводиться, звичайно буде визначатися лікарем у світлі відповідних обставин, включаючи стан, що підлягає лікуванню, обраний спосіб введення, сполуку, що фактично вводиться, та її відносну активність, вік, масу та реакцію конкретного суб'єкта, важкість симптомів суб'єкта і таке інше.

Пероральне введення являє собою інший шлях введення сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу. Введення може бути здійснене через капсулу або таблетки з ентросолюбілним покриттям або тому подібне. При готуванні фармацевтичних композицій, які містять сполуку Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або співкристал, активний інгредієнт звичайно розбавляють допоміжною речовиною та/або поміщають у такий носій, який може бути у формі капсули, саше, паперу або іншої ємкості. Коли допоміжна речовина слугує як розріджувач, вона може бути у формі твердого, напівтвердого або рідкого матеріалу (як зазначено вище), який виступає як носій (vehicle), допоміжне середовище (carrier) або середовище для активного інгредієнту. Таким чином, композиції можуть бути представлені у формі таблеток, пігулок, порошків, коржів, саше (sachets), облаток (cachets), еліксирів, суспензій, емульсій, розчинів, сиропів, аерозолів (у вигляді твердої речовини або у рідкому середовищі), мазей, що містять,

наприклад, до 10% по масі активної сполуки, м'яких та твердих желатинових капсул, стерильних розчинів для ін'єкцій та стерильно упакованих порошків.

Деякі приклади придатних допоміжних речовин у складі для перорального введення включають лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбіт, маніт, крохмалі, аравійську камедь (gum acacia), фосфат кальцію, альгірати, трагакант, желатин, силікат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон, целюлозу, стерильну воду, сироп та метилцелюлозу. Зазначені сполуки можуть додатково містити змащувальні агенти, такі як тальк, стеарат магнію та мінеральне масло; змочувальні агенти; емульгуючі та суспендуючі агенти; консерванти, такі як метил- та пропілгідроксibenзоати; підсолоджувачі та ароматизатори.

Фармацевтичні композиції, описані у даному документі, можуть бути приготовлені таким чином, щоб забезпечити швидке, уповільнене або відстрочене вивільнення активного інгредієнту після введення суб'єктові з використанням процедур, відомих у даній галузі. Системи доставки лікарських засобів для перорального введення з контрольованим вивільненням включають осмотичні насосні системи та системи розчинення, що містять покриті полімером резервуари або склади лікарський засіб - полімерна матриця. Приклади систем з контрольованим вивільненням наведені у патентах США № 3,845,770; 4,326,525; 4,902,514 та 5,616,345. У іншій сполуці для застосування у способах згідно із даним описом використовуються пристрої трансдермальної доставки (пластири). Такі трансдермальні пластири можуть бути застосовані для забезпечення безперервної або періодичної інфузії сполук згідно із даним описом у контрольованих кількостях. Конструкція та застосування трансдермальних пластрів для доставки фармацевтичних агентів добре відомі у даній галузі техніки. Див., наприклад, патенти США № 5,023,252, 4,992,445 і 5,001,139. Такі пластири можуть бути виконані для доставки фармацевтичних агентів безперервним, періодичним чином або на вимогу.

У деяких варіантах реалізації композиції, описані у даному документі, приготовлені у вигляді одиначної лікарської форми. Термін «одиначні лікарські форми» належить до фізично дискретних одиниць, що придатні як одиначні дози для людей та інших ссавців, причому кожна одиниця містить задану кількість активного матеріалу, розраховану для одержання необхідного терапевтичного ефекту, у комбінації з придатною фармацевтичною допоміжною речовиною (наприклад, таблетки, капсули, ампули). Сполуки згідно із даним описом вводять у фармацевтично ефективній кількості. У деяких варіантах реалізації для перорального введення кожна дозувальна одиниця містить від приблизно 1 мг до приблизно 5000 мг, від приблизно 1 мг до приблизно 4000 мг, від приблизно 1 мг до приблизно 3000 мг, від приблизно 1 мг до приблизно 2000 мг, від приблизно 2 мг до приблизно 2000 мг, від приблизно 1 мг до приблизно 2000 мг, від приблизно 10 мг до приблизно 2000 мг, від приблизно 1 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 2 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 5 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 10 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 25 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 50 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 75 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 100 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 125 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 150 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 175 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 200 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 225 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 250 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 300 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 350 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 400 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 450 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 500 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 550 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 600 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 650 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 700 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 750 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 800 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 850 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 900 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 950 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 1 мг до приблизно 750 мг, від приблизно 2 мг до приблизно 750 мг, від приблизно 5 мг до приблизно 750 мг, від приблизно 10 мг до приблизно 750 мг, від приблизно 25 мг до приблизно 750 мг, від приблизно 50 мг до приблизно 750 мг, від приблизно 75 мг до приблизно 750 мг, від приблизно 100 мг до приблизно 750 мг, від приблизно 125 мг до приблизно 750 мг, від приблизно 150 мг до приблизно 750 мг, від приблизно 175 мг до приблизно 750 мг, від приблизно 200 мг до приблизно 750 мг, від приблизно 225 мг до приблизно 750 мг, від приблизно 250 мг до приблизно 750 мг, від приблизно 300 мг до приблизно 750 мг, від приблизно 350 мг до приблизно 750 мг, від приблизно 400 мг до приблизно 750 мг, від приблизно 450 мг до приблизно 750 мг, від приблизно 500 мг до приблизно 750 мг, від приблизно 550 мг до приблизно 750 мг, від приблизно 600 мг до приблизно 750 мг, від приблизно 650 мг до приблизно 750 мг, від приблизно 700 мг до приблизно 750 мг, від приблизно 750 мг до приблизно 750 мг, від приблизно 1 мг до приблизно 500 мг, від приблизно 2 мг до приблизно 500 мг, від приблизно 5 мг до приблизно 500 мг, від приблизно 10 мг до приблизно 500 мг, від приблизно 25 мг до приблизно 500 мг, від приблизно 50 мг до приблизно 500 мг, від приблизно 75 мг до приблизно 500 мг, від приблизно 100 мг до приблизно 500 мг, від приблизно 125 мг до приблизно 500 мг, від приблизно 150 мг до приблизно 500 мг, від приблизно 175 мг до приблизно 500 мг, від приблизно 200 мг до приблизно 500 мг, від приблизно 225 мг до приблизно 500 мг, від приблизно 250 мг до приблизно 500 мг, від приблизно 300 мг до приблизно 500 мг, від приблизно 350 мг до приблизно 500 мг, від приблизно 400 мг до приблизно 500 мг, від приблизно 450 мг до приблизно 500 мг, від приблизно 500 мг до приблизно 500 мг.

[illegible]

Дози для перорального введення, описаного вище, можуть бути введені один раз на добу (QD) або два рази на добу (BID). У деяких варіантах реалізації сполука Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або співкристал, або фармацевтичну композицію, що містить їх, водять перорально у одиничній дозі приблизно 1 мг один раз на добу, приблизно 2 мг один раз на добу, приблизно 5 мг один раз на добу, приблизно 10 мг один раз на добу, приблизно 15 мг один раз на добу, приблизно 20 мг один раз на добу, приблизно 25 мг один раз на добу, приблизно 30 мг один раз на добу, приблизно 35 мг один раз на добу, приблизно 40 мг один раз на добу, приблизно 45 мг один раз на добу, приблизно 50 мг один раз на добу, приблизно 75 мг один раз на добу, приблизно 100 мг один

раз на добу, приблизно 125 мг один раз на добу, приблизно 150 мг один раз на добу, приблизно 175 мг один раз на добу, приблизно 200 мг один раз на добу, приблизно 225 мг один раз на добу, приблизно 250 мг один раз на добу, приблизно 300 мг один раз на добу, приблизно 350 мг один раз на добу, приблизно 400 мг один раз на добу, приблизно 450 мг один раз на добу, приблизно 500 мг один раз на добу, приблизно 550 мг один раз на добу, приблизно 600 мг один раз на добу, приблизно 650 мг один раз на добу, приблизно 700 мг один раз на добу, приблизно 750 мг один раз на добу, приблизно 800 мг один раз на добу, приблизно 850 мг один раз на добу, приблизно 900 мг один раз на добу, приблизно 950 мг один раз на добу або приблизно 1000 мг один раз на добу. У деяких варіантах реалізації сполука Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або співкристал, або фармацевтичну композицію, що містить їх, вводять перорально у одиничній дозі приблизно 1 мг два рази на добу, приблизно 2 мг два рази на добу, приблизно 5 мг два рази на добу, приблизно 10 мг два рази на добу, приблизно 15 мг два рази на добу, приблизно 20 мг два рази на добу, приблизно 25 мг два рази на добу, приблизно 30 мг два рази на добу, приблизно 35 мг два рази на добу, приблизно 40 мг два рази на добу, приблизно 45 мг два рази на добу, приблизно 50 мг два рази на добу, приблизно 75 мг два рази на добу, приблизно 100 мг два рази на добу, приблизно 125 мг два рази на добу, приблизно 150 мг два рази на добу, приблизно 175 мг два рази на добу, приблизно 200 мг два рази на добу, приблизно 225 мг два рази на добу, приблизно 250 мг два рази на добу, приблизно 300 мг два рази на добу, приблизно 350 мг два рази на добу, приблизно 400 мг два рази на добу, приблизно 450 мг два рази на добу, приблизно 500 мг два рази на добу, приблизно 550 мг два рази на добу, приблизно 600 мг два рази на добу, приблизно 650 мг два рази на добу, приблизно 700 мг два рази на добу, приблизно 750 мг два рази на добу, приблизно 800 мг два рази на добу, приблизно 850 мг два рази на добу, приблизно 900 мг два рази на добу, приблизно 950 мг два рази на добу або приблизно 1000 мг два рази на добу.

У деяких варіантах реалізації для парентерального введення кожна дозувальна одиниця містить від 0,1 мг до 1 г, від 0,1 мг до 700 мг або від 0,1 мг до 100 мг сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу.

Проте, для будь-якої з дозувальних одиниць, описаних у даному документі, зрозуміло, що кількість сполуки, що фактично вводиться, звичайно буде визначатися лікарем у світлі відповідних обставин, включаючи стан, що підлягає лікуванню, обраний спосіб введення, конкретну сполуку, що вводиться, та її відносну активність, вік, масу та відповідь окремого суб'єкта, важкість симптомів суб'єкта й таке інше.

Для одержання твердих композицій, таких як таблетки, основний активний інгредієнт змішують із фармацевтичною допоміжною речовиною з одержанням твердої попередньо приготовленої композиції, що містить гомогенну суміш сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або співкристал. Коли говорять, що ці попередньо приготовлені композиції є гомогенними, мають на увазі, що активний інгредієнт рівномірно розподілений у композиції таким чином, що зазначена композиція може бути легко розділена на рівні ефективні одиничні лікарські форми, такі як таблетки, пігулки та капсули.

Таблетки або пігулки, описані у даному документі, можуть бути покриті або іншим способом приготовлені з одержанням лікарської форми, що забезпечує перевагу пролонгованої дії або із забезпеченням захисту від кислого середовища шлунку. Наприклад, таблетка або пігулка може містити внутрішній дозований компонент та зовнішній дозований компонент, причому останній у зазначеній формі може бути нанесений на перший. Зазначені два компонент можуть бути розділені ентросолюбільним шаром, який слугує для протистояння розкладанню у шлунку та дозволяє внутрішньому компоненту пройти у вихідному вигляді у дванадцятипалу кишку або забезпечує відстрочку вивільнення внутрішнього компоненту. Для таких ентросолюбільних шарів або покриттів можуть використовуватися різні матеріали, включаючи ряд полімерних кислот та суміші полімерних кислот з такими матеріалами, як шелак, цетиловий спирт та ацетат целюлози.

Композиції для інгаляції або інсуфляції можуть включати розчини та суспензії у фармацевтично прийнятних водних або органічних розчинниках або їх сумішах та порошках. Рідкі або тверді композиції, що містять сполуку Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або співкристал, можуть містити придатні фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, описані раніше. Переважно композиції вводять пероральним або назальним шляхом через вдихання з одержанням місцевого або системного ефекту. Композиції у переважно фармацевтично прийнятних розчинниках можуть бути розпилені з використанням інертних газів. Розпилювані через небулайзер розчини можна вдихати безпосередньо з пристрою для розпилення, або зазначений пристрій для розпилення може бути приєднаний до маски для інгаляції або дихального обладнання з перемежованим позитивним тиском. Розчин, суспензія або порошкова композиція можуть бути введені, переважно перорально або назально, з пристроїв, які доставляють сполуку відповідним чином.

Режим дозування

У запропонованих у даному описі способах сполуку Формули I, або її фармацевтично прийнятну сіль або співкристал, фармацевтичну композицію, що містить їх, вводять у терапевтично

ефективній кількості для досягнення необхідної мети. Визначення терапевтично ефективної кількості знаходиться у компетенції фахівця у даній галузі техніки, особливо у світлі докладного опису, представленого у даному документі. У деяких варіантах реалізації (способах лікування раку) терапевтично ефективна кількість сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал можуть (i) зменшувати число ракових клітин; (ii) зменшувати розмір пухлини; (iii) пригнічувати, затримувати, уповільнювати певною мірою та переважно зупиняти інфільтрацію ракових клітин у периферичні органи; (iv) пригнічувати (наприклад, уповільнювати певною мірою та переважно зупиняти) метастази пухлини; (v) пригнічувати ріст пухлини; (vi) затримувати виникнення та/або повторне виникнення пухлини; та/або (vii) полегшувати певною мірою один або більше симптомів, асоційованих з раком. У різних варіантах реалізації зазначена кількість є достатньою для полегшення, пом'якшення, зменшення та/або затримки одного або більше симптомів раку.

Терапевтично ефективна кількість може змінюватися залежно від суб'єкта та захворювання або стану, що підлягає лікуванню, маси та віку суб'єкта, важкості захворювання або стану та способу введення, які можуть бути легко визначені деяким або середнім фахівцем у даній галузі техніки.

Режим дозування сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу у способах, запропонованих у даному описі, може варіюватися, наприклад, залежно від показання, способу введення та важкості стану. Залежно від способу введення придатна доза може бути розрахована залежно від маси тіла, площі поверхні тіла та розміру органу. Кінцевий режим введення визначається лікарем з урахуванням належної медичної практики, беручи до уваги різні фактори, які модифікують дію лікарських засобів, наприклад, специфічну активність сполуки, вид та важкість хворобливого стану, здатність суб'єкта відповідати на лікування, вік, стан, масу тіла, стать та дієту суб'єкта, а також тяжкість будь-якої інфекції. Додаткові фактори, які можуть бути прийняті до уваги, включають час та частоту введення, комбінації лікарських засобів, чутливість реакції та переносимість/відповідь на терапію. Подальше уточнення доз, що придатні для лікування, включаючи будь-які сполуки, згадані у даному описі, проводиться рутинним чином фахівцем – практиком без зайвих експериментів, особливо у світлі розкритої інформації про дози та дослідження, а також фармакокінетичних даних, спостережуваних для людей у клінічних випробуваннях. Придатні дози можуть бути встановлені шляхом застосування певних досліджень для визначення концентрації агенту у біологічній рідині організму або іншому зразку спільно з даними доза-відповідь.

Вибрані склад та спосіб введення можуть бути пристосовані для окремого суб'єкта, природи стану, що підлягає лікуванню у зазначеного суб'єкта, та в цілому рішення лікаря. Наприклад, терапевтичний індекс сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу може бути збільшений шляхом модифікації або дериватизації сполуки для націленої доставки у ракові клітини, що експресують маркер, який ідентифікує зазначені клітини як такі. Наприклад, сполуки можуть бути пов'язані з антитілом, яке розпізнає маркер, який є селективним або специфічним для ракових клітин, таким чином, що сполуки поміщають близько до зазначених клітин для проявлення їх ефектів локально, як описано раніше. Див., наприклад, Pietersz et al., *Immunol. Rev.*, 129:57 (1992); Trail et al., *Science*, 261:212 (1993); i Rowlinson-Busza et al., *Curr. Opin. Oncol.*, 4:1142 (1992).

Терапевтично ефективна кількість сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу може бути презентована у одній дозі або декількох дозах для досягнення необхідного кінцевого результату лікування. У контексті даного опису термін «доза» належить до загальної кількості активного інгредієнту (наприклад, сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу), яку суб'єкт (наприклад, людина) приймає кожного разу. Доза, що вводиться, наприклад, для перорального введення, описаного вище, може бути введена один раз на добу (QD), два рази на добу (BID), три рази на добу, чотири рази на добу або більше чотирьох разів на добу. У деяких варіантах реалізації дозу сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу вводять один раз на добу. У деяких варіантах реалізації дозу сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу вводять два рази на добу.

У деяких варіантах реалізації ілюстративні дози сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристал для суб'єкта, що представляє собою людину, можуть становити від приблизно 1 мг до приблизно 5000 мг, від приблизно 1 мг до приблизно 4000 мг, від приблизно 1 мг до приблизно 3000 мг, від приблизно 1 мг до приблизно 2000 мг, від приблизно 2 мг до приблизно 2000 мг, від приблизно 5 мг до приблизно 2000 мг, від приблизно 10 мг до приблизно 2000 мг, від приблизно 1 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 2 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 5 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 10 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 25 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 50 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 75 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 100 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 125 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 150 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 175 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 200 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 225 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 250 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 300 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 350 мг до

[illegible]

приблизно 50 мг до приблизно 125 мг, від приблизно 75 мг до приблизно 125 мг, від приблизно 100 мг до приблизно 125 мг, від приблизно 1 мг до приблизно 100 мг, від приблизно 2 мг до приблизно 100 мг, від приблизно 5 мг до приблизно 100 мг, від приблизно 10 мг до приблизно 100 мг, від приблизно 25 мг до приблизно 100 мг, від приблизно 50 мг до приблизно 100 мг або приблизно 75 мг до приблизно 100 мг.

У деяких варіантах реалізації ілюстративні дози сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу для суб'єкта, що представляє собою людину, можуть становити приблизно 1 мг, приблизно 2 мг, приблизно 5 мг, приблизно 10 мг, приблизно 15 мг, приблизно 20 мг, приблизно 25 мг, приблизно 30 мг, приблизно 35 мг, приблизно 40 мг, приблизно 45 мг, приблизно 50 мг, приблизно 75 мг, приблизно 100 мг, приблизно 125 мг, приблизно 150 мг, приблизно 175 мг, приблизно 200 мг, приблизно 225 мг, приблизно 250 мг, приблизно 300 мг, приблизно 350 мг, приблизно 400 мг, приблизно 450 мг, приблизно 500 мг, приблизно 550 мг, приблизно 600 мг, приблизно 650 мг, приблизно 700 мг, приблизно 750 мг, приблизно 800 мг, приблизно 850 мг, приблизно 900 мг, приблизно 950 мг, приблизно 1000 мг, приблизно 1200 мг, приблизно 1400 мг, приблизно 1600 мг, приблизно 1800 мг, приблизно 2000 мг, приблизно 2200 мг, приблизно 2400 мг, приблизно 2600 мг, приблизно 2800 мг, приблизно 3000 мг, приблизно 3200 мг, приблизно 3400 мг, приблизно 3600 мг, приблизно 3800 мг, приблизно 4000 мг, приблизно 4200 мг, приблизно 4400 мг, приблизно 4600 мг, приблизно 4800 мг або приблизно 5000 мг.

У інших варіантах реалізації запропоновані способи включають продовження лікування суб'єкта (наприклад, людини) шляхом введення доз сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу, при яких досягається клінічна ефективність або ступінчасте зменшення доз до рівня, при якому може підтримуватися ефективність. У деяких варіантах реалізації запропоновані способи включають введення суб'єктові (наприклад, людині) вихідної добової дози сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу від 100 мг до 1000 мг та введення наступних добових доз сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу протягом щонайменше 6 діб, причому кожен наступну дозу збільшують на 50-400 мг. Таким чином, слід розуміти, що доза сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу може бути збільшена шляхом ступінчастого підвищення до досягнення клінічної ефективності. Для підвищення дози можуть використовуватися збільшення, що становлять приблизно 25 мг, приблизно 50 мг, приблизно 100 мг, або приблизно 125 мг, або приблизно 150 мг, або приблизно 200 мг, або приблизно 250 мг, або приблизно 300 мг. Дозу можна підвищувати щодоби, раз на дві доби, два, три, чотири, п'ять або шість разів на тиждень або один раз на тиждень.

Частота дозування буде залежати від фармакокінетичних параметрів сполуки, що вводиться, способу введення та конкретного захворювання, що підлягає лікуванню. Доза та частота дозування також можуть залежати від даних по фармакокінетиці та фармакодинаміці, а також від даних по токсичності та терапевтичній ефективності. Наприклад, інформація з фармакокінетики та фармакодинаміки сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу може бути зібрана у ході доклінічних досліджень *in vitro* та *in vivo*, а після цього підтверджена на людях у ході курсу клінічних досліджень. Таким чином, для сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу, застосовуваних у способах, запропонованих у даному описі, терапевтично ефективна доза може бути спочатку оцінена за результатами біохімічних досліджень та/або досліджень на клітинах. Далі доза може бути визначена на тваринних моделях для досягнення необхідного діапазону концентрацій у кровотоку, при яких модулюється експресія або активність Syk. При проведенні досліджень на людях буде отримана наступна інформація щодо придатних рівнів доз та тривалості лікування різних захворювань та станів.

Токсичність та терапевтична ефективність сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу можуть бути визначені за допомогою стандартних фармацевтичних процедур на культурах клітин або експериментальних тварин, наприклад, для визначення LD₅₀ (дози, летальної для 50 % популяції) та ED₅₀ (дози, терапевтично ефективної для 50 % популяції). Співвідношення доз, що забезпечують токсичний та терапевтичний ефекти, називається терапевтичним індексом, який, як правило, виражають у вигляді співвідношення LD₅₀/ED₅₀. Сполуки з високими терапевтичними індексами, тобто токсична доза значно вище ефективної, є кращими. Дані, отримані з таких досліджень на культурах клітин та додаткових досліджень у моделях на тваринах, можуть бути використані для визначення діапазону доз для застосування у людини. Дози таких сполук переважно знаходяться у межах діапазону концентрацій у кровотоці, включаючи ED₅₀ з невеликою токсичністю або відсутністю токсичності.

Введення сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу можна робити після їжі. Термін «після їжі» або його варіанти належить до споживання або приймання їжі, у твердій або рідкій формах, або калорій, у придатній формі, до або під час введення сполук або фармацевтичних композицій, що містять їх. Наприклад, сполука Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу можуть бути введені суб'єктові (наприклад, людині) протягом хвилин або годин після приймання калорій (наприклад, їжі). У деяких варіантах реалізації сполука

Формули I або її фармацевтично прийнятна сіль або співкристал можуть бути введені суб'єктові (наприклад, людині) протягом 5-10 хвилин, приблизно 30 хвилин або приблизно 60 хвилин після споживання калорій.

Вироби та набори

Композиції (включаючи, наприклад, склади та одиничні дози), що містять сполуку Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або співкристал, можуть бути отримані, поміщені у відповідну ємкість та промарковані для лікування зазначеного стану. Відповідно, також запропонований виріб, такий як ємкість, що містить одиничну лікарську форму сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або співкристал та етикетку, що містить інструкції із застосування сполук. У деяких варіантах реалізації зазначений виріб являє собою ємкість, що містить одиничну лікарську форму сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу та щонайменше один фармацевтично прийнятний носій. Зазначений виріб може являти собою пляшку, флакон, ампулу, аплікатор одноразового застосування або тому подібне, що містить фармацевтичну композицію, запропоновану у даному описі. Зазначена ємкість може бути виготовлена з безлічі матеріалів, таких як скло або пластик та у одному аспекті також містить етикетку на ємкості або асоційовану з ємкістю, на якій зазначені напрямки для застосування для лікування раку або запального стану. Слід розуміти, що активний інгредієнт може бути упакований у будь-який матеріал, здатний поліпшувати хімічну та фізичну стабільність, такий як пакет з алюмінієвої фольги. У деяких варіантах реалізації захворювання або стани, зазначені на етикетці, можуть включати, наприклад, лікування раку.

Будь-яка фармацевтична композиція, запропонована у даному описі, може бути застосована у виробі, як яби для кожної та будь-якої композиції було конкретне та індивідуально зазначене її призначення для застосування у виробі.

Також запропоновані набори, що містять фармацевтичну композицію, що містить сполуку Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або співкристал. Наприклад, набір може містити одиничні лікарські форми сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або співкристал та листок-вкладиш, що містить інструкції із застосування композиції для лікування медичного стану. У деяких варіантах реалізації набір містить одиничну лікарську форму сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі або співкристалу та щонайменше один фармацевтично прийнятний носій. Інструкції для застосування набору можуть бути призначені для лікування раку, включаючи, наприклад, гематологічне злоякісне новоутворення. У деяких варіантах реалізації інструкції призначені для застосування фармацевтичної композиції для лікування раку, такого як лейкоз або лімфома, включаючи рецидив та рефрактерний лейкоз або лімфому. У деяких варіантах реалізації інструкції для застосування набору можуть бути призначені для лікування гематологічного раку, вибраного із групи, що складається із дрібноклітинної лімфоцитарної лімфоми, неходжкінської лімфоми, індолентної неходжкінської лімфоми, рефрактерної індолентної неходжкінської лімфоми, лімфоми із клітин мантийної зони, фолікулярної лімфоми, лімфоплазмоцитарної лімфоми, лімфоми із клітин маргінальної зони, імунобластної великоклітинної лімфоми, лімфобластної лімфоми, В-клітинної лімфоми із клітин маргінальної зони селезінки (+/- ворсинчасті лімфоцити), вузлової лімфоми з клітин маргінальної зони (+/- моноцитодіні В-клітини), екстранодальної лімфоми з В-клітин маргінальної зони типу лімфоїдної тканини, пов'язаного зі слизовою оболонкою, шкірної Т-клітинної лімфоми, екстранодальної Т-клітинної лімфоми, анапластичної великоклітинної лімфоми, ангіоімунобластної Т-клітинної лімфоми, грибоподібного мікозу, В-клітинної лімфоми, дифузійної великоклітинної В-клітинної лімфоми, великоклітинної В-клітинної лімфоми середостіння, внутрішньосудинної великоклітинної В-клітинної лімфоми, первинної випітної лімфоми, дрібноклітинної лімфоми з нерозщепленими ядрами, лімфоми Беркітта, множинної мієломи, плазмацитоми, гострого лімфоцитарного лейкозу, Т-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, В-клітинного пролімфоцитарного лейкозу, гострого мієлоїдного лейкозу, хронічного лімфоцитарного лейкозу, ювенільного мієломоноцитарного лейкозу, мінімальної залишкової хвороби, волосяноклітинного лейкозу, первинного мієлофіброзу, вторинного мієлофіброзу, хронічного мієлоїдного лейкозу, мієлодиспластичного синдрому, мієлопроліферативного захворювання та макроглобулінемії Вальденстрема. У одному з варіантів реалізації інструкції для застосування набору можуть бути призначені для лікування хронічного лімфоцитарного лейкозу або неходжкінської лімфоми. У одному з варіантів реалізації, NHL являє собою дифузійну великоклітинну В-клітинну лімфому, лімфому із клітин мантийної зони, фолікулярну лімфому, дрібноклітинну лімфоцитарну лімфому, лімфоплазмоцитарну лімфому та лімфому із клітин маргінальної зони. У одному з варіантів реалізації гематологічне злоякісне новоутворення являє собою індолентну неходжкінську лімфому. У деяких варіантах реалізації захворювання або стани, зазначені на етикетці, можуть включати, наприклад, лікування раку.

У деяких випадках інструкції призначені для застосування фармацевтичної композиції для лікування солідної пухлини, де зазначена солідна пухлина має походження з раку, вибраного з групи, яка складається з раку підшлункової залози, раку сечостатевої системи, раку сечового

міхура, колоректального раку, раку товстої кишки, раку молочної залози, раку передміхурової залози, раку нирки, гепатоцелюлярного раку, раку щитовидної залози, раку жовчного міхура, раку легені (наприклад, недрібноклітинного раку легені, дрібноклітинного раку легені), раку яєчника, раку шийки матки, раку шлунково-кишкового тракту, рака ендометрію, раку стравоходу, раку голови та шиї, меланому, нейроендокринного раку, раку ЦНС, пухлини головного мозку (наприклад, гліоми, анапластичної олігодендрогліоми, мультиформної гліобластоми дорослих та анапластичної астроцитом дорослих), раку кістки, саркоми м'яких тканин, ретинобластом, нейробластом, перитонеальних випотів, злоякісних плевральних випотів, мезотеліом, пухлин Вільмса, трофобластних новоутворень, гемангіоперицитом, сарком Капоши, міксоїдної карциноми, круглоклітинної карциноми, плоскоклітинних карцином, плоскоклітинних карцином стравоходу, карцином порожнини рота, раку кори надниркових залоз, пухлин, що продукують адренокортикотропний гормон.

У деяких випадках інструкції спрямовані на застосування фармацевтичної композиції для лікування алергійного розладу, та/або аутоімунного та/або запального захворювання, та/або гострої запальної реакції. У деяких варіантах реалізації інструкції спрямовані на застосування фармацевтичної композиції для лікування аутоімунного захворювання. У деяких варіантах реалізації інструкції спрямовані на застосування фармацевтичної композиції для лікування аутоімунного захворювання, вибраного із групи, що складається із системного червоного вовчаку, міастенії гравіс, ревматоїдного артриту, гострого розсіяного енцефаломієліту, ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури, розсіяного склерозу, синдрому Шегрена, псоріазу, аутоімунної гемолітичної анемії, астми, виразкового коліту, хвороби Крона, синдрому подразненого кишечника та хронічної обструктивної хвороби легенів. У деяких варіантах реалізації аутоімунне захворювання вибране із групи, що складається з астми, ревматоїдного артриту, розсіяного склерозу, хронічної обструктивної хвороби легенів та системного червоного вовчаку.

Будь-яка фармацевтична композиція, запропонована у даному описі, може бути використана у наборах, як яби для кожної та будь-якої композиції було конкретно та індивідуально зазначене її призначення для застосування у наборі.

Синтез

Сполуки згідно із даним описом можуть бути отримані із застосуванням способів, розкритих у даному описі та їх рутинних модифікацій, які будуть очевидні з урахуванням даного опису та способів, добре відомих у даній галузі техніки. Звичайні та добре відомі способи синтезу можуть бути використані на додаток до того, що запропоноване у даному описі. Синтез типових сполук Формули I або їх фармацевтично прийнятної сіль або співкристалу може бути здійснений як описано у наступних прикладах. При наявності реактиви можуть бути придбані, наприклад, у Sigma Aldrich або у інших постачальників хімічних реактивів.

Загальні методики синтезу

Типові варіанти реалізації сполук відповідно до даного опису можуть бути синтезовані з використанням загальних схем реакцій, описаних нижче. Буде очевидно, з урахуванням опису, наведеного у даному документі, що зазначені загальні схеми можуть бути змінені шляхом заміни вихідних матеріалів іншими матеріалами, що мають подібні структури, для одержання продуктів, які, відповідно, будуть відрізнятися. Описи синтезу наведені для надання численних прикладів того, як можуть змінюватися вихідні матеріали для забезпечення відповідних продуктів. Для необхідного продукту, для якого визначені заміщуючі групи, необхідні вихідні матеріали, як правило, можуть бути визначені шляхом підбору. Вихідні матеріали, як правило, одержують із комерційних джерел або синтезують із використанням опублікованих способів. Для синтезу сполук, які є варіантами реалізації даного опису, відбір структури сполуки, яку необхідно синтезувати, забезпечить вид кожної заміщуючої групи. Виходячи з виду кінцевого продукту, як правило, у результаті простого відбору з урахуванням наведених у даному описі прикладів буде очевидний вид необхідних вихідних матеріалів.

Параметри реакцій синтезу

Сполуки згідно із даним винаходом можуть бути отримані з легко доступних вихідних матеріалів з використанням, наприклад, наступних загальних способів та методик. Слід розуміти, що коли наведені типові або кращі умови проведення процесу (тобто температури реакції, час, мольні співвідношення реагентів, розчинники, тиски і т.д.) можуть також бути використані і інші умови проведення процесу, якщо не зазначене інше. Оптимальні умови реакції можуть змінюватися залежно від конкретних використовуваних реагентів або розчинників, але такі умови можуть бути визначені фахівцем у даній галузі техніки за допомогою стандартних процедур оптимізації.

Крім того, як буде очевидно фахівцям у даній галузі, для запобігання небажаних реакцій для деяких функціональних груп можуть бути необхідні звичайно використовувані захисні групи. Придатні захисні групи для різних функціональних груп, а також придатні умови забезпечення захисту та зняття захисту з конкретних функціональних груп добре відомі у даній галузі техніки. Наприклад, численні захисні групи описані у джерелі T. W. Greene and G. M. Wuts (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, Wiley, New York та посиланнях, наведених у зазначеному

джерелі.

Крім того, сполуки згідно із даним описом можуть містити хіральний центр. Відповідно за необхідності такі сполуки можуть бути отримані або виділені у вигляді чистих стереоізомерів, тобто окремих енантіомерів або у вигляді стереоізомерно збагачених сумішей. Усі такі стереоізомери (і збагачені суміші) включені у обсяг даного опису, якщо не зазначене інше. Чисті стереоізомери (або збагачені суміші) можуть бути отримані з використанням, наприклад, оптично активних вихідних матеріалів або стереоселективних реагентів, добре відомих у даній галузі техніки. Альтернативно, рацемічні суміші таких сполук можуть бути розділені із застосуванням, наприклад, хіральної колонкової хроматографії, хіральних розділюючих агентів та тому подібного.

Вихідні матеріали для наступних реакцій, як правило, являють собою відомі сполуки, або вони можуть бути отримані за допомогою відомих методик або їх очевидних модифікацій. Наприклад, багато вихідних матеріалів доступні у комерційних постачальників, таких як Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, США). Інші матеріали можуть бути отримані за допомогою методик або їх очевидних модифікацій, описаних у стандартних джерелах, таких як Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 та доповнення до них (Elsevier Science Publishers, 1989) Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 5th Edition, 2001) та Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

Терміни «розчинник», «інертний органічний розчинник» або «інертний розчинник» відносяться до розчиннику, інертного в умовах проведення реакції, описаних у зв'язку з нею (включаючи, наприклад, бензол, толуол, ацетонітрил, тетрагідрофуран (ТГФ), диметилформамід (ДМФА), хлороформ, метиленхлорид (або дихлорметан), діетиловий ефір, метанол, піридин і таке інше). Якщо не зазначене інше, розчинники, застосовувані у реакціях згідно із даним описом, являють собою інертні органічні розчинники, та зазначені реакції проводять у атмосфері інертного газу, переважно азоту.

Термін «достатня кількість» означає додавання кількості, достатньої для досягнення заявленої функції, наприклад, для доведення об'єму розчину до необхідного значення (тобто 100 %).

Наступні приклади наведені для демонстрації кращих варіантів реалізації даного опису. Фахівцям у даній галузі техніки очевидно, що методики, описані у наступних прикладах, відображають методики, розкриті автором даного винаходу, для належного здійснення даного винаходу на практиці й, таким чином, їх можна вважати складовими кращі варіанти здійснення винаходу на практиці. Однак фахівцям у даній галузі техніки у світлі даного опису очевидно, що без відхилення від обсягу та сутності даного опису може бути зроблена велика кількість змін конкретних розкритих варіантів реалізації, та однаково будуть отримані подібні або аналогічні результати.

Список скорочень та аббревіатур

Скорочення	Значення
°C	Градуси Цельсія
анал.	Аналітичний
АТФ	Аденозин-5'-трифосфат
АТХ II	Токсин Anemonia sulcata
AcOH	Оцтова кислота
ACN	Ацетонітрил
CAN	Церію-амонію нітрат
CDI	1,1'-карбонілдіімідазол
CHO	Яєчник китайського хом'ячку
конц.	Концентрований
d	Дублет
DABCO	1,4-Діазабіцикло[2.2.2]октан
DAST	(діетиламіно)сірки трифторид
dd	Дублет дублетів
DCE	1,2-дихлоретан
ДХМ	Дихлорметан
DEAD	Діетилазодикарбоксилат
DIPEA	N,N-діізопропілетиламін
DMAP	4-диметиламінопіридин
ДМЕ	1,2-диметоксіетан
ДМФА	Диметилформамід
ДМСО	Диметилсульфоксид
dppf	1,1'-Біс(дифенілфосфіно)фероцен
EA	Етиловий спирт

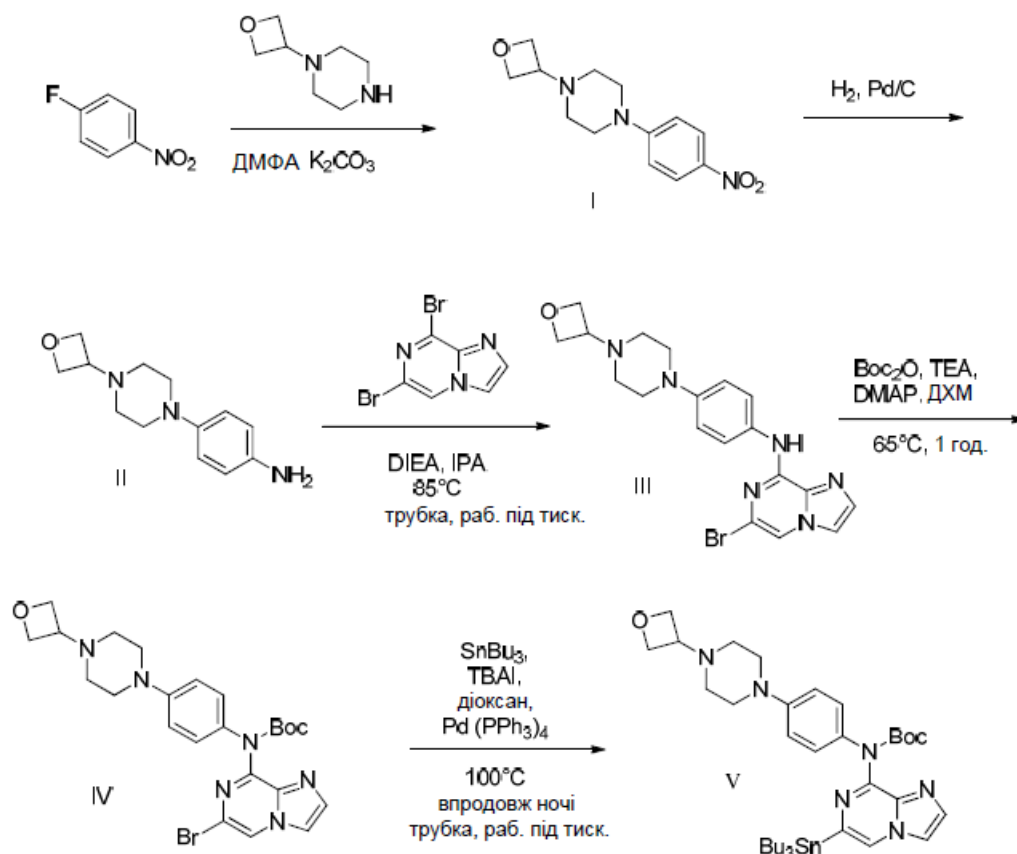
Скорочення	Значення
ECF	Позаклітинна рідина
ЕДТА	Етилендіамінтетраоцтова кислота
EGTA	Етиленглікольтетраоцтова кислота
еквів./екв.	Еквіваленти
IEP	Іонізація електророзпиленням
Ac	Ацетат
Et	Етил
EtOAc	Етилацетат
г	грами
HEPES	(4-(2-Гідроксіетил)-1-піперазинетансульфонова кислота)
HATU	2-(7-Аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат
hERG	Ген людини human ether-à-go-go Related Gene
HMDS	Гексаметилдисилазан (азид)
ВЕРХ	Високоєфективна рідинна хроматографія
год.	година(и)
Гц	Герци
IPA	Ізопропіловий спирт
IC ₅₀	Половинна максимальна інгібуюча концентрація
IMR-32	Лінія клітин нейробластоми людини
J	Константа взаємодії
Kg	Кілограм
кГц	Кілогерц
LAH	Літій амоній гідрид
PXMC/PX-MC	Рідинна хроматографія-мас-спектрометрія
M	Молярний
M	Мультиплет
m/z	відношення маси до заряду
M+	Пік по масі
M+H	Пік по масі плюс водень
mCPBA	3-хлорпероксибензойна кислота
Me	Метил
MeOH	Метанол
Mg	Міліграм
МГц	Мегагерц
хвил./м	Хвилина
Мл	Мілілітр
мМ	Мілімолярний
Ммоль	Мілімоль
Нмоль	Наномоль
мОсмоль	Міліосмоль
MPM	Магнітна резонансна мікроскопія
МС	Мас-спектроскопія
мс	Мілісекунда
мВ	Мілівольт
мікрохвил.	Мікрохвилі
н.	Нормальний
Моль	Моль
NMP	N-метилпіролідінон
ЯМР	Ядерний магнітний резонанс
пА	Пікоампери
Ph	Феніл
ppm	Частин на мільйон
преп.	Препаративний
q.s.	Кількість, достатня для досягнення встановленої функції
Rf	Фактор утримання
RP	Обернена фаза
RT/rt	Кімнатна температура
C	Секунда
S	Синглет
SEM	2-(Триметилсиліл)етоксиметил
T	Триплет

Скорочення	Значення
ТВ	Блок тоничності (tonic block)
TEA	Триетиламін
ТФОК	Трифтороцтова кислота
ТГФ	Тетрагідрофуран
ТШХ	Тонкошарова хроматографія
TMS	Триметилсиліл
TTX	Тетродотоксин
UDB	Блок в залежності від застосування
WT	Дикий тип
Δ	Хімічний зсув
Мкг	Мікрограм
Мкл	Мікролітр
мкМ	Мікромолярний
Мкм	Мікрометр
Моль	Мікромоль

ПРИКЛАДИ

Одержання загальних проміжних сполук

Проміжна сполука 1.01. Одержання трет-бутил-(6-бромімідазо[1,2-а]піразин-8-іл)(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)карбамату IV та трет-бутил-4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл(6-(трибутилстаніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)карбамату V



1-(4-Нітрофеніл)-4-(оксетан-3-іл)піперазин I: У круглодонній колбі місткістю 500 мл 1-(оксетан-3-іл)піперазин (3,02 г, 21,26 ммоль), карбонат калію (5,87 г, 42,52 ммоль) та 1-фтор-4-нітробензол (3,00 г, 21,26 ммоль) об'єднували з ацетонітрилом (33 мл) та перемішували у атмосфері азоту впродовж ночі при $100^\circ C$. Отриману суміш розводили водою (100 мл) та піддавали екстракції за допомогою ДХМ (100 мл x 3), сушили над безводним карбонатом натрію, фільтрували та концентрували фільтрат. Отриманий залишок розчиняли у мінімальній кількості ДХМ з використанням ультразвукового апарату та вилучали за допомогою гексану. Отриманий осад фільтрували, промивали гексаном та сушили з одержанням зазначеної у заголовку сполуки I.

4-(4-(Оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)анілін II: У посудині для гідрогенізації 1-(4-нітрофеніл)-4-(оксетан-3-іл)піперазин I (4,70 г, 17,85 ммоль) розчиняли у MeOH (26 мл) та ДХМ (5 мл) у

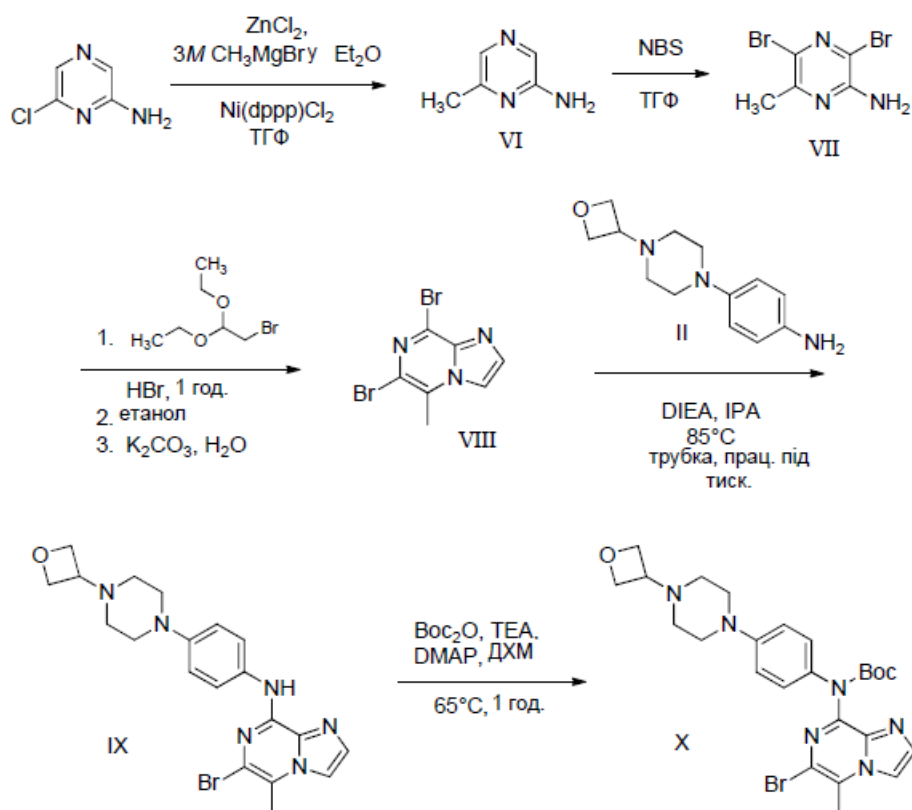
максимально можливій кількості. Додавали Pd/C (10%) (2,85 г, 2,68 ммоль), та отриману реакційну суміш витримували у атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували у гідрогенізаторі Парра при 45 psi (приблизно 310 кПа). Через 15 хвилин реакційну суміш повністю повторно поміщали під тиском 45 psi (приблизно 310 кПа) та перемішували впродовж ще однієї години. Отриманий матеріал фільтрували через целіт, промивали 25% MeOH/ДХМ та концентрували з одержанням зазначеної у заголовку сполуки II.

6-Бром-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-амін III: До 4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)аніліну II (2,00 г, 8,57 ммоль) додавали основу Хуніга (3,29 мл) та 6,8-дибромімідазо[1,2-а]піразин (2,37 г, 8,57 ммоль) у ДМФА (43 мл). Реакційну суміш перемішували при 85 °C у трубці, що працює під тиском, впродовж ночі. Отриману речовину гасили насиченим розчином бікарбонату натрію, піддавали екстракції за допомогою ДХМ (120 мл x 3), органічні шари об'єднували та промивали водою (120 мл x 3), сушили над безводним карбонатом натрію та концентрували. Неочищений матеріал очищали на колонці Isco 120 г та елюювали із застосуванням ступінчастого градієнту 0-60% (10% MeOH/ДХМ). Необхідні фракції об'єднували та концентрували з одержанням зазначеної у заголовку сполуки III.

трет-Бутил-(6-бромімідазо[1,2-а]піразин-8-іл)(4-(4-(оксетан-3-іл)-піперазин-1-іл)феніл)карбамат IV: 6-бром-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)-феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-амін III (1000 мг, 2,33 ммоль), ди-трет-бутил-дیکарбонат (1016,72 мг, 4,66 ммоль) та N,N-диметилпіридин-4-амін (21,34 мг, 0,17 ммоль) перемішували у ДХМ (1,01 мл) та нагрівали із зворотним холодильником при 65 °C впродовж 3 год. Отриману реакційну суміш розводили 100 мл ДХМ, промивали H₂O (x3), сушили, фільтрували та концентрували. Отриманий неочищений матеріал розчиняли у мінімальній кількості ДХМ, завантажували на попередньо заповнену загрузку з діоксиду кремнію та елюювали на колонці 40 г з використанням 0-30% MeOH/ДХМ, 20 об'ємів колонки. Бажані фракції об'єднували та концентрували з одержанням зазначеної у заголовку сполуки. Дану сполуку використовували у прикладі 2.

трет-Бутил-4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл-(6-(трибутилстаніл)-імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)карбамат V: У трубці, що працює під тиском, місткістю 350 мл трет-бутил-6-бромімідазо[1,2-а]піразин-8-іл(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)карбамату IV (8150 мг, 15,39 ммоль), 1,1,1,2,2,2-гексабутилдистаннан (11,67 мл, 23,09 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (889,43 мг, 0,77 ммоль) та тетрабутиламонію йодид (5686,03 мг, 15,39 ммоль) об'єднували у діоксані (62 мл) та нагрівали до 110 °C впродовж ночі. За даними РХМС, вихідної речовини не залишалось. Реакційну суміш піддавали абсорбції на целіті та елюювали на 160 г колонці з оксидом алюмінію з використанням градієнту 0-10-20-30-100 % (50 % EtOAc/Hex-Hex), затримуючись при 50% на 10-15 об'ємів колонки, всього 50-60 об'ємів колонки, з одержанням зазначеної у заголовку сполуки V. Дану сполуку використовували у прикладах 1 та 2.

Проміжна сполука 1.02. Одержання трет-бутил-(6-бром-5-метил-імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)карбамату X



6-Метилпіразин-2-амін VI: До розчину безводного хлориду цинку (II) хлорид (26,3 г, 193 ммоль) у ТГФ (150 мл) при 0 °С по краплях додавали 3М бромід метилмагнію у діетиловому ефірі (129 мл) впродовж періоду часу, що становить 1 год. Далі додавали [1,3-біс(дифенілфосфіно)пропан]нікелю (II) хлорид (2,08 г, 3,85 ммоль), та отриманій суміші давали нагрітися до кімнатної температури. До отриманої вище суміші додавали розчин 6-хлор-2-амінопіразину (5,00 г, 38,6 ммоль) у безводному ТГФ (25 мл), та перемішували реакційну суміш у атмосфері азоту при нагріванні із зворотним холодильником впродовж 6 год. Після цього суміш охолоджували до кімнатної температури, потім до 0 °С та ретельно гасили насиченим водним розчином хлориду амонію (50 мл). Органічний шар відділяли та сушили над сульфатом натрію. Висушуючий агент відфільтровували, а фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного 6-метилпіразин-2-аміну VI, який використовували на наступній стадії без очищення: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,63 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,96 (bs, 2H), 2,16 (s, 3H).

3,5-дибром-6-метилпіразин-2-амін VII: До розчину 6-метилпіразин-2-аміну VI (2,00 г, 18,3 ммоль) у ТГФ (40 мл) при 10 °С частинами додавали N-бромсукцинімід (6,70 г, 37,6 ммоль) впродовж 15 хвил., та суміші при її перемішуванні давали нагрітися до кімнатної температури. Через 2 год. реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, та отриманий залишок очищали шляхом колонкової хроматографії (діоксид кремнію, градієнт, гексани-EtOAc) з одержанням 3,5-дибром-6-метилпіразин-2-аміну VII: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 4,93 (bs, 2H), 2,38 (s, 3H).

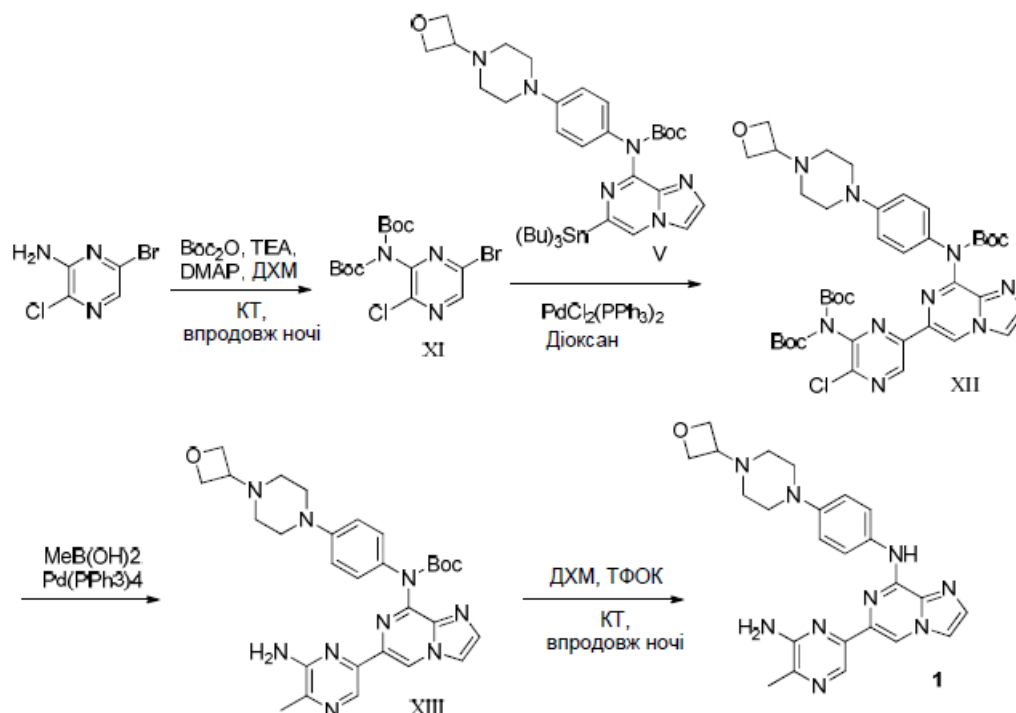
6,8-дибром-5-метилімідазо[1,2-а]піразин VIII: Суміш 2-бром-1,1-діетоксіетану (3,21 мл, 20,7 ммоль) та 48% водної бромистоводнової кислоти (1,0 мл) перемішували при нагріванні із зворотним холодильником впродовж 2 год. Далі отриману реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та обробляли бікарбонатом натрію до припинення виділення газу. Отриману суміш фільтрували, та фільтрат розводили етанолом (15 мл). До даної суміші додавали 3,5-дибром-6-метилпіразин-2-амін VII (3,00 г, 11,2 ммоль), та отриману реакційну суміш перемішували при нагріванні із зворотним холодильником впродовж 16 год. Після цього реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску до об'єму, що становить приблизно 10 мл. Отриману суспензію фільтрували, та залишок на фільтрі промивали холодним етанолом (5 мл). Далі залишок на фільтрі поміщали у воду (50 мл), та доводили pH до ~ 8 карбонатом калію. Отриману суспензію фільтрували, та залишок на фільтрі сушили під вакуумом до сталої маси з одержанням 6,8-дибром-5-метилімідазо[1,2-а]піразину VIII: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,90 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 2,74 (s, 3H).

6-Бром-5-метил-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-амін IX: Сполуку IX отримували з 6,8-дибром-5-метилімідазо[1,2-а]піразину VIII з використанням способу, описаного для одержання 6-бром-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну III у прикладі з проміжною сполукою 1.01.

трет-Бутил-(6-бром-5-метилімідазо[1,2-а]піразин-8-іл)(4-(4-(оксетан-3-іл)-піперазин-1-іл)феніл)карбамат X: Сполуку X отримували з 6-бром-5-метил-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну IX з використанням способу, описаного для одержання трет-бутил-(6-бромімідазо[1,2-а]піразин-8-іл)(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)карбамату IV у прикладі з проміжною сполукою 1.01. Дану сполуку використовували у прикладі 4.

Синтез згідно з прикладами 1-7

Приклад 1 Одержання 6-(6-аміно-5-метилпіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну (1)



2-Біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно-6-бром-3-хлорпіразин XI: 6-Бром-3-хлорпіразин-2-амін (2000 мг, 9,59 ммоль) розчиняли у ДХМ (48 мл), а потім додавали триетиламін (3,99 мл, 28,78 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонат (4188,12 мг, 19,19 ммоль) та N,N-диметилпіридин-4-амін (87,91 мг, 0,72 ммоль). Отриману реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі впродовж ночі. Отриманий неочищений матеріал промивали водою, сушили, фільтрували та концентрували. Отриманий неочищений матеріал розчиняли у мінімальній кількості ДХМ та поміщали на попередньо заповнений наповнювач з діоксиду кремнію, 25 г, та елюювали на колонці 40 г з використанням 0-30% MeOH/ДХМ. Зазначену у заголовку сполуку XI виділяли та ідентифікували за допомогою РХМС та ЯМР. Продукт являв собою суміш моно та біс-бос-захищених речовин, у основному за допомогою ЯМР спостерігалась біс-бос-захищена речовина.

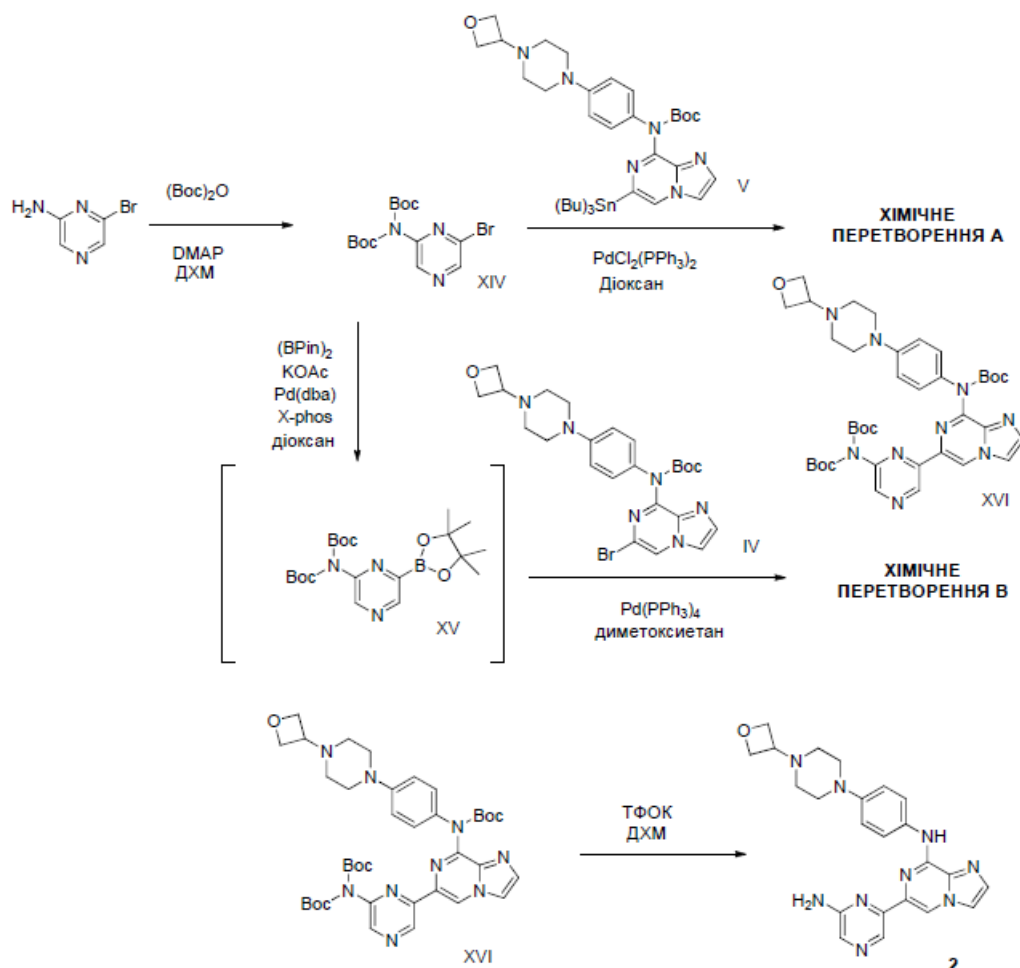
трет-Бутил-трет-бутоксикарбоніл(6-(8-((трет-бутоксикарбоніл)(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)аміно)імідазо[1,2-а]піразин-6-іл)-3-хлор-піразин-2-іл)карбамат XII: трет-Бутил-4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл(6-(трибутилстаніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)карбамат V (1000 мг, 1,4 ммоль), 2-біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно-6-бром-3-хлорпіразин XI (552 мг, 1,35 ммоль) та $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (142,77 мг, 0,20 ммоль) у 1,4-діоксані (11,27 мл) піддавали мікрохвильовому опромінюванню впродовж 20 хвил. при 140 °С. Реакційну суміш піддавали абсорбції на целіті та елюювали на колонці Gold Isco 40 г з використанням 0-10-100% (30% MeOH/ДХМ), 20 об'ємів колонки. Фракції 34-39 збирали та концентрували. На основі результатів ЯМР було ідентифіковано та виділено зазначену у заголовку сполуку XII.

трет-Бутил-(6-(6-аміно-5-метилпіразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)карбамат XIII: У флаконі для обробки мікрохвильовим випромінюванням трет-бутил-трет-бутоксикарбоніл(6-(8-((трет-бутоксикарбоніл)(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)аміно)імідазо[1,2-а]піразин-6-іл)-3-хлорпіразин-2-іл)карбамат XII (300 мг, 0,44 ммоль), метилборонову кислоту (794,39 мг, 13,27 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (51,12 мг, 0,04 ммоль) та 2М Na_2CO_3 (0,44 мл) об'єднували у ДМЕ (1,77 мл) та піддавали дії мікрохвильового випромінювання впродовж 20 хвил. при 150 °С. Отриману реакційну суміш обробляли з використанням 25% MeOH/ДХМ та води. Органічні шари об'єднували, сушили, фільтрували та концентрували. Отриманий неочищений матеріал поміщали на діоксид кремнію та елюювали на колонці Gold 40 г з використанням 0-5-15-25-50 % (30%MeOH/ДХМ), 45 об'ємів колонки.

Концентрували необхідні фракції, та отримували трет-бутил-(6-(6-аміно-5-метилпіразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)карбамат XIII як неосновний продукт та необхідну кінцеву сполуку 1 у вигляді нерозділювальної суміші (всього 208 мг), яку вводили у реакцію з ТФОК.

6-(6-Аміно-5-метилпіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)-феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-амін (1): До розчину трет-бутил-6-(6-аміно-5-метилпіразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)-феніл)-карбамату XIII (48 мг, 0,09 ммоль) та 6-(6-аміно-5-метилпіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну (1, 160 мг, 0,35 ммоль) у ДХМ (2,5 мл) додавали ТФОК (0,16 мл, 2,15 ммоль). До отриманої реакційної суміші додавали додаткову кількість ТФОК (0,48 мл, 6,5 ммоль), щоб упевнитися, що реакція завершилась. Далі реакційну суміш охолоджували до 0 °С та гасили насиченим розчином NaHCO_3 , потім проводили екстракцію за допомогою ДХМ (5 мл x 3), та об'єднані органічні шари промивали водою (5 мл x 2), сольовим розчином (5 мл x 1), сушили (Na_2SO_4) та з одержанням неочищеного продукту. Зазначений неочищений продукт піддавали абсорбції на діоксиді кремнію та елюювали на колонці Gold Isco 24 г з використанням 0-15-25-40-100% (30% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$). Необхідні фракції об'єднували та концентрували з одержанням необхідної сполуки. $\text{P}_{\text{XMC}}\text{-I}_{\text{EP}}^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 458,22. ^1H ЯМР (300 МГц, d_6 - DMCO) δ : 9,48 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,6 (s, 1H), 6,98 (d, 2H), 6,2 (s, 2H), 4,58-4,45 (dt, 4H), 3,3 (m, 1H), 3,14 (t, 4H), 2,50-2,4 (dt, 4H), 2,33 (s, 1H). Альтернативно сполука XII може бути безпосередньо взята для даної стадії, та з неї аналогічним чином може бути знятий захист з одержанням 5-хлорпіразин-заміщеного аналогу.

Приклад 2. Одержання 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну (2)



2-біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно-6-бромпіразин XIV: До суміші 6-бромпіразин-2-аміну (5 г, 28,7 ммоль) та ди-трет-бутилдикарбонату (25,09 г, 114,94 ммоль) додавали ДХМ (10 мл), а після нього DMAP (0,351 г, 29 ммоль). Отриману реакційну суміш нагрівали до 55 °С впродовж 1 год., охолоджували до КТ, отриману реакційну суміш розподіляли між водою та ДХМ, очищали на діоксиді кремнію та концентрували з одержанням 2-біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно-6-бромпіразину XIV. $\text{P}_{\text{XMC}}\text{-I}_{\text{EP}}^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 374,14. ^1H ЯМР (DMCO) δ : 8,84(d, 2H), 1,39 (s, 18H).

трет-Бутил-(6-(6-(біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)піразин-2-іл)-імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)(4-(4-

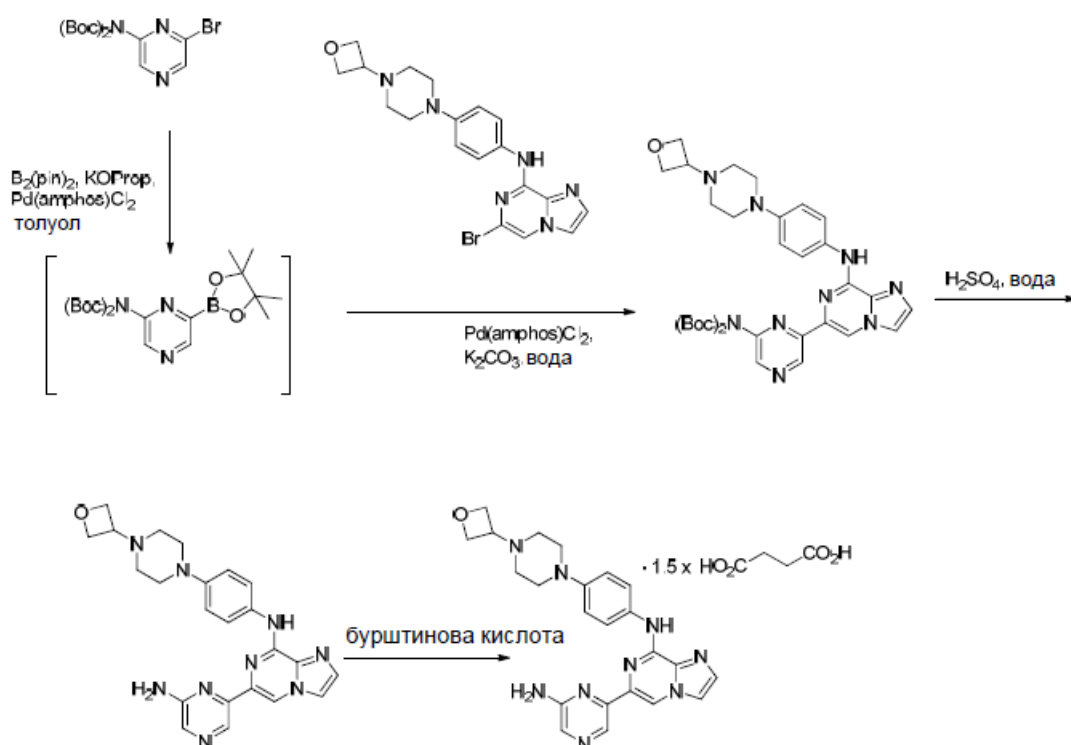
(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)карбамат XVI – шлях з ХІМІЧНИМ ПЕРЕТВОРЕННЯМ А: трет-Бутил-4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл(6-(трибутилстаніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)карбамат V (215 мг, 0,291 ммоль) об'єднували з 2-біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно-6-бромпіразином XIV (217,58 мг, 0,581 ммоль), біс(трифенілфосфін)паладію(II) дихлоридом (30,61 мг, 0,044 ммоль) та 1,4-діоксаном (5 мл). Отриману реакційну суміш перемішували у мікрохвильовому реакторі при 120 °C впродовж 30 хвил. Реакційну суміш гасили насиченим розчином KF, піддавали екстракції за допомогою EtOAc, очищали на силікагелі та елюювали за допомогою EtOAc. Необхідні фракції об'єднували та концентрували з одержанням 100 мг (вихід 46%) трет-бутил-(6-(біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)піразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)карбамату XVI. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺: 744,4. ¹H ЯМР (300 МГц d₆-ДМСО) δ: 9,37 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,28-7,25 (d, 2H), 6,92-6,89 (d, 2H), 4,55-4,41 (m, 4H), 3,4 (m, 1H), 3,14-3,11 (m, 4H), 2,37-2,34 (m, 4H), 1,37 (s, 18H), 1,3 (s, 9H).

трет-Бутил-(6-(біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)піразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)карбамат XVI – шлях з ХІМІЧНИМ ПЕРЕТВОРЕННЯМ В: Стадія 1: У суху круглодонну колбу місткістю 250 мл вносили 2-біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно-6-бромпіразин XIV (1,0 г, 1,0 еквів., 2,67 ммоль), KOAc (790 мг, 8,02 ммоль, 3,0 еквів.), 4,4',4'',5,5',5''-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (750 мг, 2,94 ммоль, 1,1 еквів.), Pd(dba)₃ (171 мг, 0,187 ммоль, 0,07 еквів.) та X-phos (128 мг, 0,267 ммоль, 0,1 еквів.), а після цього 1,4-діоксан (25мл), отриманий розчин піддавали дії ультразвуку впродовж 5 хвил. та потім продували газоподібним N₂ впродовж 5 хвил. Далі колбу з її вмістом поміщали у атмосферу N₂ та нагрівали при 110 °C впродовж 90 хвил. Після того, як відбулося повне перетворення у пінаколборонат, за даними РХМС, реакційну суміш видаляли від джерела тепла, та давали їй остигнути до КТ. Після охолодження реакційну суміш фільтрували через целіт, та залишок на фільтрі промивали 3 x 20 мл EtOAc. Далі отриманий розчин концентрували до одержання темно-червоно-помаранчевого сиропу, що містить N,N-бісВос-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразин-2-амін XV, який використовували безпосередньо на наступній стадії.

Стадія 2: Свіжоотриманий N,N-бісВос-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразин-2-амін XV (2,67 ммоль у розрахунку на перетворення 100%, 2,0 еквів. у розрахунку на бромід) розчиняли у 20 мл 1,2-диметоксітану, та цьому розчину додавали трет-бутил-(6-бромімідазо[1,2-а]піразин-8-іл)(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)карбамат IV (707 мг, 1,34 ммоль, 1,0 еквів.), Na₂CO₃ (283 мг, 2,67 ммоль, 2,0 еквів.), Pd(PPh₃)₄ (155 мг, 0,134 ммоль, 0,1 еквів.) та воду (10 мл), та отриманий розчин дегазували впродовж 5 хвил. з використанням газоподібного N₂. Далі отриману реакційну суміш поміщали у атмосферу N₂ та нагрівали при 110 °C впродовж 90 хвил. РХМС продемонструвала повне зникнення бромідного вихідного матеріалу, реакційну суміш видаляли від джерела тепла, та давали їй остигнути до КТ. Отриману реакційну суміш розводили 100 мл води та 100 мл 20% MeOH/ДХМ, та органічний шар виділяли, піддавали екстракції 1 x нас. NaHCO₃, 1 x насиченим сольовим розчином та потім сушили над Na₂SO₄. Далі отриманий розчин фільтрували та концентрували до одержання помаранчево-червоної твердої речовини. Далі отриманий зразок суспендували у теплому MeOH, піддавали дії ультразвуку, а потім фільтрували, промиваючи 2 x 20 мл холодного MeOH, після чого отриману тверду речовину кремового кольору сушили під глибоким вакуумом впродовж ночі з одержанням 905 мг трет-бутил-(6-(біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)піразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)карбамату XVI.

6-(6-Амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)-імідазо[1,2-а]піразин-8-амін (2): До розчину трет-бутил-(6-(біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)піразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)карбамату XVI (200 мг, 0,269 ммоль) у ДХМ (2 мл) додавали ТФОК (0,5 мл, 6,578 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 16 год., додавали насичений розчин бікарбонату натрію, проводили екстракцію шляхом EtOAc та очищення на силікагелі при елювання 5% MeOH / EtOAc, 20% MeOH / EtOAc. Необхідні фракції об'єднували та концентрували з одержанням зазначеної у заголовку сполуки 2. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺: 444,2. ¹H ЯМР (300 МГц d₆-ДМСО) δ: 9,5 (s, 1H), 8,588 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,95-7,92 (d, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,99-6,96 (d, 2H), 6,46 (s, 2H), 4,57-4,53 (m, 2H), 4,48-4,44 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,15-3,12 (m, 4H), 2,41-2,38 (m, 4H).

Приклад 2 – Альтернативний спосіб синтезу



Ди-трет-бутил-6-[8-((4-[4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл]феніл)аміно)імідазо[1,2-а]піразин-6-іл]піразин-2-іл]імідодикарбонат:

У реактор місткістю 720 л вносили ди-трет-бутил-(6-бромпіразин-2-іл)імідодикарбонат (18,5 кг, 1,41 еквів., 49 молей), біс(пінаcolato)дибор (13,8 кг, 1,56 еквів., 54 моля), пропіонат калію (11,9 кг, 3,02 еквів., 106 молей) та біс(ди-трет-бутил(4-диметиламінофеніл)фосфін)дихлорпаладій (1,07 кг, 0,0043 еквів., 1,5 моля), а після цього дегазований толуол (173 л). Отриману суміш дегазували, потім нагрівали при 65 °С до тих пір, поки реакція не вважалась завершеною (0% трет-бутил-2-((6-бромпіразин-2-іл)(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-оксоацетату) за даними ультраефективної рідинної хроматографії (УЕРХ). Після завершення реакції отриману суміш охолоджували до 23 °С. Після охолодження додавали 6-бром-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-амін (15,0 кг, 1,00 еквів., 35 молей), та дегазували суміш. Далі до реакційної суміші додавали дегазований водний розчин карбонату калію, отриманий з використанням води (54 л) та карбонату калію (20,6 г, 4,26 еквів., 149 молей), та вміст реактору дегазували. Вміст реактору нагрівали при 65 °С, поки реакція не вважалась завершеною (1% 6-бром-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну) за даними УЕРХ. Після завершення реакції отриману суміш охолоджували до 24 °С.

Охолоджену суміш концентрували та потім розводили дихлорметаном (300 л), переносили у реактор місткістю 1900 л та ополіскували дихлорметаном (57 л). Вносили N-ацетил-L-цистеїн (3,8 кг), та отриману суміш струшували впродовж 15 год. Далі додавали воду (135 л), та отриману суміш фільтрували та ополіскували дихлорметаном (68 л). Отриманий органічний шар виділяли та промивали сольовим розчином, отриманий з використанням води (68 л) та хлориду натрію (7,5 кг).

Отриманий органічний шар фільтрували на полірувальному фільтрі, потім концентрували, та повільно додавали трет-бутил-метиловий ефір (89,9 кг), підтримуючи температуру на рівні 31 °С. Отриману речовину охолоджували до 0 °С та витримували, потім фільтрували та ополіскували трет-бутил-метиловим ефіром (32,7 кг) та сушили при 40 °С з одержанням 17,2 кг ди-трет-бутил-6-[8-((4-[4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл]феніл)аміно)імідазо[1,2-а]піразин-6-іл]піразин-2-іл]імідодикарбонату.

РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺: 644,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 9,43 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,04 (m, 2H), 4,71 (m, 4H), 3,59 (m, 1H), 3,27 (m, 4H), 2,55 (m, 4H), 1,46 (s, 18H).

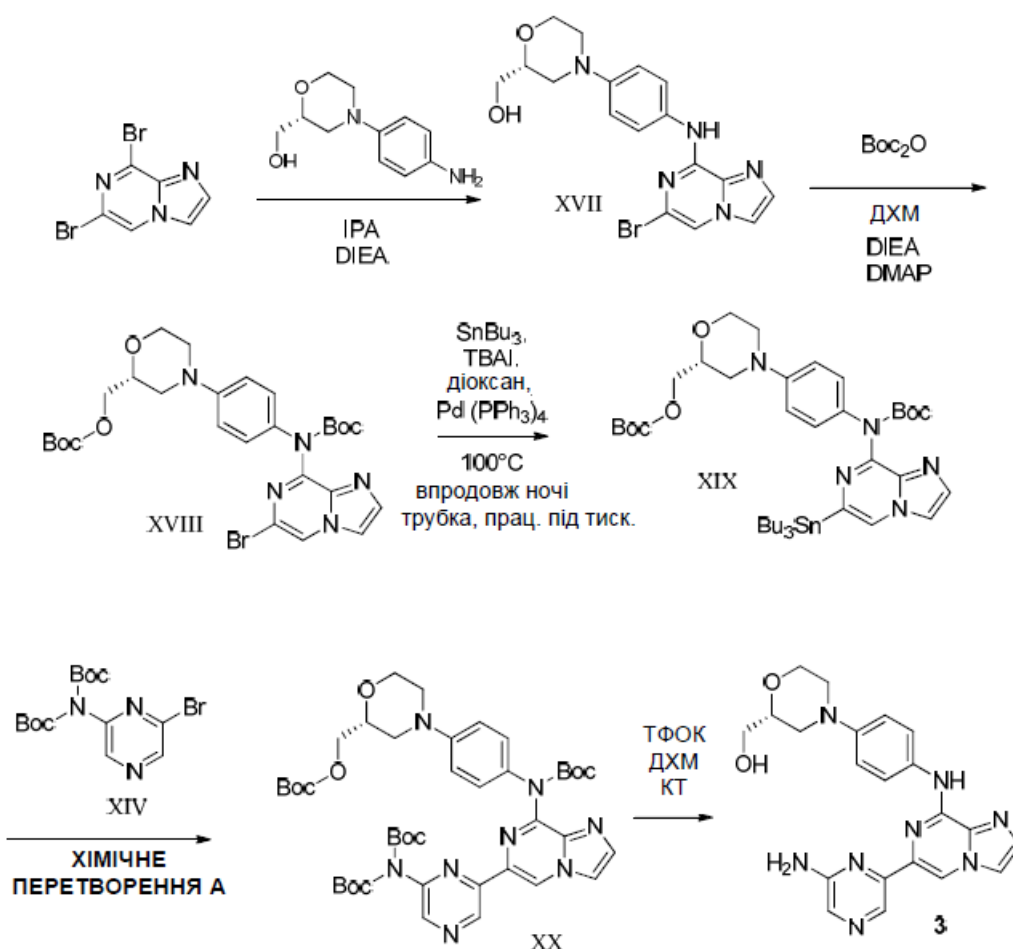
6-(6-Амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну сукцинат (Приклад 2):

До суспензії ди-трет-бутил-6-[8-((4-[4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл]феніл)аміно)-імідазо[1,2-а]піразин-6-іл]піразин-2-іл]імідодикарбонату (225 г, 0,35 моля, 1 моль-екв.) у воді (12 частин) додавали розчин сірчаної кислоти (3,1 частини, 6,99 моль, 20 моль-екв.) у воді (5 частин). Отриману реакційну суміш нагрівали приблизно до 40 °С та перемішували при даній температурі впродовж приблизно 4 год., за які, як вважалось, реакція була завершена. Отриману реакційну

суміш охолоджували приблизно до 22 °С, вносили ацетон (3 частини), та додавали розчин карбонату натрію (4,1 частини, 8,75 моля, 25,0 моль-екв.) у воді (15 частин). Отриману суспензію фільтрували, та отриманий вологий залишок на фільтрі частинами промивали водою (4 x 1 частина), а потім трет-бутил-метиловим ефіром (4 частини). Вологий залишок на фільтрі (вільна основа відповідно до прикладу 2) сушили приблизно при 60 °С. До суспензії сухої вільної основи відповідно до прикладу 2 у 2-пропанолі (2,3 частини) додавали розчин бурштинової кислоти (у розрахунку на виділену вільну основу відповідно до прикладу 2: 0,43 частини, 1,6 моль-екв.) у 2-пропанолі (15 частин). Отриману суспензію нагрівали приблизно до 40 °С, перемішували при даній температурі впродовж приблизно 2 год. та потім охолоджували приблизно до 22 °С, після чого перемішували впродовж приблизно 16 год. Отриману суспензію фільтрували приблизно при 22 °С, та вологий залишок на фільтрі промивали 2-пропанолом (5 частин) та сушили приблизно при 60 °С з одержанням продукту.

PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺: 620,65. ¹H ЯМР (400 МГц d₆-DMCO) δ: 12,2 (ушир. s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,00 (d, 2H), 6,50 (s, 2H), 4,52 (dd, 4H), 3,45 (m, 1H), 3,19 (m, 4H), 2,40 (m, 10H).

Приклад 3. Одержання (R)-(4-(4-(((6-(6-амінопіразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)аміно)феніл)морфолін-2-іл)метанолу (3)



(R)-(4-(4-(((6-Бромімідазо[1,2-а]піразин-8-іл)аміно)феніл)морфолін-2-іл)метанол XVII: У круглодонну колбу місткістю 250 мл, оснащену конденсатором, вносили 6,8-дібромімідазо[1,2-а]піразин (2000 мг, 7,22 ммоль) та додавали 30 мл ізопропанолу, а після нього N,N-діізопропілетиламін (2,52 мл, 14,44 ммоль) та (R)-(4-(4-амінофеніл)морфолін-2-іл)метанол (1504,12 мг, 7,22 ммоль). Отриману реакційну суміш нагрівали до кипіння із зворотним холодильником (масляна баня 95 °С) впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували, осад збирали шляхом фільтрування та промивали у ізопропанолі, а після цього у гексані з одержанням необхідної сполуки XVII.

(R)-трет-Бутил-(6-бромімідазо[1,2-а]піразин-8-іл)(4-(2-(((трет-бутоксикарбоніл)окси)метил)морфоліно)феніл)карбамат XVIII: У круглодонну колбу місткістю 250 мл поміщали (R)-(4-(4-(((6-бромімідазо[1,2-а]піразин-8-іл)аміно)феніл)морфолін-2-іл)метанол XVII (2,80 г, 6,9 ммоль) та додавали ДХМ, а після нього триетиламін (2,9 мл, 2,1 г, 20,8 ммоль), DMAP (63 г, 0,52 ммоль) та ди-трет-бутилдикарбонат (3,8 г, 17,3 ммоль). Отриману реакційну суміш

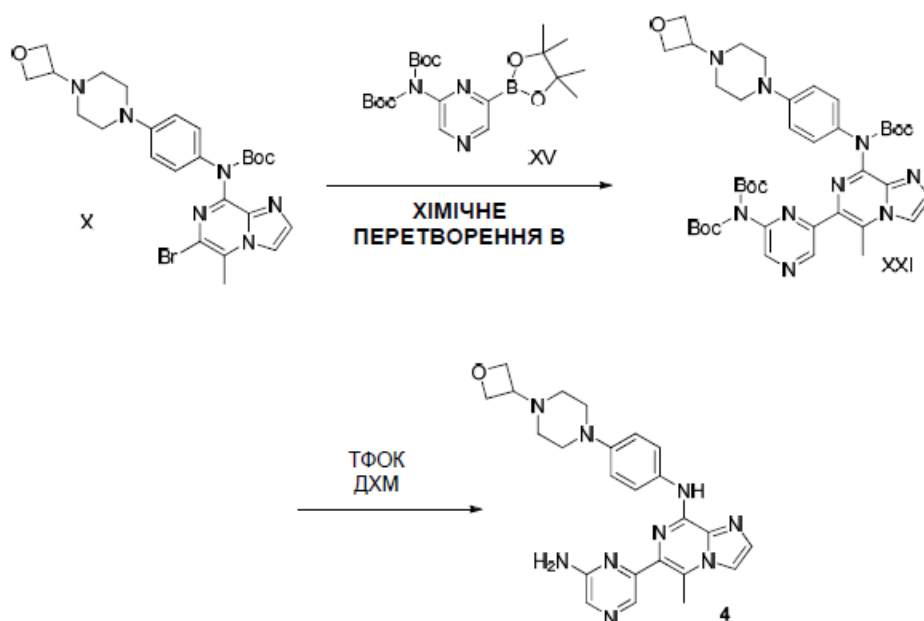
перемішували впродовж ночі, потім розводили ДХМ та водою, розділяли, промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Неочищений матеріал очищали за допомогою хроматографії: ISCO 40 г діоксиду кремнію з 25 г завантаження діоксиду кремнію, елюювання 0-100% EtOAc /гексаном з одержанням сполуки XVIII.

(R)-трет-Бутил-(4-(2-(((трет-бутоксикарбоніл)окси)метил)-морфоліно)феніл)(6-(трибутилстаніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)карбамат XIX: (R)-трет-Бутил-(6-бромімідазо[1,2-а]піразин-8-іл)(4-(2-(((трет-бутоксикарбоніл)окси)метил)морфоліно)феніл)карбамат XVIII піддавали реакції відповідно до способу, аналогічного способу для прикладу з проміжною сполукою 1,01 з одержанням (R)-трет-бутил-(4-(2-(((трет-бутоксикарбоніл)окси)метил)-морфоліно)-феніл)(6-(трибутилстаніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)карбамату XIX.

(R)-трет-Бутил-(6-(6-(біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)піразин-2-іл)-імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)(4-(2-(((трет-бутоксикарбоніл)окси)метил)морфоліно)-феніл)карбамат XX: (R)-трет-бутил-(4-(2-(((трет-бутоксикарбоніл)окси)метил)-морфоліно)феніл)(6-(трибутилстаніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)карбамат XIX піддавали реакції з 2-біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно-6-бромпіразином XIV відповідно до способу, аналогічного способу, позначеному як «ХІМІЧНЕ ПЕРЕТВОРЕННЯ РЕАКЦІЯ А», описаному у прикладі 2, з одержанням необхідної сполуки (R)-трет-бутил-(6-(6-(біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)піразин-2-іл)-імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)(4-(2-(((трет-бутоксикарбоніл)окси)метил)морфоліно)-феніл)карбамату XX.

(R)-(4-(4-((6-(6-Аміно-5-метилпіразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)-аміно)феніл)морфолін-2-іл)метанол (3): У круглодонну колбу вносили (R)-трет-бутил-(6-(6-(біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)піразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)(4-(2-(((трет-бутоксикарбоніл)окси)метил)морфоліно)феніл)карбамат XX (460 мг, 0,56 ммоль) у ДХМ та додавали ТФОК (1,29 мл, 16,85 ммоль). Після перемішування впродовж ~5 годин реакція була частково завершена. Додавали додаткові 10 екв. ТФОК та проводили перемішування впродовж ночі, а потім концентрування при зниженому тиску. Додавали 10% MeOH /ДХМ (~100 мл) та насичений водний розчин бікарбонату натрію, та проводили перемішування впродовж 15 хвил., розділення, екстракцію за допомогою ~100 мл 10% MeOH /ДХМ. Органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску та сушили під вакуумом. Отриману тверду речовину розтирали з ДХМ, тверду речовину збирали шляхом фільтрування та сушили під вакуумом з одержанням сполуки 3. PXC-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 419,2. ^1H ЯМР (300 МГц d_6 -ДМСО) δ : 9,57 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,13 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8,06 – 7,90 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,62 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 7,05 – 6,93 (m, 2H), 6,49 (s, 2H), 4,78 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 3,98 – 3,87 (m, 1H), 3,71 – 3,36 (m, 7H), 2,63 (td, J = 11,7, 3,4 Гц, 1H), 2,37 (dd, J = 12,1, 10,5 Гц, 1H). Відповідний (S)-ізомер або рацемічну суміш сполук отримують аналогічним чином з використанням (S)-(4-(4-амінофеніл)морфолін-2-іл)метанолу або рацемічної суміші (4-(4-амінофеніл)морфолін-2-іл)метанолу, відповідно, на першій стадії.

Приклад 4. Одержання 6-(6-амінопіразин-2-іл)-5-метил-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну (4)

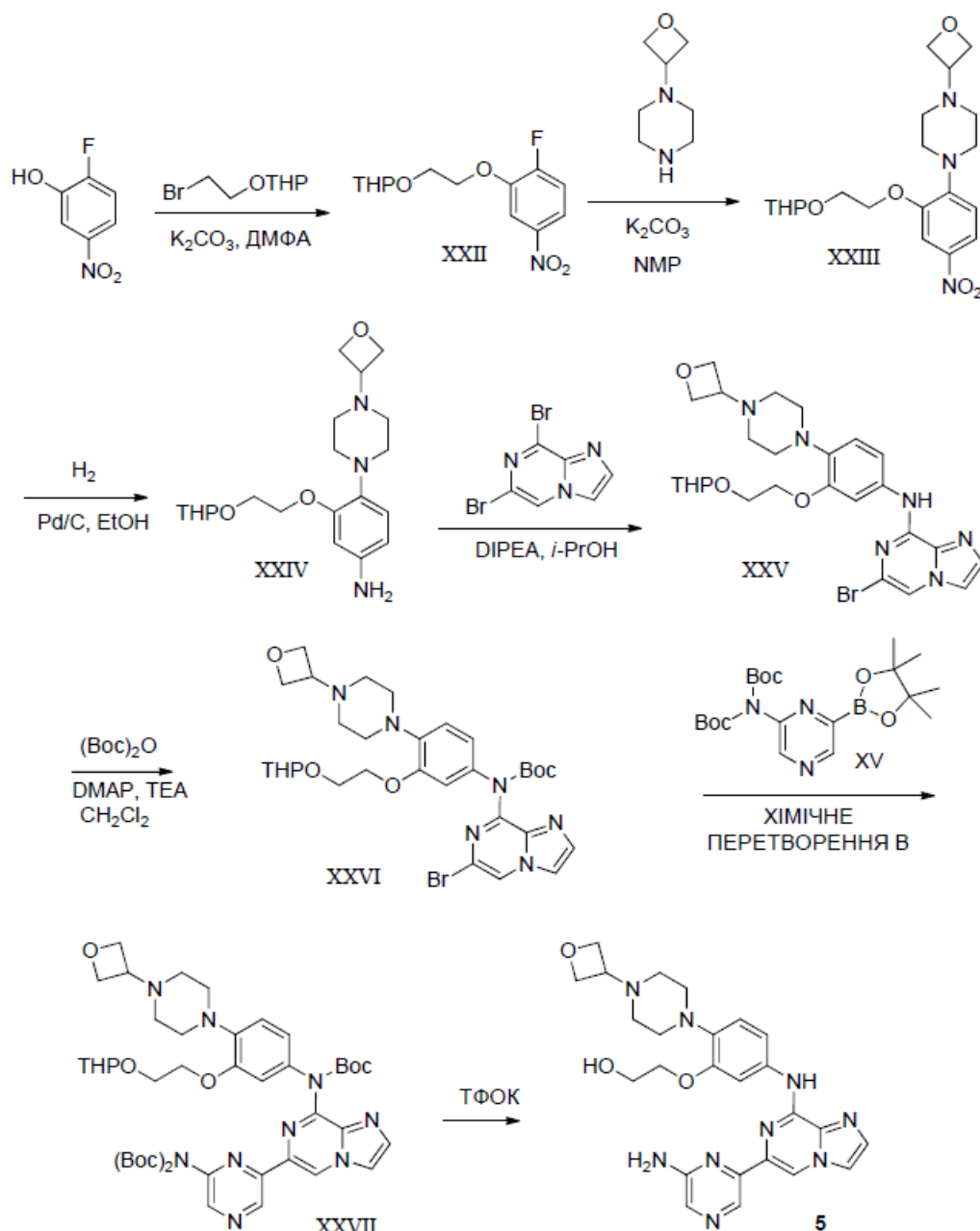


трет-Бутил-(6-(6-(біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)піразин-2-іл)-5-метилімідазо[1,2-а]піразин-8-іл)(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)карбамат XXI: трет-Бутил-(6-бром-5-метилімідазо[1,2-

а)піразин-8-іл)(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)карбамат X піддавали реакції з XV відповідно до способів ХІМІЧНОГО ПЕРЕТВОРЕННЯ В, описаного у прикладі 2, з одержанням необхідної сполуки XXI.

6-(6-амінопіразин-2-іл)-5-метил-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)-феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-амін (4): Зі сполуки трет-бутил-(6-(6-(біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)піразин-2-іл)-5-метилімідазо[1,2-а]піразин-8-іл)(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)карбамату XXI знімали захист за способом, аналогічним описаному у прикладі 2, з одержанням необхідної сполуки 4. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺: 458,32. ¹H ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО) □: 9,28 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 6,91 (d, 2H), 6,46 (s, 2H), 4,6-4,4 (dt, 4H), 3,43 (m, 1H), 3,1 (t, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,4 (t, 4H).

Приклад 5. Одержання 2-(5-((6-(6-амінопіразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)аміно)-2-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феноксі)етанолу (5)



2-(2-(2-Фтор-5-нітрофеноксі)етокси)тетрагідро-2H-піран XXII: Суміш 2-фтор-5-нітрофенолу (4 г, 25 ммоль), 2-(2-брометокси)тетрагідро-2H-піран (4,4 мл, 28 ммоль) та карбонату калію (4,2 г, 30 ммоль) у ДМФА (50 мл) перемішували при 50 °С впродовж 16 год. Отриману реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили EtOAc та H₂O. Водний шар відділяли та піддавали екстракції за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали H₂O (5 x для видалення ДМФА) та сольовим розчином та сушили над сульфатом натрію. Отриманий залишок

очищали за допомогою колонкової хроматографії на колонці ISCO Rf (колонка 40 г) при елююванні градієнтом 100% гексан – 1:1 гексан:EtOAc з одержанням 2-(2-(2-фтор-5-нітрофенокси)етокси)тетрагідро-2H-пірану XXII.

1-(4-Нітро-2-(2-((тетрагідро-2H-піран-2-іл)оксі)етокси)феніл)-4-(оксетан-3-іл)піперазин XXIII: Суміш 2-(2-(2-фтор-5-нітрофенокси)етокси)-тетрагідро-2H-пірану XXII (1550 мг, 5,43 ммоль), 1-(оксетан-3-іл)піперазину (772 мг, 5,43 ммоль) та карбонату калію (1126,41 мг, 8,15 ммоль) у NMP (6 мл) перемішували при 100 °C впродовж 8 год. Водний шар відділяли та піддавали екстракції за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали H₂O (5 x для видалення NMP) та сольовим розчином та сушили над сульфатом натрію. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на колонці ISCO Rf (колонка 24 г) при елююванні градієнтом 100% ДХМ – 60:35:5 ДХМ:Et₂O:MeOH з одержанням 1-(4-нітро-2-(2-((тетрагідро-2H-піран-2-іл)оксі)етокси)феніл)-4-(оксетан-3-іл)-піперазину XXIII.

4-(4-(Оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)-3-(2-((тетрагідро-2H-піран-2-іл)-оксі)етокси)анілін XXIV: До суспензії 1-(4-нітро-2-(2-((тетрагідро-2H-піран-2-іл)оксі)етокси)феніл)-4-(оксетан-3-іл)піперазину XXIII (2100 мг, 5,1 ммоль) у етанолі (50 мл) додавали 10% Pd/C (вологість 50%, суха маса 390 мг) у колбі Парра для гідрогенізації місткістю 500 мл. З колби відкачували повітря, та у неї нагнітали газ водню до тиску 50 psi (приблизно 345 кПа) та струшували при КТ впродовж 2 год. у апараті Парра для гідрогенізації. Отриману реакційну суміш фільтрували та промивали етанолом. Фільтрат концентрували під вакуумом з одержанням 4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)-3-(2-((тетрагідро-2H-піран-2-іл)оксі)етокси)аніліну XXIV.

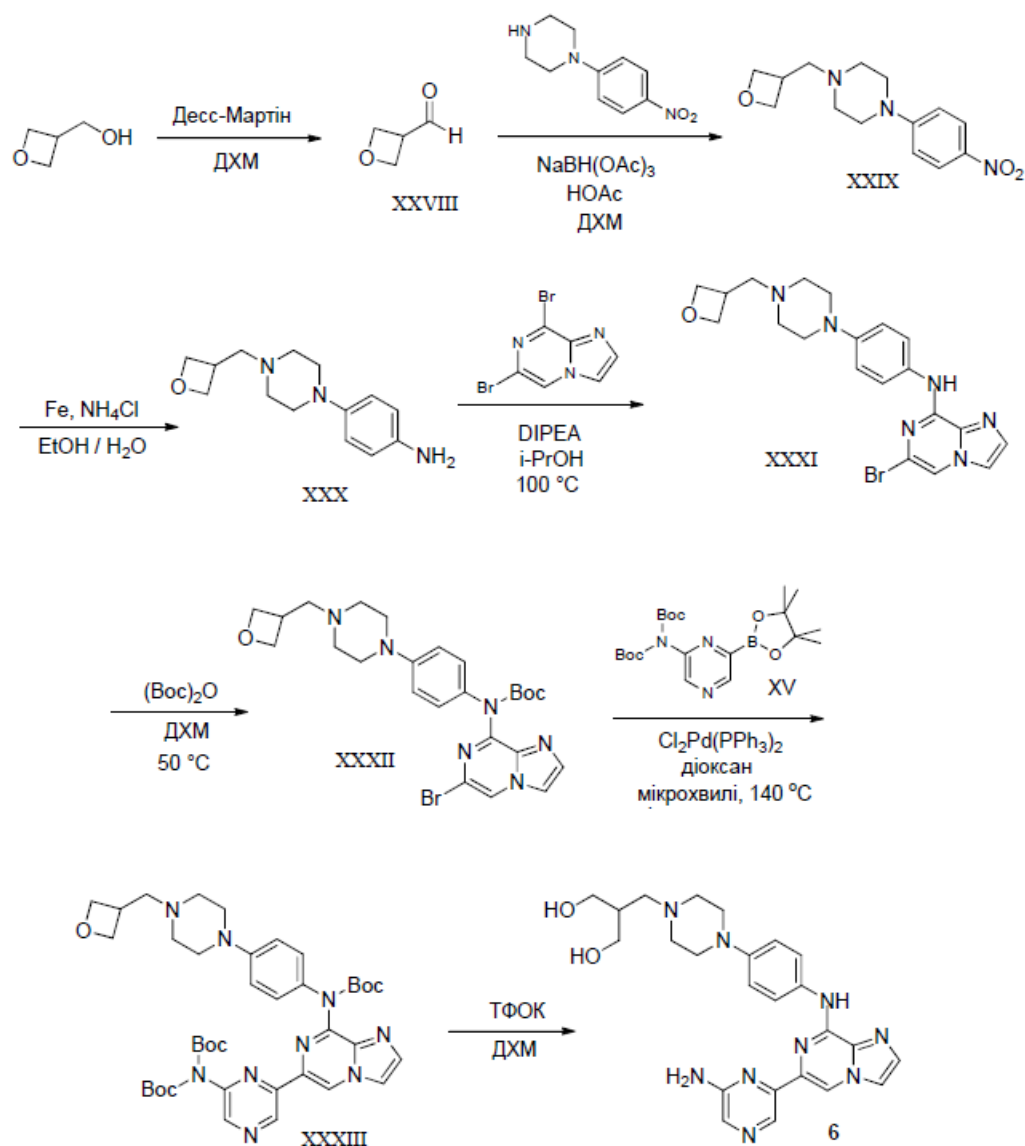
6-Бром-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)-3-(2-((тетрагідро-2H-піран-2-іл)оксі)етокси)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-амін XXV: До розчину 4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)-3-(2-((тетрагідро-2H-піран-2-іл)оксі)етокси)аніліну XXIV (619 мг, 2,17 ммоль) та 6,8-дибромімідазо[1,2-а]піразину (601 мг, 2,2 ммоль) у IPA (15 мл) додавали N,N-діізопропілетиламін (0,95 мл, 5,43 ммоль). Отриману суміш перемішували при 110 °C впродовж 16 год. Після цього додавали ДХМ (10 мл) та насичений водний розчин NaHCO₃ (15 мл). Отриманий водний шар розділяли та піддавали екстракції за допомогою ДХМ (2 x 10 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (10 мл) та сушили над сульфатом натрію. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на колонці ISCO Rf (колонка 24 г) при елююванні градієнтом 100% ДХМ – 60:35:5 ДХМ:Et₂O:MeOH з одержанням 6-бром-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)-3-(2-((тетрагідро-2H-піран-2-іл)оксі)етокси)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну XXV.

трет-Бутил-(6-бромімідазо[1,2-а]піразин-8-іл)(4-(4-(оксетан-3-іл)-піперазин-1-іл)-3-(2-((тетрагідро-2H-піран-2-іл)оксі)етокси)феніл)карбамат XXVI: 6-Бром-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)-3-(2-((тетрагідро-2H-піран-2-іл)оксі)етокси)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-амін XXV (1,2 г, 2,4 ммоль) піддавали реакції відповідно до способу, аналогічного способу, приведеному під заголовком, описаним у прикладі з проміжною сполукою 1.01 (перетворення III у IV) з одержанням трет-бутил-(6-бромімідазо[1,2-а]піразин-8-іл)(4-(4-(оксетан-3-іл)-піперазин-1-іл)-3-(2-((тетрагідро-2H-піран-2-іл)оксі)етокси)феніл)карбамату XXVI.

трет-Бутил-(6-(6-(біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)піразин-2-іл)-імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)-3-(2-((тетрагідро-2H-піран-2-іл)оксі)етокси)феніл)карбамат XXVII: трет-Бутил-(6-бромімідазо[1,2-а]піразин-8-іл)(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)-3-(2-((тетрагідро-2H-піран-2-іл)оксі)етокси)феніл)карбамат XXVI піддавали реакції з XV відповідно до способів з ХІМІЧНИМ ПЕРЕТВОРЕННЯМ В, описаним у прикладі 2, з одержанням необхідної сполуки – трет-бутил-(6-(6-(біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)піразин-2-іл)-імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)-3-(2-((тетрагідро-2H-піран-2-іл)оксі)етокси)феніл)карбамату XXVII.

2-(5-((6-(6-амінопіразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)аміно)-2-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)фенокси)етанол (5): Зі сполуки трет-бутил-(6-(6-(біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)піразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)-3-(2-((тетрагідро-2H-піран-2-іл)оксі)етокси)-феніл)-карбамату XXVII (313 мг, 0,35 ммоль) знімали захист за допомогою способу, аналогічного способу, описаному у прикладі 2, з одержанням 2-(5-((6-(6-амінопіразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)аміно)-2-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)фенокси)етанолу (5). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺: 504,3. ¹H ЯМР (300 МГц, d₆-DMCO) δ: 9,52 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,14 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,81 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,74 – 7,60 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,47 (s, 2H), 5,74 (s, 1H), 4,86 – 4,76 (m, 1H), 4,50 (dt, J = 25,6, 6,3 Гц, 4H), 4,04 (t, J = 5,1 Гц, 2H), 3,73 (q, J = 5,1 Гц, 2H), 3,51 – 3,42 (m, 1H), 3,02 (s, 4H), 2,40 (s, 4H).

Приклад 6. Одержання 2-((4-(4-((6-(6-амінопіразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)аміно)феніл)піперазин-1-іл)метил)пропан-1,3-діолу (6)



Оксетан-3-карбальдегід XXVIII: У круглодонній колбі, оснащений якорем мішалки, оксетан-3-ілметанол (2,00 г, 22,7 ммоль) розчиняли у ДХМ (50 мл), та додавали періодинан Десса-Мартіна (10,67 г, 28,38 ммоль) однією порцією. Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж ночі. Отримані тверді речовини профільтрували через целіт та промивали за допомогою ДХМ (3 мл x 5). Фільтрат видаляли та концентрували під вакуумом, а отриманий неочищений оксетан-3-карбальдегід XXVIII безпосередньо використовували на наступній стадії.

1-(4-Нітрофеніл)-4-(оксетан-3-ілметил)піперазин XXIX: У круглодонну колбу, оснащену якорем мішалки, вносили оксетан-3-карбальдегід XXVIII (0,977 г, 11,35 ммоль), 1-(4-нітрофеніл)піперазин (1,18 г, 5,68 ммоль) у ДХМ (100 мл) та HOAc (1,70 г, 28,38 ммоль) у ДХМ (2 мл). Через 5 хвилин додавали $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (24,06 г, 113,05 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 год. Більшу частину летких речовин видаляли у вакуумі. Додавали ДХМ (200 мл), а потім насичений водний розчин NaHCO_3 (20 мл), та отриману суміш перемішували впродовж 20 хвилин. Органічну фазу відділяли та промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 (20 мл x 3), сольовим розчином (20 мл x 1), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, та видаляли розчинники під вакуумом. Отриманий залишок пропускали через колонку з силікагелем (MeOH: ДХМ = 0: 100 до 5: 95 до 25: 75) з одержанням необхідної сполуки XXIX.

4-(4-(Оксетан-3-ілметил)піперазин-1-іл)анілін XXX: У круглодонну колбу, оснащену якорем мішалки, вносили 1-(4-нітрофеніл)-4-(оксетан-3-ілметил)піперазин XXIX (3,20 г, 11,54 ммоль), етанол (60 мл) та воду (60 мл). Додавали залізо (4,51 г, 80,77 ммоль) та хлорид амонію (4,32 г, 80,77 ммоль), після чого реакційну суміш нагрівали при 80 °C впродовж 1 год., а потім фільтрували через целіт та промивали ДХМ (5 мл x 5). Отриманий фільтрат піддавали екстракції за допомогою ДХМ (20 мл x 3). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (20 мл x 2), сольовим розчином (20 мл x 1), сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Отримували необхідний 4-(4-(оксетан-3-ілметил)піперазин-1-іл)анілін XXX.

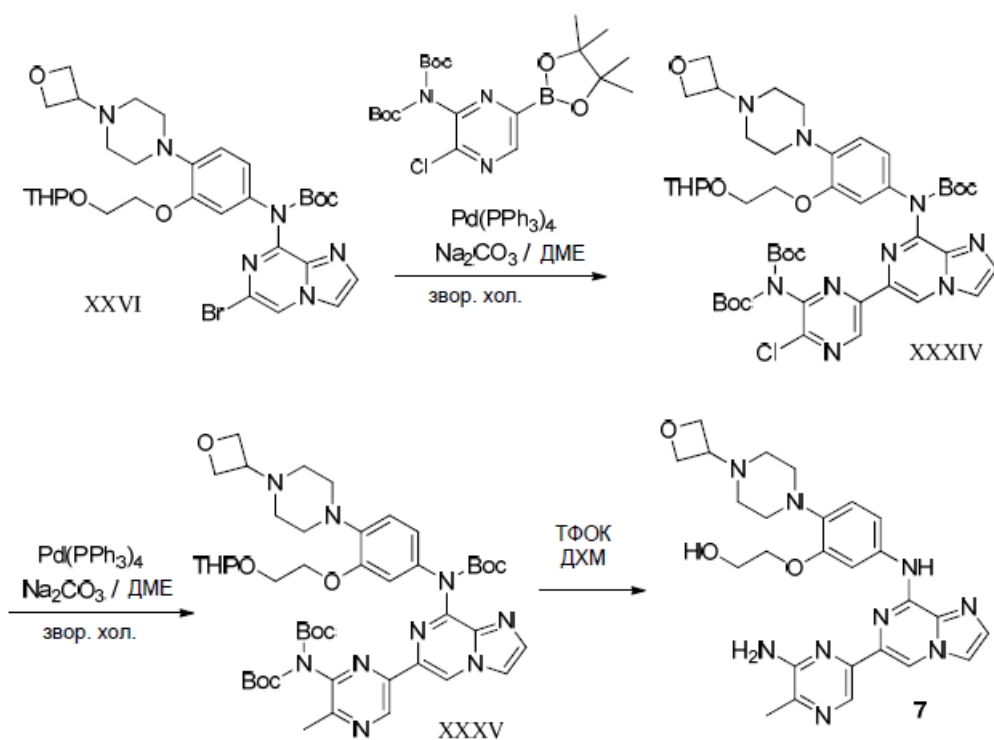
6-Бром-N-(4-(4-(оксетан-3-ілметил)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-амін XXXI: У запаювану трубку, оснащену якорем мішалки, вносили 4-(4-(оксетан-3-ілметил)піперазин-1-іл)анілін XXX (1,19 г, 4,81 ммоль), 6,8-дибромімідазо[1,2-а]піразин (1,33 г, 4,81 ммоль), ізопропанол (24,1 мл) та діізопропілетиламін (1,37 г, 10,58 ммоль), та отриману реакційну суміш нагрівали при 100 °C впродовж ночі. Більшу частину розчинників видаляли під вакуумом, та до отриманої суміші додавали ДХМ (200 мл). Отриманий розчин промивали H₂O (20 мл x 2), сольовим розчином (20 мл x 1), сушили над Na₂SO₄, фільтрували, та видаляли розчинники під вакуумом. Отриманий залишок пропускали через колонку з силікагелем (MeOH: ДХМ = 5: 95), та отримували необхідну речовину XXXI, 0,692 г у вигляді твердої речовини світло-червоного кольору.

трет-Бутил-(6-бромімідазо[1,2-а]піразин-8-іл)(4-(1-(оксетан-3-ілметил)-піперидин-4-іл)феніл)карбамат XXXII: У круглодонну колбу, оснащену якорем мішалки, вносили 6-бром-N-(4-(4-(оксетан-3-ілметил)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-амін XXXI (560 мг, 1,27 ммоль), ДХМ (11 мл), ди-трет-бутилдикарбонат (414,4 мг, 1,90 ммоль) та триетиламін (640,5 мг, 6,33 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 50 °C впродовж ночі. Додавали ДХМ (200 мл), та отриманий розчин промивали водою (20 мл x 2), сольовим розчином (20 мл x 1), сушили над Na₂SO₄, фільтрували, та видаляли розчинники під вакуумом. За допомогою колонкової хроматографії отримували необхідну сполуку XXXII у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

трет-Бутил-(6-(6-(біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)піразин-2-іл)-імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)(4-(4-(оксетан-3-ілметил)піперазин-1-іл)феніл)карбамат XXXIII: У круглодонну колбу, оснащену якорем мішалки, вносили трет-бутил-(6-бромімідазо[1,2-а]піразин-8-іл)(4-(4-(оксетан-3-ілметил)піперазин-1-іл)феніл)-карбамат XXXII (150 мг, 0,276 ммоль), N,N-бісВос 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразин-2-амін XV (255,8 мг, 0,607 ммоль) у ДМЕ (2,3 мл), Pd(PPh₃)₄ (16,0 мг, 0,14 ммоль), водний розчин Na₂CO₃ (1,0 н., 0,91 мл, 0,91 ммоль) та ДМЕ (2 мл). Отриману суміш нагрівали при 75 °C впродовж 2 год., потім додавали ДХМ (200 мл), та отриману суміш промивали водою (30 мл x 3), сольовим розчином (30 мл x 1), сушили над MgSO₄, фільтрували, та видаляли розчинники під вакуумом. Очищення на колонці з силікагелем (MeOH: ДХМ = 5: 95) дозволило одержати необхідну сполуку XXXIII.

2-((4-(4-((6-(6-амінопіразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)аміно)феніл)-піперазин-1-іл)метил)пропан-1,3-діол (6): До розчину трет-бутил-(6-(6-(біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)піразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)(4-(4-(оксетан-3-ілметил)піперазин-1-іл)феніл)карбамату XXXIII (250 мг, 0,33 ммоль) у ДХМ (30 мл) додавали ТФОК (940,3 мг, 8,25 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Додавали додаткову кількість ТФОК (752,2 мг, 6,60 ммоль), та проводили перемішування при кімнатній температурі впродовж ночі. Більшу частину розчинників видаляли під вакуумом, додавали ДХМ (200 мл) та насичений водний розчин NaHCO₃ (30 мл), та отриману суміш перемішували впродовж 30 хвилин. Органічну фазу відділяли, промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ (20 мл x 4), сольовим розчином (20 мл x 1). Водну фазу піддавали екстракції за допомогою ДХМ (30 мл x 2). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином (20 мл x 1), сушили над Na₂SO₄, фільтрували, та видаляли розчинники під вакуумом. Отриманий неочищений матеріал очищали на колонці ISCO з використанням MeOH: ДХМ = 0:100 до 5:95 до 7,5: 92,5 до 25: 75 для елюювання необхідних сполук. Отримували дві сполуки: перша – сполука оксетану, а друга – необхідна сполука 6. P_XMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺: 476. ¹H ЯМР (300 МГц, d₆-DMCO) δ: 9,51 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,14 (d, J = 1,5 Гц, 1 H), 7,95 (d, J = 9 Гц, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 6,99 (d, J = 9 Гц, 2 H), 6,48 (s, 2 H), 4,51 (ушир. S, 2 H), 3,43 (d, J = 6 Гц, 4 H), 3,12 (ушир. m, 4 H), 2,54 (ушир. m, 4 H), 2,34 (d, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,83 (m, 1 H).

Приклад 7. Одержання 2-(5-((6-(6-аміно-5-метилпіразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)аміно)-2-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феноксі)етанолу (7)



трет-бутил-трет-бутоксикарбоніл(6-(8-((трет-бутоксикарбоніл)(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)-3-(2-((тетрагідро-2Н-піран-2-іл)окси)етокси)феніл)-аміно)імідазо[1,2-а]піразин-6-іл)-3-хлорпіразин-2-іл)карбамат XXXIV: У колбу, оснащену зворотним холодильником, вносили трет-бутил-(6-бромімідазо[1,2-а]піразин-8-іл)(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)-3-(2-((тетрагідро-2Н-піран-2-іл)окси)етокси)феніл)карбамат XXVI (отриманий як описано у прикладі 5) (352 мг, 0,52 ммоль), 2-(біс-бос-аміно)-3-хлор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразин (отриманий за способом, аналогічним способу, використовуваному у прикладі 2 для одержання сполуки XV) (500 мг, 1,1 ммоль), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (30 мг, 0,03 ммоль) у карбонаті натрію (1,6 мл, 1М у H_2O) та ДМЕ (4,8 мл). Отриману суміш нагрівали до кипіння із зворотним холодильником впродовж 1 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили ДХМ та H_2O . Отриманий водний шар відділяли та піддавали екстракції за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на колонці ISCO Rf (колонка 4 г) при елюванні градієнтом 100 % ДХМ – 100 % 60/35/5 ДХМ/ Et_2O /MeOH, відповідні фракції об'єднували та концентрували з одержанням необхідної сполуки – трет-бутил-трет-бутоксикарбоніл(6-(8-((трет-бутоксикарбоніл)(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)-3-(2-((тетрагідро-2Н-піран-2-іл)окси)етокси)феніл)аміно)імідазо[1,2-а]піразин-6-іл)-3-хлорпіразин-2-іл)карбамату XXXIV.

трет-бутил-трет-бутоксикарбоніл(6-(8-((трет-бутоксикарбоніл)(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)-3-(2-((тетрагідро-2Н-піран-2-іл)окси)етокси)феніл)-аміно)імідазо[1,2-а]піразин-6-іл)-3-метилпіразин-2-іл)карбамат XXXV: У флакон для обробки мікрохвильовим випромінюванням вносили трет-бутил-трет-бутоксикарбоніл(6-(8-((трет-бутоксикарбоніл)(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)-3-(2-((тетрагідро-2Н-піран-2-іл)окси)етокси)феніл)аміно)імідазо[1,2-а]піразин-6-іл)-3-хлорпіразин-2-іл)карбамат XXXIV (258 мг, 0,28 ммоль), метилборонову кислоту (503 мг, 8,4 ммоль), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (32 мг, 0,03 ммоль) у карбонаті натрію (0,8 мл, 1М у H_2O) та ДМЕ (2,5 мл). Отриману суміш нагрівали при 150 °С впродовж 20 хвил. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили ДХМ та H_2O . Отриманий водний шар відділяли та піддавали екстракції за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на колонці ISCO Rf (колонка 4 г) при елюванні градієнтом 100 % ДХМ – 100 % 75/18/7 ДХМ/ Et_2O /MeOH з одержанням необхідної сполуки – трет-бутил-трет-бутоксикарбоніл(6-(8-((трет-бутоксикарбоніл)(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)-3-(2-((тетрагідро-2Н-піран-2-іл)окси)етокси)феніл)аміно)імідазо[1,2-а]піразин-6-іл)-3-метилпіразин-2-іл)карбамату XXXV.

2-(5-((6-(6-Аміно-5-метилпіразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)аміно)-2-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феноксі)етанол (7): До розчину трет-бутил-трет-бутоксикарбоніл(6-(8-((трет-бутоксикарбоніл)(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)-3-(2-((тетрагідро-2Н-піран-2-іл)окси)етокси)феніл)аміно)імідазо[1,2-а]піразин-6-іл)-3-метилпіразин-2-іл)карбамату XXXV (165 мг, 0,18 ммоль) у ДХМ (2,2 мл) додавали ТФОК (1,1 мл, 0,11 ммоль). Отриману суміш перемішували

при КТ впродовж 16 год. Реакційну суміш розводили 9:1 ДХМ:MeOH та H₂O. Отриманий водний шар відділяли та піддавали екстракції за допомогою 9:1 ДХМ:MeOH. Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії при елююванні градієнтом 100 % 75/18/7 ДХМ/Et₂O/MeOH – 100 % 70/20/10 ДХМ/Et₂O/MeOH з одержанням необхідної сполуки – 2-(5-((6-(6-аміно-5-метилпіразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)аміно)-2-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)фенокси)етанолу (7, 56 мг, 59 %). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺: 518,2. ¹H ЯМР (300 МГц, d₆-DMCO) δ: 9,49 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,13 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 7,85 – 7,66 (m, 2H), 7,62 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,87 – 4,77 (m, 1H), 4,50 (dt, J = 25,2, 6,3 Гц, 4H), 4,04 (t, J = 5,1 Гц, 2H), 3,74 (q, J = 5,2 Гц, 2H), 3,51 – 3,39 (m, 1H), 3,10 – 2,95 (m, 4H), 2,45 – 2,35 (m, 4H), 2,34 (s, 3H). Альтернативно сполука XXXIV може бути взята на даній стадії безпосередньо, та у неї аналогічним чином може бути знятий захист з одержанням 5-хлорпіразин-заміщеного аналогу.

Форми мономезилату та сукцинату

Аналіз мономезилатних (МСК) та сукцинатних форм сполуки відповідно до прикладу 2, приведених у даному описі, методом рентгенівської порошкової дифракції (XRPD) проводили на дифрактометрі (PANalytical XPERT-PRO, PANalytical B.V., Almelo, Нідерланди) з використанням випромінювання міді (Cu Kα, λ = 1,5418 Å). Зразки для аналізу готували шляхом поміщення подрібненого у порошок зразку у центр алюмінієвого тримача, оснащеного пластинкою для нульового фону. Генератор працював при напрузі 45 кВ та силі струму 40 мА. Використовували щілини Соллера 0,02 рад, антирозсіюючу щілину 1,0° та щілину розбіжності. Швидкість обертання зразку становила 2 с. Сканування проводили від 2 до 40° 2-тета. Аналіз даних проводили за допомогою X'Pert Highscore, версія 2.2c (PANalytical B.V., Almelo, Нідерланди) та програмного забезпечення для перегляду даних X'Pert data viewer, версія 1.2d (PANalytical B.V., Almelo, Нідерланди). Криві XRPD для Форм I та II мономезилату отримували з використанням наступних установок приладу: 45 кВ, 40 мА, Cu Kα, λ = 1,5418 Å, діапазон сканування 2. - 40°, розмір кроку 0,0167°, час підрахунку: 15,875 с. Криві XRPD для Форм I та II сукцинату отримували з використанням наступних установок приладу: 45 кВ, 40 мА, Cu Kα, λ = 1,5418 Å, діапазон сканування 2. - 40°, розмір кроку 0,0084°, час підрахунку: 95,250 с.

Спектри ¹H ЯМР мономезилатних (МСК) та сукцинатних форм сполуки відповідно до прикладу 2, отримували на приладі Varian 400-MR 400МГц з пристроєм для зміни проб 7620AS. Вихідні параметри по протонам були наступні: спектральна ширина: від 14 до -2 ppm (6397,4 Гц); релаксаційна затримка: 1 сек; час експозиції: 2,5559 с; число сканувань або повторів: 8; температура: 25 С. Зразки готували у диметилсульфоксиді-d₆, якщо не зазначено інше. Оффлайн аналіз проводили з використанням програмного забезпечення MNova.

Приклад 8 – Форма I 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну мономезилату

Форму I солі метансульфонової кислоти (МСК) отримували шляхом розчинення 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну (Приклад 2) у 11 об'ємах суміші ацетон/H₂O (36:64 об. %) з 1 моль-еквівалентом метансульфонової кислоти (МСК) при кімнатній температурі. У отриманий розчин вносили 19 об'ємів ацетону впродовж 1 години, та перемішували вміст реактору при кімнатній температурі впродовж ночі.

Аналіз методом XRPD для Форми I 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну мономезилату проводили як описано вище, та отримували дифракційну криву, представлену на фігурі 1, з піками, приведеними нижче у таблиці.

№	Позит. [°2-тета]	Відн. інт. [%]
1	19,6606	100
2	17,2746	93,07
3	17,8971	69,96
4	21,6306	65,74
5	25,7805	59,16
6	18,7593	51,5
7	13,7252	48,77
8	15,7206	41,91
9	24,7364	38,09
10	18,4345	36,84

У одному з варіантів реалізації Форма I 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну мономезилату може характеризуватися піками XRPD 19,7

(19,6606), 17,3 (17,2746), 17,9 (17,8971), 21,6 (21,6306) та 25,8 (25,7805). У іншому варіанті реалізації Форма I 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну мономезилату може характеризуватися піками XRPD 19,7 (19,6606), 17,3 (17,2746), 17,9 (17,8971) та 21,6 (21,6306). У іншому варіанті реалізації Форма I 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну мономезилату може характеризуватися піками XRPD 6,0, 6,2, 8,6 та 9,6.

Аналіз методом ЯМР для Форми I мономезилатної солі 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну I, проводили як описано вище, та у результаті отримували спектр ЯМР, представлений на фігурі 2.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,57 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,17 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8,03 – 7,96 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,69 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 4,78 (p, J = 8,0 Гц, 4H), 4,49 (m, 1H), 4,00 – 2,8 (m, 10H), 2,32 (s, 3H).

Диференційна скануюча калориметрія (ДСК): Аналіз методом ДСК здійснювали для кожної зі сполук згідно з прикладами, приведеними у даному описі, з використанням приладу TA Instruments Q2000 для ДСК. Зразок поміщали у алюмінієвий тигель для ДСК, та записували точну масу. Тигель накривали кришкою та потім або обжимали, або герметично запаювали. Ту ж комірку нагрівали при продувці азотом зі швидкістю 10 °С/хвил. до кінцевої температури 300 °С. Як калібрувальний стандарт використовували індій.

Результати аналізу методом ДСК для Форми I мономезилатної солі 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну, проведеного як описано вище, представлені на фігурі 3.

Термогравіметричний аналіз (ТГА): ТГА проводили для кожної зі сполук згідно з прикладами, приведеними у даному описі, з використанням приладу TA Instruments Q5000 TGA. Кожен зразок поміщали у алюмінієвий тигель для зразків та поміщали у піч для термогравіметричного аналізу. Піч нагрівали у атмосфері азоту зі швидкістю 10 °С/хвил. до кінцевої температури 300 °С. Піч для ТГА калібрували із застосуванням методу по точках Кюрі з використанням магнітів.

Результати аналізу методом ТГА для Форми I мономезилатної солі 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну, проведеного як описано вище, представлені на фігурі 4.

Приклад 9 – Форма II 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну мономезилату

Форму II мономезилатної солі 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну отримували шляхом сушки Форми I мономезилатної солі 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну (Приклад 8) у вакуумній печі при ~40 °С з продувкою N_2 .

Аналіз методом XRPD для Форми II 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну мономезилату проводили як описано вище, та у результаті отримували дифракційну криву, представлену на фігурі 5, з піками, приведеними нижче у таблиці.

№	Позит. [°2 тета]	Відн. інт. [%]
1	17,2698	100
2	25,1384	67,84
3	20,4423	63,66
4	19,5732	62,11
5	18,5264	50,36
6	17,7884	50,07
7	21,6273	45,52
8	15,2397	44
9	6,855	35,01
10	13,65	26

У одному з варіантів реалізації Форма II 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну мономезилату може характеризуватися піками XRPD 17,3 (17,2698), 25,1 (25,1384), 20,4 (20,4423), 19,6 (19,5732) та 18,5 (18,5264). У додатковому варіанті реалізації Форма II 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну мономезилату може характеризуватися піками XRPD 17,3 (17,2698), 25,1 (25,1384), 20,4 (20,4423) та 19,6 (19,5732). У іншому варіанті реалізації Форма II 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну мономезилату може характеризуватися піками XRPD 6,1, 6,9, 11,0 та 13,6.

У результаті аналізу методом ЯМР для Форми II мономезилатної солі 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-

(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну, проведеного як описано вище, був отриманий ЯМР-спектр, представлений на фігурі 6.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,61 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,19 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8,02 – 7,95 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,72 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,13 – 7,06 (m, 2H), 4,85 – 4,72 (m, 4H), 4,53 – 4,45 (m, 1H), 4,30 – 2,75 (m, 10H), 2,34 (s, 3H).

Результати аналізу методом ДСК для Форми II мономезилатної солі 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну, проведеного як описано вище, представлені на фігурі 7.

Результати аналізу методом ТГА для Форми II мономезилатної солі 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну, проведеного як описано вище, представлені на фігурі 8.

Приклад 10 – Форма I 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну сукцинату

Форму I 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну сукцинату отримували шляхом розчинення 1,6 моль-екв. бурштинової кислоти у ТГФ та наступного додавання отриманого кислого розчину 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну. Далі отриману речовину перемішували при кімнатній температурі з магнітною мішалкою впродовж ночі.

Аналіз методом XRPD для Форми I 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну сукцинату проводили як описано вище, та у результаті отримували дифракційну криву, представлену на фігурі 9, з піками, приведеними нижче у таблиці.

№	Позит. [°2-тета]	Відн. інт. [%]
1	16,5	100
2	24,5	38,64
3	17,7	9,27
4	28,4	8,68
5	21,8	7,57
6	8,0	6,53
7	23,1	4,59
8	12,1	4,38
9	8,3	3,78
10	27,1	3,65

У одному з варіантів реалізації Форма I 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну сукцинату може характеризуватися піками XRPD 16,5, 24,5, 17,7, 28,4 та 21,8. У іншому варіанті реалізації Форма I 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну сукцинату може характеризуватися піками XRPD 16,5, 24,5, 8,0 та 8,3.

У результаті аналізу методом ЯМР Форми I 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну сукцинату, проведеного як описано вище, був отриманий спектр ЯМР, представлений на фігурі 10.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,12 (s, 2H), 9,48 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,12 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 7,97 – 7,86 (m, 3H), 7,62 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 7,01 – 6,94 (m, 2H), 6,45 (s, 2H), 4,55 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 4,46 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 3,49 – 3,38 (m, 1H), 3,13 (t, J = 4,9 Гц, 4H), 2,40 (s, 10H).

Результати аналізу методом ДСК для Форми I 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну сукцинату, проведеного як описано вище, представлені на фігурі 11.

Результати аналізу методом ТГА для Форми I 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну сукцинату, проведеного як описано вище, представлені на фігурі 12.

Процес одержання Форми I 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну сукцинату також повторювали з використанням IPA, ацетону та 2-МеТНФ як розчинники.

Приклад 11 – Форма II 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну сукцинату

До вільної основи 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну додавали 10,0 частин 2-пропанолу, після чого здійснювали інтенсивне струшування з утворенням суспензії. Отримували окремий розчин бурштинової кислоти (0,43 частини, 1,6 моль-екв.) у 2-пропанолі (15 частин) при температурі навколишнього середовища, та

додавали його до зазначеної суспензії. Далі отриману суспензію струшували при кімнатній температурі впродовж приблизно 1 дня. До зазначеної суспензії додавали інший розчин бурштинової кислоти (0,09 частини, 0,3 моль-екв.) у 2-пропанолі (3 частини), та отриману суспензію струшували при кімнатній температурі впродовж приблизно двох днів. Отримували додатковий розчин бурштинової кислоти (0,27 частини, 1,0 моль-екв.) у 2-пропанолі (8 частин) при кімнатній температурі, додавали його до зазначеної суспензії, та отриману суспензію струшували впродовж приблизно 2 днів. Далі температуру вмісту доводили до 40°C, та отриману суспензію струшували впродовж приблизно двох годин. Далі температуру вмісту знову доводили до кімнатної, та здійснювали струшування впродовж приблизно 16 годин. Далі отриману суспензію фільтрували, обприскували 2-пропанолом (7,0 частин) та сушили при 60°C.

Аналіз методом XRPD для Форми II 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну сукцинату проводили як описано вище, та у результаті отримували дифракційну криву, представлену на фігурі 13, з піками, приведеними нижче у таблиці.

№	Позит. [°2 тета]	Відн. інт. [%]
1	24,9821	100
2	16,3186	38,39
3	21,952	18,44
4	7,8958	17,62
5	7,5828	6,9
6	28,5998	6,52
7	11,3329	5,73
8	30,8568	5,48
9	28,0273	5,21
10	21,5026	4,73

У одному з варіантів реалізації Форма II 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну сукцинату може характеризуватися піками XRPD 25,0 (24,9821), 16,3 (16,3186), 22,0 (21,952), 7,9 (7,8958) та 7,6 (7,5828). У іншому варіанті реалізації Форма II 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну сукцинату може характеризуватися піками XRPD 25,0 (24,9821), 16,3 (16,3186), 7,9 (7,8958) та 7,6 (7,5828).

У результаті аналізу методом ЯМР для Форми II 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну сукцинату, проведеного як описано вище, був отриманий ЯМР-спектр, представлений на фігурі 14.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,13 (s, 2H), 9,48 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,47z (s, 1H), 8,12 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 7,97 – 7,86 (m, 3H), 7,62 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 7,02 – 6,94 (m, 2H), 6,45 (s, 2H), 4,55 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 4,46 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,44 (p, J = 6,3 Гц, 1H), 3,17 – 3,10 (m, 4H), 2,40 (s, 10H), 1,02 (d, J = 6,1 Гц, 2H).

Результати аналізу методом ДСК для Форми II 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну сукцинату, проведеного як описано вище, представлені на фігурі 15.

Результати аналізу методом ТГА для Форми II 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну сукцинату, проведеного як описано вище, представлені на фігурі 16.

Біологічні приклади

Приклад 12: Біохімічне дослідження Syk з високою швидкістю обробки

Активність Syk визначали з використанням KinEASE (Cisbio), імуноаналізу з розділенням у часі флуоресцентним резонансним переносом енергії (англ.: time-resolved fluorescence resonance energy transfer, TR-FRET). У даному дослідженні Syk каталізує фосфорилування XL665-міченого пептидного субстрату. З отриманим фосфорильованим пептидом зв'язується кон'юговане з європієм фосфотирозинспецифічне антитіло. Утворення фосфорильованого пептиду кількісно оцінювали за допомогою TR-FRET з використанням європію як донору та XL665 як акцептору у 2-етапному дослідженні з кінцевих точок. Коротко, тестовані сполуки серійно розводили у DMSO та поміщали у білі незв'язуючі 384-лункові планшети малого об'єму Corning з використанням акустичного розподільника рідини Echo 550 (Labcyte®). Фермент Syk та субстрати розподіляли у планшети для аналізу з використанням Multi-Flo (Bio-Tek Instruments). Стандартні 5 мкл реакційної суміші містили 20 мкМ АТФ, 1 мкМ біотинільований пептид, 0,015 нМ Syk у реакційному буфері (50 мМ Hepes, pH 7,0, 0,02 % NaN₃, 0,1 % бичачий сироватковий альбумін, 0,1 мМ ортованадат, 5 мМ MgCl₂, 1 мМ DTT, 0,025 % NP-40). Після інкубування протягом 30 хвилин при кімнатній температурі, додавали 5 мкл розчину для закінчення та визначення (1:200 розчину, міченого криптомом європію пептидного антитіла для припинення фосфорилування та 125 нМ індикатору стрептавідин-XL665 у

50 мМ буферу HEPES з рН 7,0 для детектування, що містить достатню кількість ЕДТА). Дали планшет додатково інкубували протягом 120 хвилин при кімнатній температурі, та проводили його зчитування з використанням багатофункціонального рідеру Envision 2103 (PerkinElmer) із збудженням/емісією/емісією FRET при 340 нм/615 нм/665 нм, відповідно. Інтенсивність флуоресценції при довжинах хвиль емісії 615 нм та 665 нм виражали у вигляді співвідношення (665 нм/615 нм). Відсоток інгібування розраховували у такий спосіб:

$$\% \text{ інгібування} = 100 \times (\text{Відношення Зразок} - \text{Відношення } 0\% \text{ інгібування}) / (\text{Відношення } 100\% \text{ інгібування} - \text{Відношення } 0\% \text{ інгібування}),$$

де 0,1% ДМСО (0% інгібування) слугував як негативний контроль, а 1 мкМ K252a (100% інгібування) використовували як позитивний контроль. Активність сполук згідно з прикладами 1-7 представлена у наступній таблиці, з якої видно, що зазначені сполуки є інгібіторами Syk з IC₅₀ менше 50 нМ.

№ прикладу: назва сполуки	IC ₅₀ у відн. Syk (нМ)
Пр.-1: 6-(6-аміно-5-метилпіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-амін	6,2
Пр.-2: 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-амін	13,5
Пр.-3: (R)-(4-(4-((6-(6-амінопіразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)аміно)феніл)морфолін-2-іл)метанол	13,3
Пр.-4: 6-(6-амінопіразин-2-іл)-5-метил-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-амін	44
Пр.-5: 2-(5-((6-(6-амінопіразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)аміно)-2-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феноксі)етанол	12,2
Пр.-6: 2-((4-(4-((6-(6-амінопіразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)аміно)феніл)піперазин-1-іл)метил)пропан-1,3-діол	14,5
Пр.-7: 2-(5-((6-(6-аміно-5-метилпіразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)аміно)-2-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феноксі)етанол	8,7

Приклад 13: Дослідження базофілів CD63 цільної крові у скринінговому біологічному дослідженні з високою швидкістю обробки (англ.: high-throughput biological screen, HTBS) у 384 лунках

Оцінювали активність Syk у співвідношенні зі зниженою активацією базофілів, вимірюваною по експресії CD63 у дослідженні базофілів цільної крові людини (25% крові). Активацію базофілів визначали у цільній крові людини з використанням набору Flow CASTt (Buhlmann Laboratories AG, Baselstrasse, Швейцарія) згідно із протоколом, наданим виробником, з невеликими модифікаціями. Свіжу цільну кров у гепарині збирали та доставляли у той же день (AllCells, Emeryville, Каліфорнія). Зразки цільної крові інкубували або із ДМСО (кінцева концентрація 1%), або із серійно розведеними у ДМСО сполуками протягом 60 хвилин при 37 °С. Базофіли активували з використанням моноклональних антитіл анти-FcεRI та зафарбовували анти-CD63-FITC та анти-CCR3-PE протягом 20 хвилин при 37 °С (на лунку: 50 мкл цільної крові змішували з 113 мкл стимулюючого буферу, 8,5 мкл моноклональних антитіл анти-FcεRI, 8,5 мкл барвнику для антитіл CCR3-PE/CD63-FITC). Клітини центрифугували при 1000 x g протягом 18 хвилин, та видаляли 150 мкл/лунку надосадової рідини. Еритроцити лізували, та клітини фіксували у 2 етапи лізису: пелети клітин повторно суспендували у 150 мкл/лунку 1X буферу для лізису, проводили інкубування при кімнатній температурі протягом 10 хвилин та збирали пелети клітин шляхом центрифугування при 1200 об./хвил. протягом 5 хвилин. Клітини двічі промивали промивним буфером 150 мкл/лунку та повторно суспендували у кінцевому об'ємі промивного буферу 75 мкл/лунку або для проведеного відразу ж аналізу методом поточної цитометрії, або для інкубування протягом ночі при 4 °С з наступним аналізом методом поточної цитометрії. Дегрануляцію (активацію базофілів) визначали за експресією CD63 на поверхні CCR 3-позитивних клітин. Визначали відсоток CD 63-позитивних клітин у популяції обраних (gated) базофілів та нормалізували його стосовно ДМСО (негативний контроль) та контрольної сполуки (позитивний контроль). Активність сполук згідно із прикладами 1-7 представлена у наступній таблиці, з якої видно, що зазначені сполуки є ефективними для зменшення активації базофілів з EC₅₀ менше 200 нМ.

№ прикладу: назва сполуки	EC ₅₀ у відн. CD63 (нМ)
Пр.-1: 6-(6-аміно-5-метилпіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-амін	51

Пр.-2: 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-амін	80
Пр.-3: (R)-(4-(4-((6-(6-амінопіразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)аміно)феніл)морфолін-2-іл)метанол	63
Пр.-4: 6-(6-амінопіразин-2-іл)-5-метил-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-амін	157
Пр.-5: 2-(5-((6-(6-амінопіразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)аміно)-2-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феноксі)етанол	120
Пр.-6: 2-((4-(4-((6-(6-амінопіразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)аміно)феніл)піперазин-1-іл)метил)пропан-1,3-діол	128
Пр.-7: 2-(5-((6-(6-аміно-5-метилпіразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)аміно)-2-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феноксі)етанол	167

Приклад 14: Кінетична розчинність

Оцінювали кінетичну розчинність сполук у фосфатному буфері з pH 7,4. Сполуки, що підлягають тестуванню, розчиняли у диметилсульфоксиді у концентрації 10 мМ. Вихідні зразки розводили: 3 мкл у 297 мкл фосфатного буферу з pH 7,4 (фосфатно-сольовий буфер Дульбекко (Sigma-Aldrich D8662), загальна молярність складала 0,149 М, а pH 7,43). Далі зразки інкубували протягом 24 годин при 37 °С з перемішуванням, центрифугували, відбирали аліквоту та визначали у ній кількість сполуки відносно відомої стандартної концентрації 0,1 мМ. Кінетична розчинність сполуки згідно із прикладами 1-7 представлена у наступній таблиці, звідки видно, що сполуки мають кінетичну розчинність при pH 7,4, що перевищує 90 мкМ.

№ прикладу: назва сполуки	Розчинність при pH 7,4 (мкМ)
Пр.-1: 6-(6-аміно-5-метилпіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-амін	95
Пр.-2: 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-амін	95
Пр.-3: (R)-(4-(4-((6-(6-амінопіразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)аміно)феніл)морфолін-2-іл)метанол	91
Пр.-4: 6-(6-амінопіразин-2-іл)-5-метил-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-амін	100
Пр.-5: 2-(5-((6-(6-амінопіразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)аміно)-2-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феноксі)етанол	97
Пр.-6: 2-((4-(4-((6-(6-амінопіразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)аміно)феніл)піперазин-1-іл)метил)пропан-1,3-діол	99

Приклад 15: Дослідження стабільності у гепатоцитах людини

Оцінювали стабільність сполук у гепатоцитах людини у вигляді передбачуваного кліренсу у гепатоцитах у л/год./кг. Сполуки, що підлягають тестуванню, розводили до концентрації 200 мкМ (4 мкл вихідного 10 мМ ДМСО у 196 мкл ACN:H₂O (50:50)). Пропранолол використовували як позитивний контроль, а тільки буфер без гепатоцитів як контроль 0%. Їх додатково розводили: 4 мкл за допомогою 891 мкл буферу КНВ (№ по каталогу InVitroGRO Z99074) з одержанням дозованого розчину 2X. У кожну лунку 24-лункового планшету додавали 250 мкл дозованого розчину 2X з 250 мкл клітин гепатоцитів (1 x 10⁶ життєздатних клітин/мл на лунку) або КНВ для контрольних зразків з одержанням кінцевої концентрації сполук 1 мкМ у процесі інкубування. Кінцева концентрація розчинника становила 0,01% ДМСО та 0,25% ACN. Культуральний планшет поміщали на шейкер та інкубували при 37 °С, 5% CO₂. Зразки відбирали у моменти часу 0, 1, 3 та 6 годин. Втрату основної сполуки визначали з використанням методів РХ-МС по стандартній кривій. Активність сполук згідно із прикладами 1-7 представлена у наступній таблиці, звідки видно, що кліренс у гепатоцитах був приблизно 0,12 л/год./кг або менше.

№ прикладу: назва сполуки	Кліренс у гепатоцитах (л/год./кг)
Пр.-1: 6-(6-аміно-5-метилпіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-амін	0,12
Пр.-2: 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-амін	0,055
Пр.-3: (R)-(4-(4-((6-(6-амінопіразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)аміно)феніл)морфолін-2-іл)метанол	0,09

№ прикладу: назва сполуки	Кліренс у гепатоцитах (л/год./кг)
іл)аміно)феніл)морфолін-2-іл)метанол	
Пр.-4: 6-(6-амінопіразин-2-іл)-5-метил-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-амін	0,08
Пр.-5: 2-(5-((6-(6-амінопіразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)аміно)-2-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феноксі)етанол	0,07
Пр.-6: 2-((4-(4-((6-(6-амінопіразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)аміно)феніл)піперазин-1-іл)метил)пропан-1,3-діол	0,08
Пр.-7: 2-(5-((6-(6-аміно-5-метилпіразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)аміно)-2-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феноксі)етанол	0,05

Приклад 16: Порівняння з відомими інгібіторами Syk

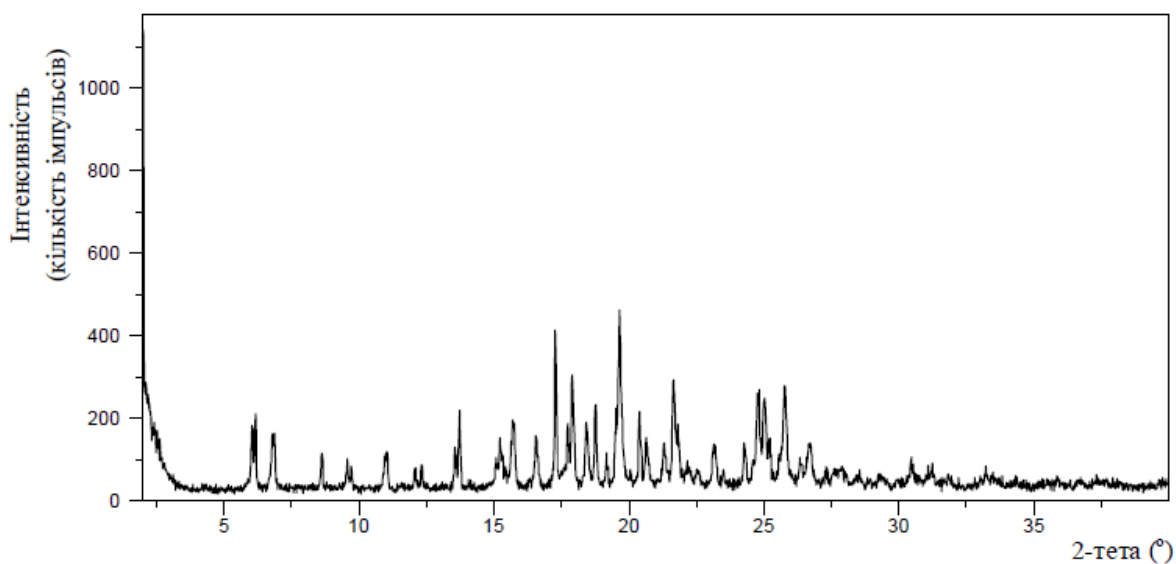
Дослідженнях згідно із прикладами 8-11 використовували для порівняння сполук, описаних у даному документі, зі сполуками, відомими у даній галузі техніки. Дані у порівнянні сполук згідно із прикладами 1-7 з рівніше описаними сполуками наведені у наступній таблиці. Із зазначених результатів очевидно, що сполуки, описані у даному документі, є бажаними інгібіторами Syk з посиленою активністю у відношенні Syk та CD63 у порівнянні з відомими сполуками, поліпшеною кінетичною розчинністю (щонайменше приблизно у 9 разів більш розчинні) та кліренсом у гепатоцитах (щонайменше приблизно у 2 рази менший кліренс). Таким чином, комбінація посиленої інгібуючої активності відносно Syk та CD63 з поліпшеними кінетичною розчинністю та кліренсом забезпечує сполуки, які, як очікується, є ефективними для лікування захворювань, описаних у даному документі, з поліпшеними фармакокінетичними властивостями.

Назва сполуки	IC ₅₀ у відн. Syk (нМ)	IC ₅₀ у відн. CD63 (нМ)	Розчинність при pH 7,4 (мкМ)	Кліренс у гепатоцитах (одиниці)
Пр.-1: 6-(6-аміно-5-метил-піразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-амін	6,2	51	95	0,12
Пр.-2: 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-амін	13,5	80	95	0,055
Пр.-3: (R)-(4-(4-((6-(6-аміно-піразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)аміно)феніл)-морфолін-2-іл)метанол	13,3	63	91	0,09
Пр.-4: 6-(6-амінопіразин-2-іл)-5-метил-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-амін	44	157	100	0,08
Пр.-5: 2-(5-((6-(6-амінопіразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)аміно)-2-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феноксі)етанол	12,2	120	97	0,07
Пр.-6: 2-((4-(4-((6-(6-аміно-піразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)аміно)феніл)-піперазин-1-іл)метил)пропан-1,3-діол	14,5	128	99	0,08
Пр.-7: 2-(5-((6-(6-аміно-5-метилпіразин-2-іл)імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)аміно)-2-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феноксі)етанол	8,7	167	н/о	0,05
Відомі сполуки:				
6-(5-амінопіридин-3-іл)-N-(4-морфолінофеніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-амін	31	101	5	0,68
6-(3-амінофеніл)-N-(3,4-диметоксифеніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-амін	188	809	3	0,24

Назва сполуки	IC ₅₀ у відн. Suk (нМ)	IC ₅₀ у відн. CD63 (нМ)	Розчинність при рН 7,4 (мкМ)	Кліренс у гепатоцитах (одиниці)
6-(5-аміно-6-метилпіридин-3-іл)-N-(4-морфолінофеніл)-імідазо[1,2-а]піразин-8-амін	16	250	5	0,80
6-(6-амінопіридин-3-іл)-N-(3,4-диметоксифеніл)-імідазо[1,2-а]піразин-8-амін	53	734	10	0,90

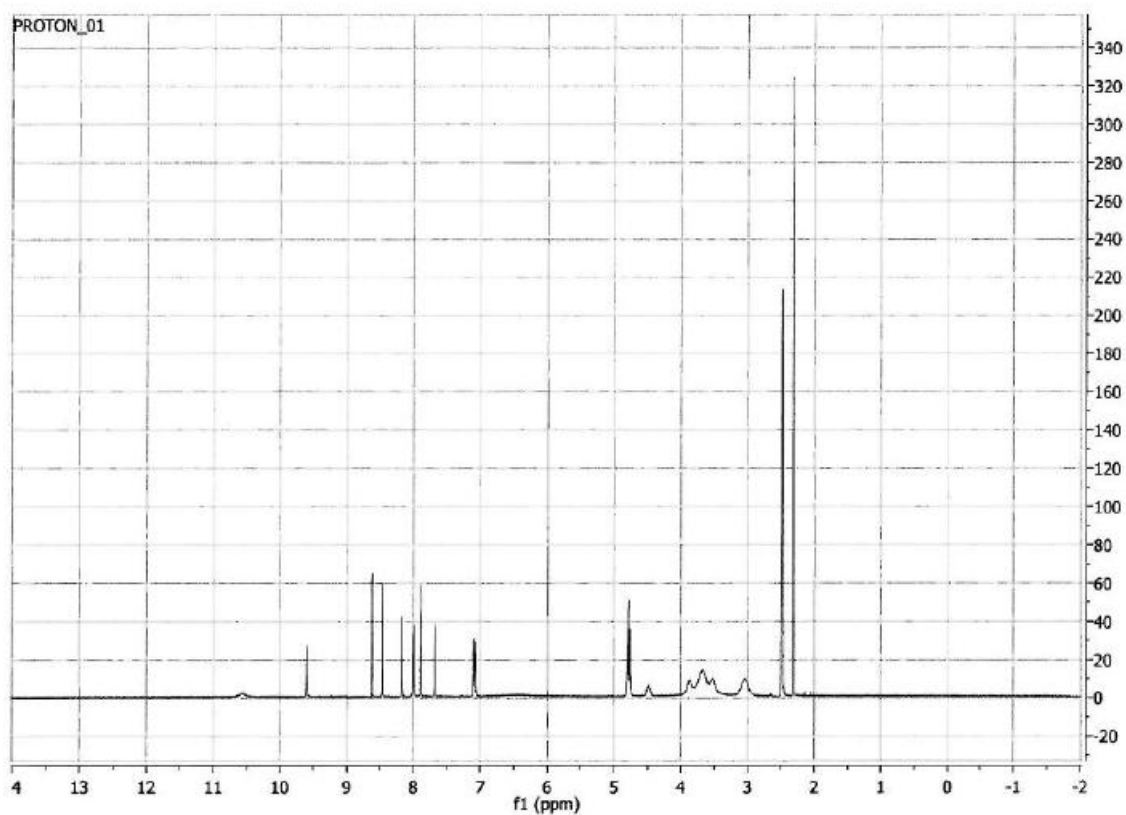
У даному описі приводяться посилання на різні патенти, патентні публікації та інші типи публікації (наприклад, журнальні статті). Зміст усіх патентів, патентних заявок та публікацій, згаданих у даному описі, тим самим повністю включений за допомогою посилання для всіх цілей.

Аналіз Форми І мономезилатної солі 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну методом XRPD



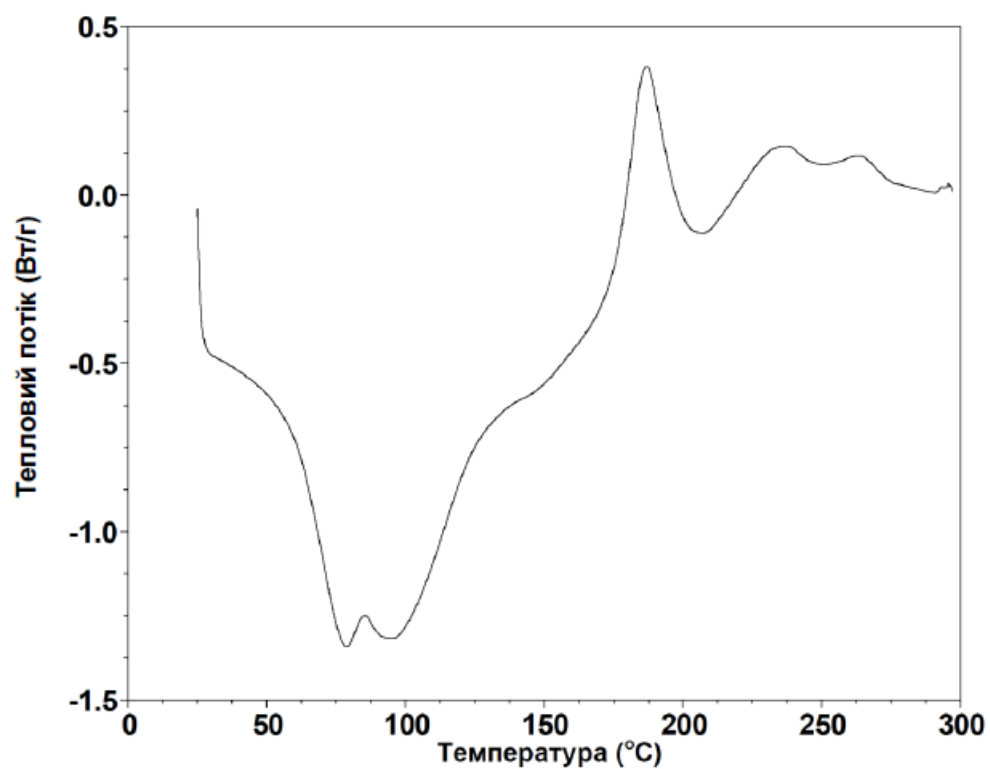
ФІГ. 1

Аналіз Форми ІІ мономезилатної солі 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну методом ЯМР



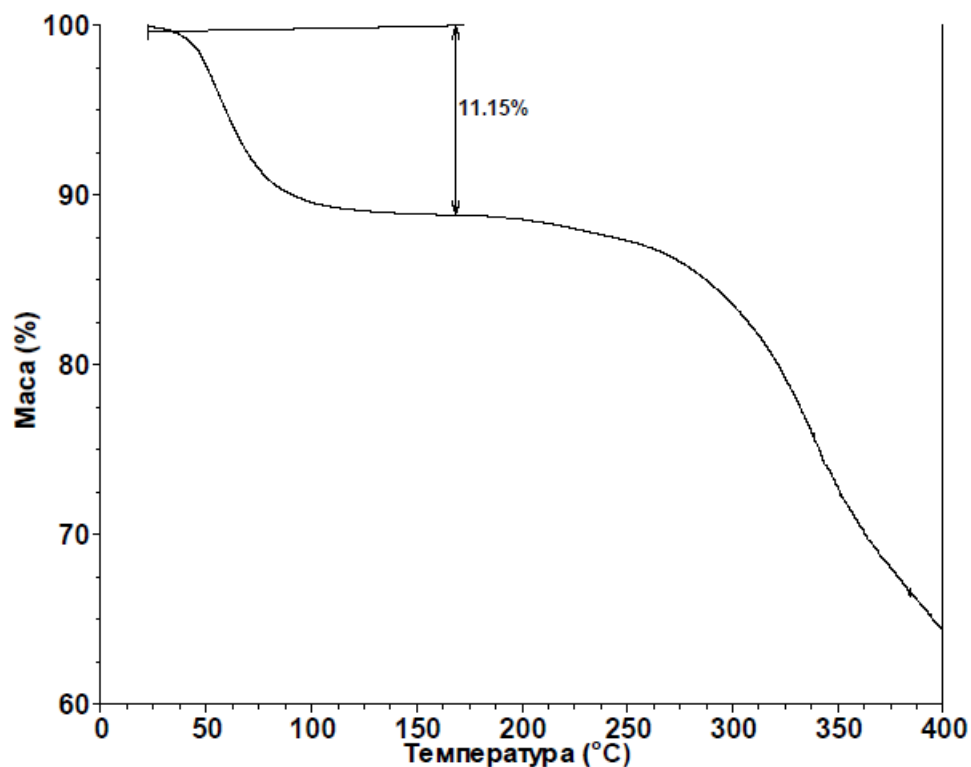
ФІГ. 2

Аналіз Форми І мономезилатної солі 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну методом ДСК



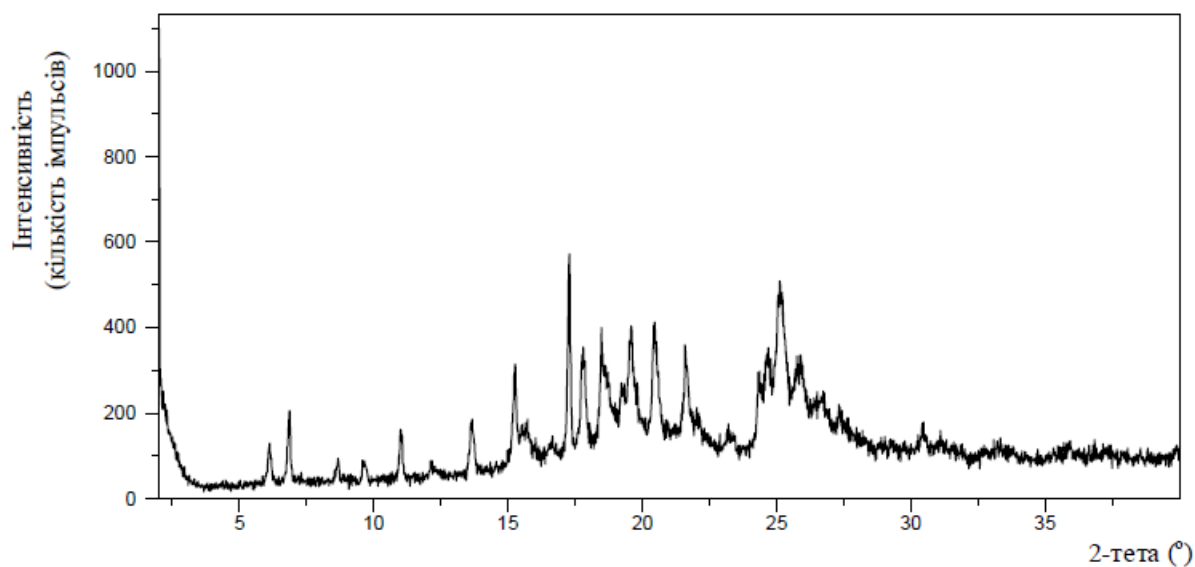
ФІГ. 3

**Аналіз Форми І мономезилатної солі 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну методом
ТГА**



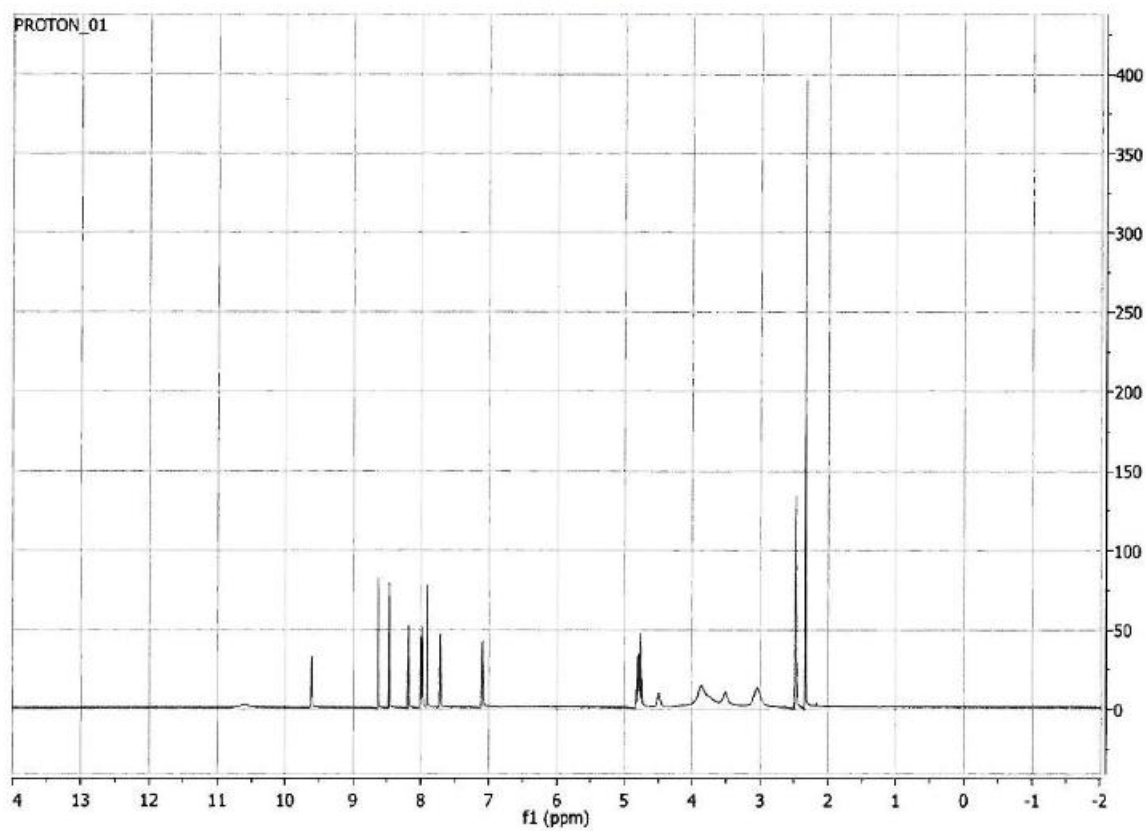
ФІГ. 4

**Аналіз Форми ІІ мономезилатної солі 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну методом
XRPD**



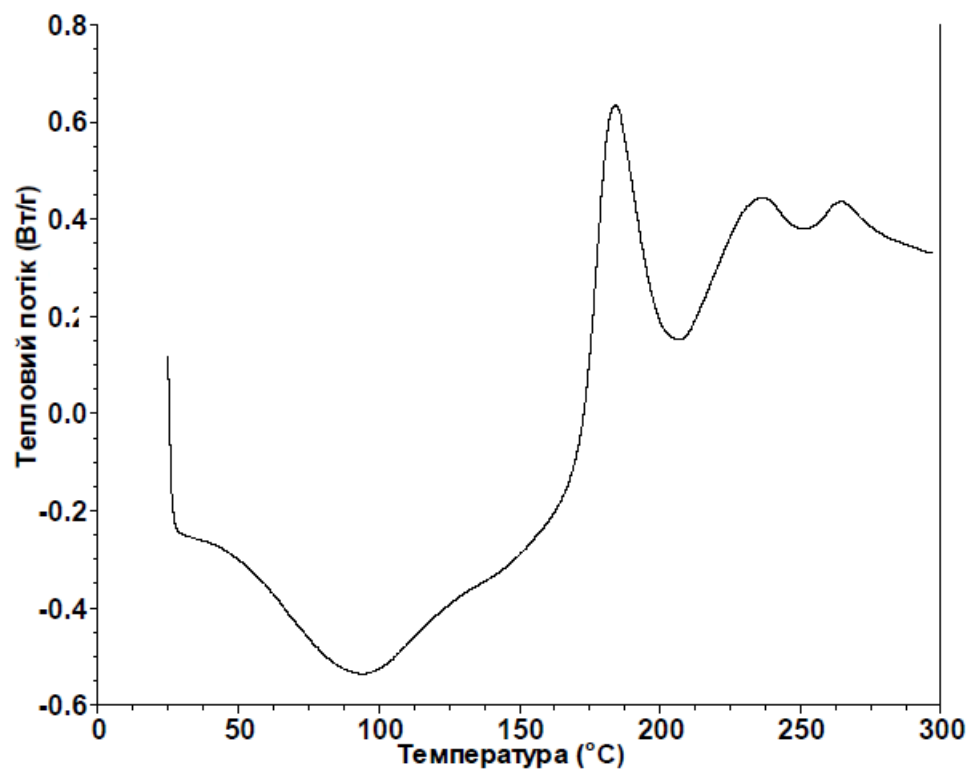
ФІГ. 5

Аналіз Форми II мономезилатної солі 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну методом ЯМР



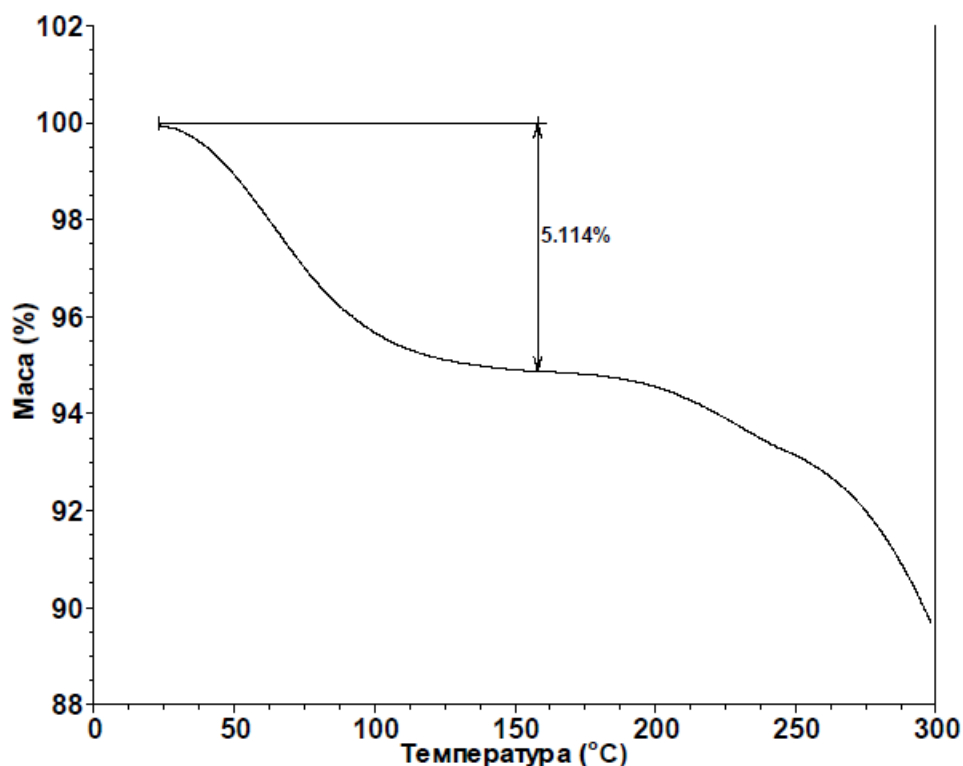
ФП. 6

Аналіз Форми ІІ мономезилатної солі 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну методом ДСК



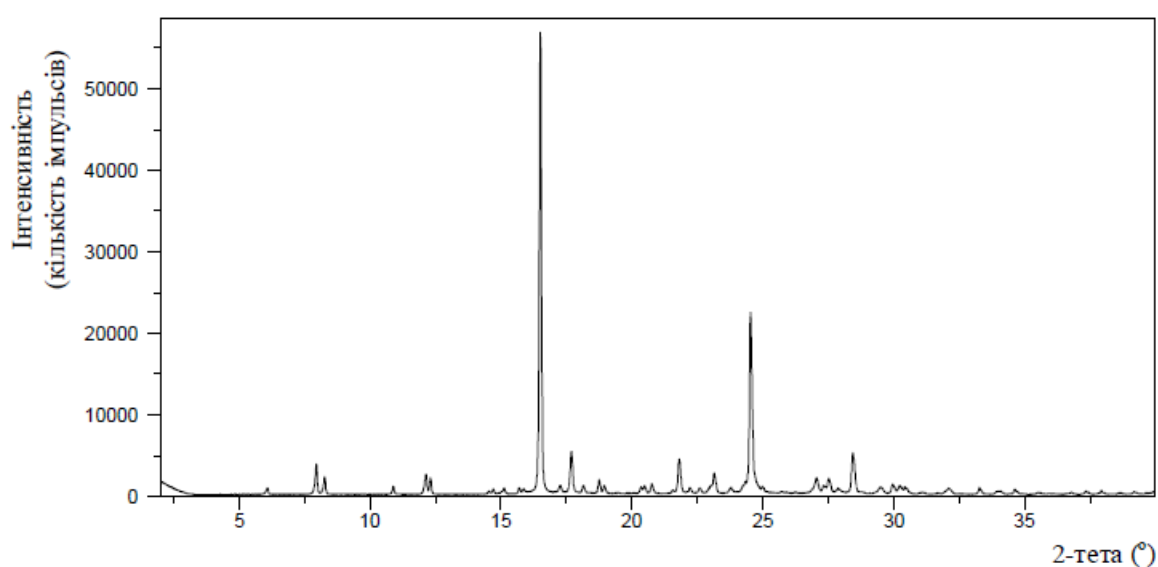
ФІІ. 7

Аналіз Форми II мономезилатної солі 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну методом ТГА



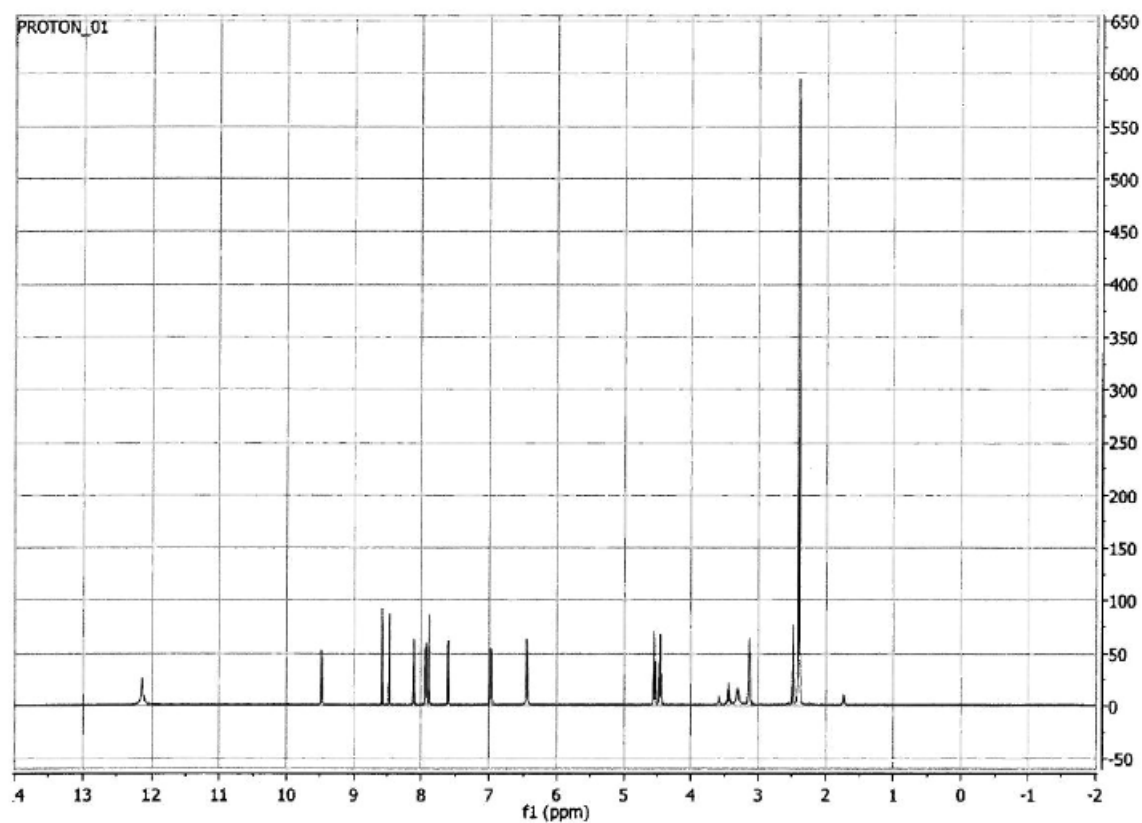
ФІГ. 8

Аналіз 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну сукцинату методом XRPD



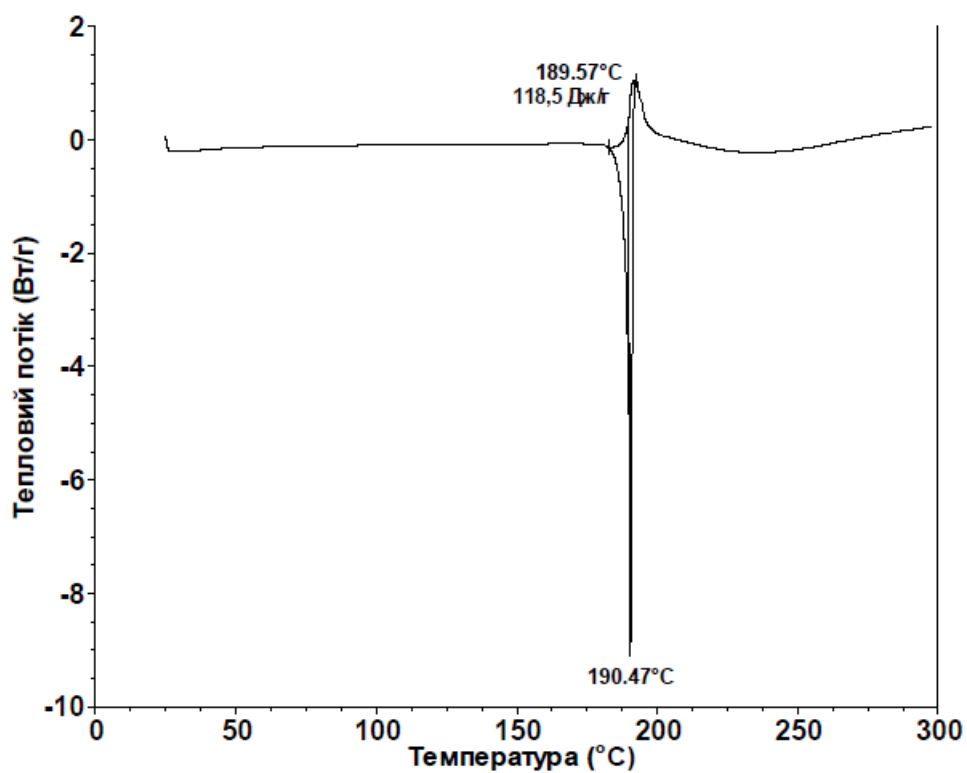
ФІГ. 9

Аналіз Форми І 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну сулфату методом ЯМР



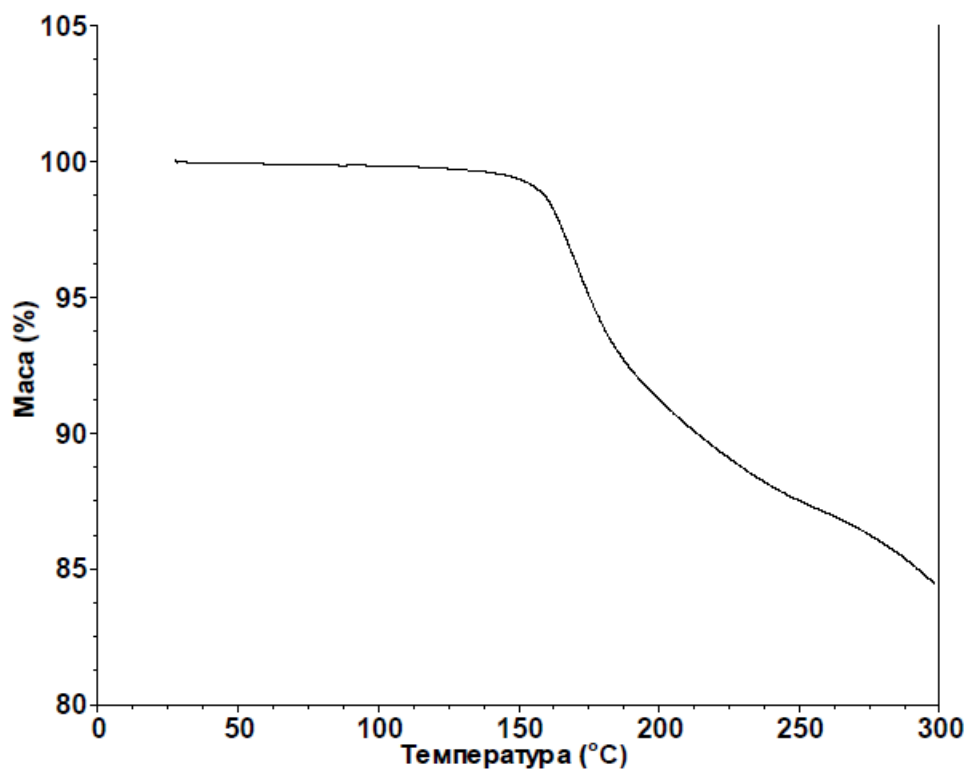
ФІГ. 10

Аналіз Форми І 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну сукцинату методом ДСК



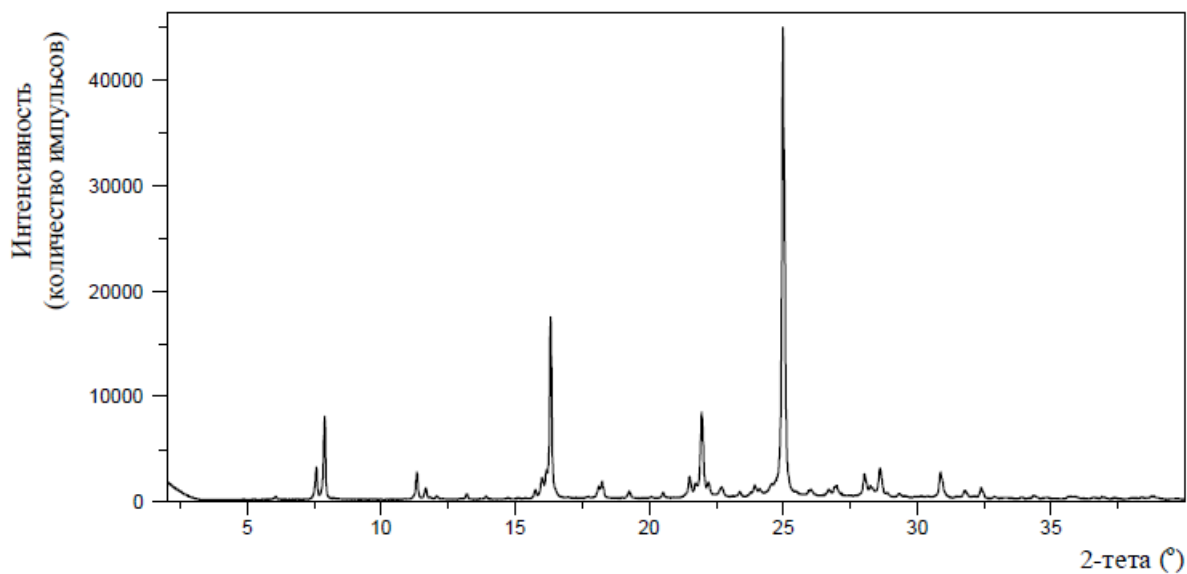
ФІГ. 11

Аналіз Форми І 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну сукцинату методом ТГА



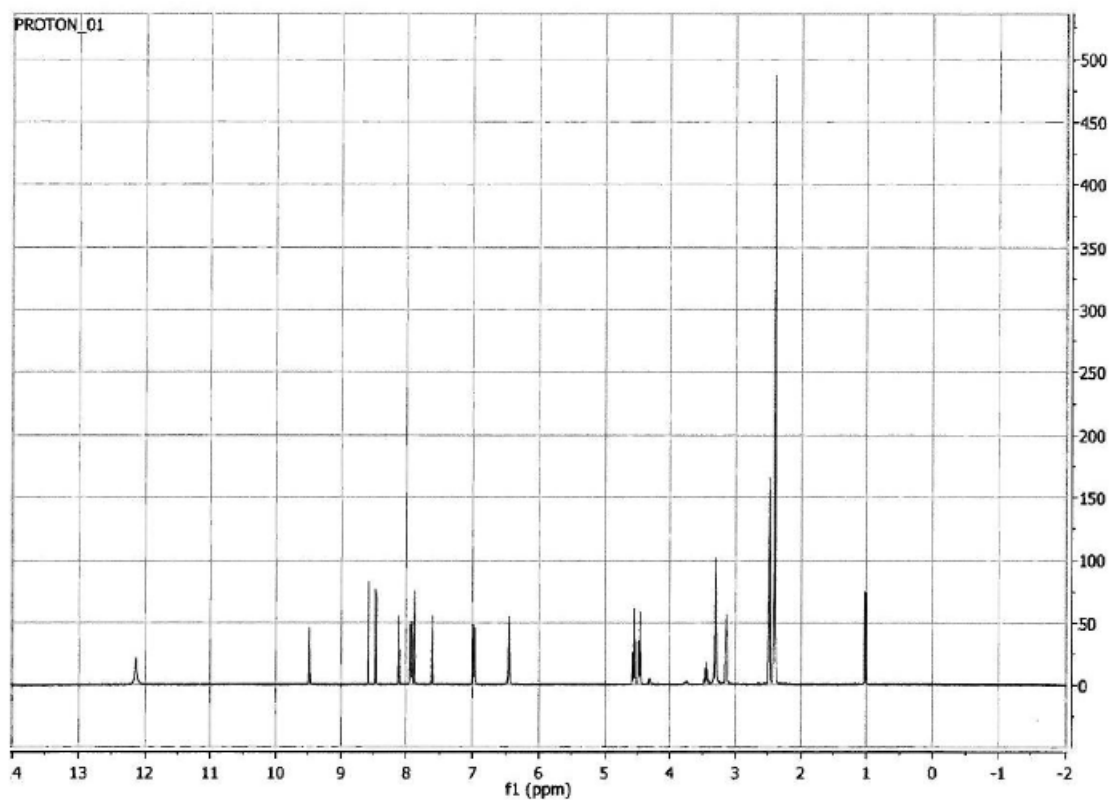
ФІГ. 12

Аналіз Форми ІІ 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну сукцинату методом XRPD



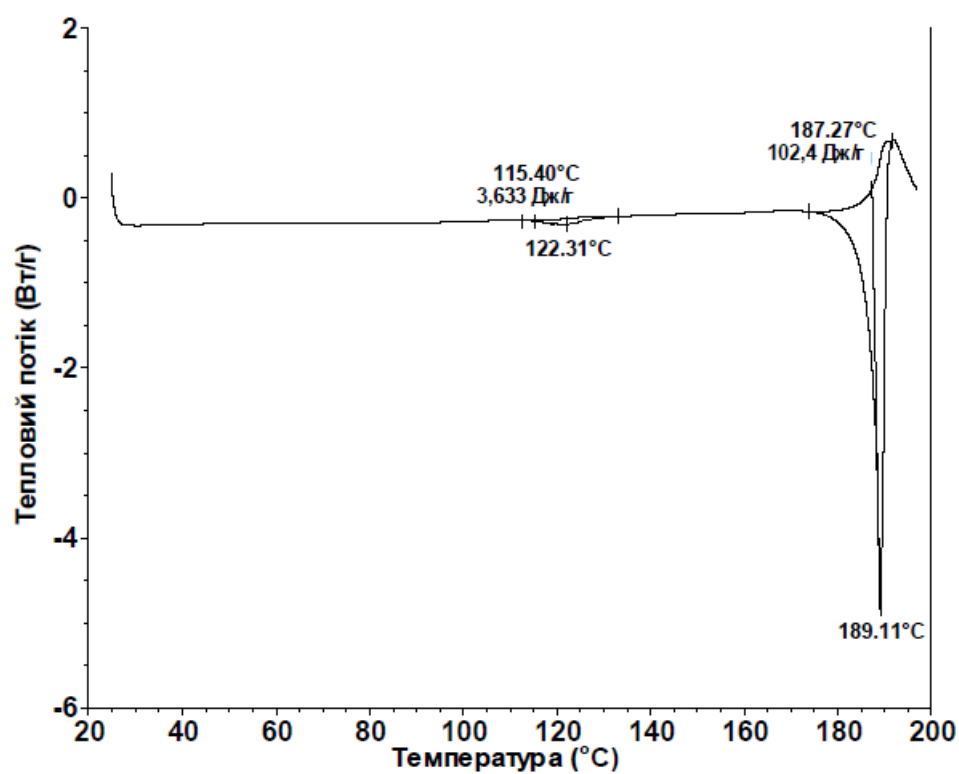
ФІГ. 13

Аналіз Форми ІІ 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну сукцинату методом ЯМР



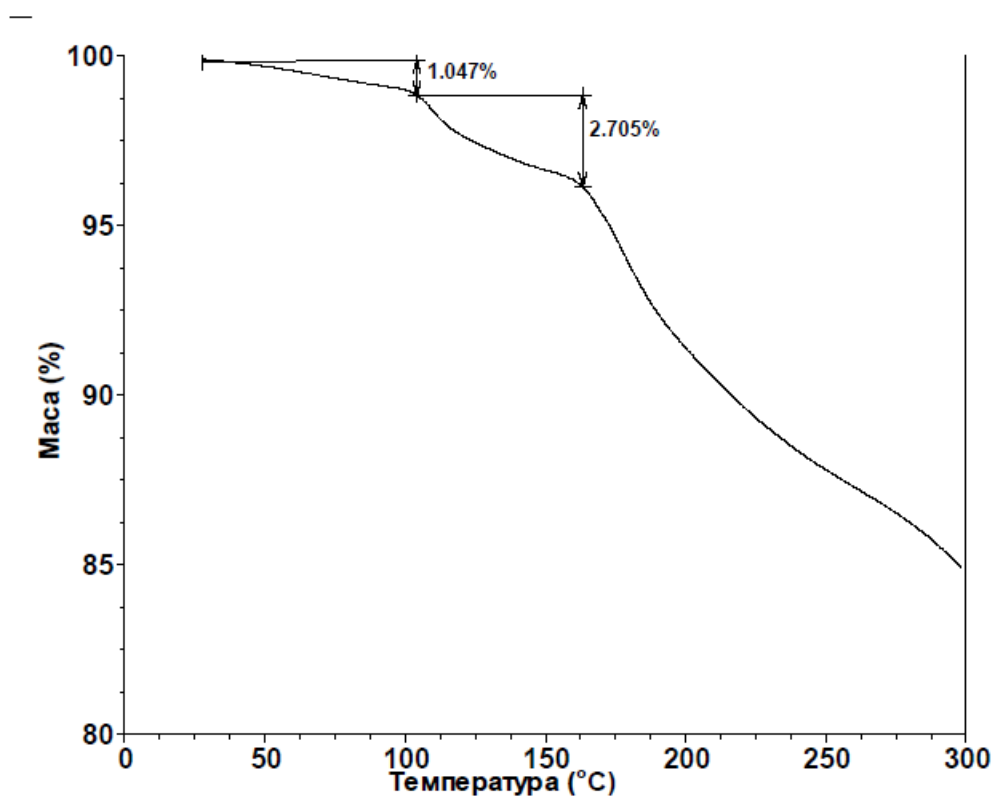
ФП. 14

Аналіз Форми II 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну сукцинату методом ДСК



ФП. 15

**Аналіз Форми II для 6-(6-амінопіразин-2-іл)-N-(4-(4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл)феніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-аміну сукцинату методом
ТГА**



ФІГ. 16