



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 130857

(13) C2

(51) МПК

C07D 405/12 (2006.01)

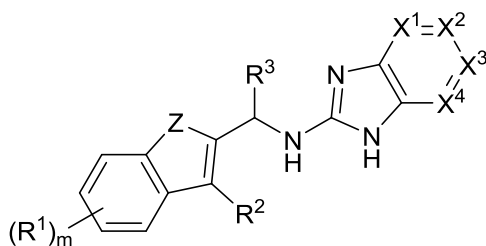
C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(21)** Номер заявки: **а 2024 00583****(22)** Дата подання заявки: **08.08.2022****(24)** Дата, з якої є чинними
права інтелектуальної
власності: **28.05.2026****(31)** Номер попередньої
заявки відповідно до
Паризької конвенції: **63/231,156****(32)** Дата подання
попередньої заявки
відповідно до
Паризької конвенції: **09.08.2021****(33)** Код держави-учасниці
Паризької конвенції,
до якої подано
попередню заявку: **US****(41)** Публікація відомостей
про заявку: **17.04.2024, Бюл.№ 16****(46)** Публікація відомостей
про державну
реєстрацію: **27.05.2026, Бюл.№ 21****(86)** Номер та дата
подання міжнародної
заявки, поданої
відповідно до
Договору РСТ **PCT/US2022/039674,
08.08.2022****(72)** Винахідник(и):**Ст. Джін мол. Девід (US)****(73)** Володілець (володільці):**СКОРПІОН ТЕРАПЬЮТІКС, ІНК.,**
Lilly Corporate Center, 893 S. Delaware St.,
Indianapolis, Indiana 46285, United States of
America (US)**(74)** Представник:**Шляховецький Ілля Олександрович,**
реєстр. №190**(56)** Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:
WO 2016/001855 A1, 07.01.2016
The PI3K Pathway Relevant to claim No. 1-50
1-50 in Human Disease / D. Fruman et al. //
Cell. 2017. Vol. 170. No. 4. P. 605-635
Maximal Unbiased Benchmarking Data Sets
for Human Chemokine Receptors and
Comparative Analysis / J. Xia et al. // Journal
of Chemical Information and Modeling // 2018.
Vol. 58. No. 5. P. 1104-1120
Antiproliferative potency of novel benzofuran-
2-carboxamides on tumour cell lines:
mechanisms and determination of crystal
structure / Hranjec et al. // European Journal of
Medicinal Chemistry. 2012. Vol. 59. P. 111-
119
WO 2017/221272 A1, 28.12.2017**(54) СПОЛУКИ, ЩО ІНГІБУЮТЬ ІЗОФОРМУ АЛЬФА РІЗК, І СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ ОНКОЛОГІЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ****(57)** Реферат:

(I)

UA 130857 C2

Цей винахід належить до сполук Формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей, які інгібують ізоформу альфа (PI3K α) фосфатидилінозитол-4,5-бісфосфат-3-кінази (PI3K). Ці хімічні сполуки корисні, наприклад, для лікування стану, захворювання або розладу, при якому підвищена (наприклад, надмірна) активація PI3K α сприяє патології та/або симптомам, та/або прогресу стану, захворювання або розладу (наприклад, онкологічного захворювання) у суб'єкта (наприклад, людині). Цей винахід також пропонує композиції, що містять їх та способи їх використання та виготовлення.

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Цей винахід відноситься до сполук Формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей, які інгібують ізоформу альфа (PI3K α) фосфатидилінозитол-4,5-бісфосфат-3-кінази (PI3K). Ці хімічні сполуки корисні, наприклад, для лікування стану, захворювання або розладу, при якому підвищена (наприклад, надмірна) активація PI3K α сприяє патології та/або симптомам, та/або прогресу стану, захворювання або розладу (наприклад, онкологічного захворювання) у суб'єкта (наприклад, людини). Цей винахід також пропонує композиції, що містять їх, та способи їх застосування та виготовлення.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Ізоформа альфа фосфатидилінозитол-4,5-бісфосфат-3-кінази (PI3K) (PI3K α), що кодується геном PIK3CA, є частиною сигнальної мережі PI3K/AKT/TOR і змінюється при деяких видах онкологічного захворювання людини. Декілька дослідників продемонстрували, що передача сигналів PI3K/AKT бере участь у фізіологічних та патофізіологічних функціях, які керують прогресуванням пухлини, таких як метаболізм, ріст клітин, проліферація, ангиогенез та метастазування. (Див., Fruman, D.A. The PI3K Pathway in Human Disease. *Cell* 2017, 170, 605–635 and Janku, F. et al., Targeting the PI3K pathway in cancer: Are we making headway? *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2018, 15, 273–291.) Пригнічення (наприклад, фармакологічне або генетичне) передачі сигналів PI3K/AKT/TOR може спричинити загибель клітин онкологічного захворювання та регресію росту пухлини.

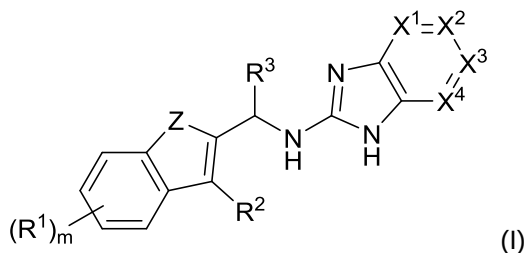
Шлях PI3K можна активувати, наприклад, за допомогою точкової мутації гена PIK3CA або за допомогою інактивації гена гомолога фосфатази та тензину (PTEN). Активація цього шляху відбувається у близько 30-50 % випадків онкологічного захворювання в людини і сприяє стійкості до різних протиракових способів лікування. (Див., Martini, M. et al., PI3K/AKT signaling pathway and cancer: An updated review. *Ann. Med.* 2014, 46, 372–383 і Bauer, T.M. et al., Targeting PI3 kinase in cancer. *Pharmacol. Ther.* 2015, 146, 53–60.) PI3K складається з трьох субодиниць: p85 регуляторна субодиниця, p55 регуляторна субодиниця, і p110 каталітична субодиниця. Залежно від різної структури та специфічних субстратів PI3K поділяють на 3 класи: класи I, II та III. PI3K класу I включають PI3K класу IA та класу IB. PI3K класу IA, гетеродимер регуляторної субодиниці p85 і каталітичної субодиниці p110 є типом, найбільш явно залученим у розвиток онкологічного захворювання у людини. Клас IA PI3K включає каталітичні субодиниці p110 α , p110 β і p110 δ , отримані з різних генів (PIK3CA, PIK3CB і PIK3CD, відповідно), тоді як p110 γ , продукована PIK3CG, являє собою єдину каталітичну субодиницю в класі IB PI3K. PIK3CA, ген, що кодує субодиницю p110 α , часто мутує або ампліфікується при багатьох видах онкологічного захворювання людини, таких як онкологічне захворювання молочної залози, онкологічне захворювання товстої кишки, онкологічне захворювання шлунка, онкологічне захворювання шийки матки, онкологічне захворювання простати і онкологічне захворювання легень. (Див., Samuels Y, et al. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science*. 2004;304:554.)

Однак розробка інгібіторів PI3K була проблематичною з кількох причин, включаючи (i) адаптивні молекулярні механізми при терапевтичному інгібуванні PI3K; (ii) нездатність специфічно інгібувати передачу сигналу шляхом мутацій PIK3CA, зберігаючи при цьому ендогенну p110 α , (iii) обмежене використання цих інгібіторів в терапії в раціональних комбінаціях, в тому числі із сильною механістичною підтримкою, та (iv) дозозалімітуюча токсичність, яка запобігає стійкому пригніченню шляху PI3K. (Див., Hanks et al., Challenges for the Clinical Development of PI3K Inhibitors: strategies to Improve Their Impact in solid Tumors, *Cancer Discovery*, April 2019;9: 482-491.) Крім того, існують інші фактори та компенсаторні шляхи, інформація про які отримана як із клінічних, так із лабораторних досліджень *in vitro*, які впливають на передачу сигналів PI3K, такі як мутації HRAS та KRAS, які знижують сприйнятливості до інгібіторів PI3K (та їх нокдаун, як було показано, покращує чутливість до інгібіторів PI3K). (Див., Misra, R.; PI3K Inhibitors in Cancer: Clinical Implications and Adverse Effects. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 3464.)

Делеції домену в PIK3CA можуть значно активувати передачу сигналів PI3K, і також підвищувати чутливість до інгібіторів PI3K. (Див., Croessmann, S. et al., *Clin. Cancer Res.* 2018, 24, 1426–1435). Таким чином, націлювання на PI3K α є підходом до лікування проліферативних порушень, таких як онкологічне захворювання.

СУТЬ ВІНАХОДУ

В деяких варіантах реалізації запропоновано сполуку Формули (I):



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

Z являє собою O або NR^x;

5 R^x являє собою гідроген, C1-C6 алкіл або C3-C6 циклоалкіл;

кожен R¹ незалежно вибраний із галогена;

m дорівнює 0, 1, 2 або 3;

R² являє собою галоген, C1-C6 алкіл, C1-C6 галогеналкіл, C3-C6 циклоалкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 атомами флуору;

10 R³ являє собою C1-C6 алкіл, C1-C6 галогеналкіл або C3-C6 циклоалкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 атомами флуору;

X¹, X², X³ і X⁴ кожен незалежно являє собою N, CH або CR⁴, де не більше двох з X¹, X², X³ та X⁴ можуть являти собою N;

15 кожен R⁴ незалежно вибраний із групи, що складається з: галогену, C1-C6 алкілу, необов'язково заміщеного -NR^AR^B, C1-C6 алкокси, C1-C6 галогеналкілу, гідроксилу, ціано, -CO₂H, -NR^AR^B, -C(=O)NR^CR^D, -SO₂(NR^ER^F), -SO₂(C1-C6 алкілу), -S(=O)(=NH)(C1-C6 алкілу), -C(=O)(C1-C6 алкілу), -CO₂(C1-C6 алкілу), фенілу, 5-6 членного гетероарилу, і 3-6 членного гетероциклілу або 3-6 членного циклоалкілу, кожен з них необов'язково заміщений 1 або 2 незалежно вибраними R^G;

20 кожен R^A, R^{A1}, R^B, R^{B1}, R^C, R^{C1}, R^D, R^{D1}, R^E і R^F незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений R^G, C1-C6 галогеналкіл, -C(=O)(C1-C6 алкіл) або -SO₂(C1-C6 алкіл); або

R^C і R^D, разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4-6-членний гетероцикліл; та

25 кожен R^G незалежно вибраний із групи, що складається з: флуору, гідроксилу, ціано, C1-C6 алкілу, C1-C6 алкокси, -NR^{A1}R^{B1}, -C(=O)NR^{C1}R^{D1} і -CO₂H.

У цьому документі також запропонована фармацевтична композиція, що містить сполуку Формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій.

30 У цьому документі запропоновано спосіб лікування онкологічного захворювання у суб'єкта, який потребує цього, при цьому спосіб включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, або фармацевтичної композиції, представленої в цьому документі.

У цьому документі також запропоновано спосіб лікування онкологічного захворювання у суб'єкта, який потребує цього, при цьому спосіб включає (а) визначення того, що онкологічне захворювання пов'язане з порушенням регуляції гена PIK3CA, білка PI3Kα або експресії, активності або рівня будь-якого з них; і (б) введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, або фармацевтичної композиції, представленої в цьому документі.

40 У цьому документі запропоновано спосіб лікування PI3Kα-асоційованого захворювання або розладу у суб'єкта, що включає введення суб'єкту, у якого виявлено або у якого діагностовано PI3Kα-асоційоване захворювання або розлад, терапевтично ефективної кількості сполуки Формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, або композиції, представленої в цьому документі.

45 Цей винахід також пропонує спосіб лікування PI3Kα-асоційованого захворювання або розладу у суб'єкта, при цьому спосіб включає: визначення того, що онкологічне захворювання у суб'єкта являє собою PI3Kα-асоційоване захворювання або розлад; і введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, або фармацевтичної композиції, представленої в цьому документі.

50 Крім того, в цьому документі запропоновано спосіб лікування PI3Kα-асоційованого онкологічного захворювання у суб'єкта, що включає введення суб'єкту, у якого виявлено або у якого діагностовано PI3Kα-асоційоване онкологічне захворювання, терапевтично ефективної кількості сполуки Формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, або фармацевтичної композиції, представленої в цьому документі.

Цей винахід пропонує спосіб лікування РІЗК α -асоційованого онкологічного захворювання, у суб'єкта, при цьому спосіб включає: визначення того, що онкологічне захворювання у суб'єкта являє собою РІЗК α -асоційоване онкологічне захворювання; і введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, або фармацевтичної композиції, представленої в цьому документі.

У цьому документі запропоновано спосіб лікування суб'єкта, при цьому спосіб включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, або фармацевтичної композиції, представленої в цьому документі, суб'єкту, що має клінічну історію, яка вказує на те, що суб'єкта спостерігається порушення регуляції гена РІКЗСА, білка РІЗК α або експресії, активності або рівня будь-якого з них.

Цей винахід пропонує спосіб інгібування РІЗК α в клітині ссавця, при цьому спосіб включає приведення клітини ссавця в контакт з ефективною кількістю сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Інші варіанти реалізації включають ті, які описані у Докладному описі сутності винаходу та/або формулі винаходу.

Додаткові визначення

Щоб полегшити розуміння розкриття викладеного в цьому документі, нижче визначено низку додаткових термінів. Як правило, номенклатура, що використовується в цьому документі, та лабораторні процедури в галузі органічної хімії, медичної хімії та фармакології, описані в цьому документі, добре відомі та зазвичай використовуються в цій галузі техніки. Якщо не зазначено інше, всі технічні та наукові терміни, що використовуються в цьому документі, зазвичай мають те саме значення, яке зазвичай розуміється фахівцем у галузі техніки, до якої належить це розкриття. Кожен із патентів, заявок, опублікованих заявок та інших публікацій, згаданих в описі та додатках, що додаються, повністю включені в цей документ за допомогою посилання.

Термін "близько", коли йдеться про число або числовий діапазон, означає, що згадане число або числовий діапазон є приблизним, наприклад, в межах експериментальної мінливості та/або статистичної експериментальної помилки, і, таким чином, число або числовий діапазон можуть змінюватись до $\pm 10\%$ від зазначеного числа чи числового діапазону.

Термін "прийнятний" щодо складу, композиції або інгредієнта, що використовується в цьому документі, означає відсутність стійкого шкідливого впливу на загальний стан здоров'я суб'єкта лікування.

Термін "інгібувати" або "інгібування" означає зниження на вимірну величину або повне запобігання (наприклад, 100 % інгібування).

"АФІ" відноситься до активного фармацевтичного інгредієнта.

Терміни "ефективна кількість" або "терапевтично ефективна кількість", що використовуються в цьому документі, відносяться до достатньої кількості хімічної сполуки, що вводиться, яка в деякій мірі полегшить один або більше симптомів захворювання або стану, що підлягає лікуванню. Результат включає зменшення та/або полегшення ознак, симптомів або причин захворювання або будь-якої іншої бажаної зміни біологічної системи. Наприклад, "ефективна кількість" для терапевтичного застосування є кількістю композиції, що містить сполуку, розкриту в цьому документі, необхідну для забезпечення клінічно значущого зменшення симптомів захворювання. Відповідна "ефективна" кількість у кожному окремому випадку визначається з використанням будь-якого відповідного способу, наприклад, дослідження підвищення дози.

Термін "допоміжна речовина" та "фармацевтично прийнятна допоміжна речовина" означає фармацевтично прийнятний матеріал, композицію або носій, такий як рідкий або твердий наповнювач, розріджувач, носій, розчинник або інкапсулюючий матеріал. В одному варіанті реалізації кожен компонент є "фармацевтично прийнятним" у тому сенсі, що він сумісний з іншими інгредієнтами фармацевтичного складу та придатний для використання при контакті з тканинами або органами людей та тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції, імуногенності чи інших проблем або ускладнень, порівнянних з розумним співвідношенням користь/ризик. Див., наприклад, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" відноситься до складу сполуки, яка не викликає значного подразнення організму, в який її вводять, і не скасовує біологічну активність та властивості сполуки. У деяких випадках фармацевтично прийнятні солі одержують шляхом взаємодії сполуки, описаної в цьому документі, з кислотами, такими як хлористоводнева

кислота, бромистоводнева кислота, сульфатна кислота, нітратна кислота, фосфатна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, саліцилова кислота і тому подібне. У деяких випадках фармацевтично прийнятні солі одержують шляхом взаємодії сполуки, що має кислотну групу, описану в цьому документі, з основою з утворенням солі, такої як сіль амонію, сіль лужного металу, така як сіль натрію або калію, сіль лужноземельного металу, така як сіль кальцію або магнію, сіль органічних основ, таких як дициклогексиламін, N-метил-D-глюкамін, трис(гідроксиметил)метиламін, та солі з амінокислотами, такими як аргінін, лізин і т.п. або за допомогою інших способів, визначених раніше. Фармакологічно прийнятна сіль конкретно не обмежена, якщо її можна використовувати в лікарських засобах. Приклади солей, які сполуки, описані в цьому документі, містять з основою, включають наступне: їх солі з неорганічними основами, такими як натрій, калій, магній, кальцій та алюміній; їх солі з органічними основами, такими як метиламін, етиламін та етаноламін; їх солі з основними амінокислотами, такими як лізин та орнітин; і сіль амонію. Солі можуть бути солями приєднання кислот, прикладами яких є солі приєднання кислот до наступних кислот: мінеральних кислот, таких як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, йодистоводнева кислота, сульфатна кислота, нітратна кислота і фосфатна кислота: органічним кислотам, таким як мурашина кислота, кислота, пропіонова кислота, щавлева кислота, малінова кислота, янтарна кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, молочна кислота, яблучна кислота, винна кислота, лимонна кислота, метансульфонова кислота та етансульфонова кислота; кислим амінокислотам, таким як аспарагінова кислота і глутамінова кислота.

Термін "фармацевтична композиція" відноситься до суміші сполуки, описаної в цьому документі, з іншими хімічними компонентами (названими в цьому документі спільно "допоміжними речовинами"), такими як носії, стабілізатори, розріджувачі, диспергуючі агенти, суспендуючі агенти та/або загусники. Фармацевтична композиція полегшує введення сполуки в організм. У цій галузі техніки існує безліч способів введення сполуки, включаючи, крім іншого, ректальне, пероральне, внутрішньовенне, аерозольне, парентеральне, офтальмологічне, пульмональне та місцеве введення.

Термін "суб'єкт" відноситься до тварини, включаючи, крім іншого, приматів (наприклад, людину), мавпу, корову, свиню, вівцю, козу, коня, собаку, кішку, кролика, щура або мишу. Як правило, терміни "суб'єкт" і "пацієнт" використовуються в цьому документі взаємозамінно по відношенню до суб'єкта-людини.

Термін "галоген" відноситься до флуору (F), хлору (Cl), броду (Br) або йоду (I).

Термін "оксо" відноситься до двовалентного атома оксигену з подвійним зв'язком (тобто "O"). Оксогрупи, що використовуються в цьому документі, приєднуються до атомів карбону з утворенням карбонілів.

Термін "гідроксил" відноситься до радикалу -OH.

Термін "ціано" відноситься до радикалу -CN.

Термін "алкіл" відноситься до насиченого ациклічного вуглеводневого радикалу, який може являти собою прямий або розгалужений ланцюг, що містить вказану кількість атомів карбону. Наприклад, C₁₋₁₀ вказує на те, що група може мати від 1 до 10 (включно) атомів карбону. Алкільні групи можуть бути або незаміщеними або заміщеними одним або більше замісниками. Необмежуючі приклади включають метил, етил, ізо-пропіл, трет-бутил, н-гексил. Термін "насичений", що використовується в цьому контексті, означає лише одинарні зв'язки, присутні між складовими атомами карбону та іншими доступними валентностями, зайнятими гідрогеном та/або іншими замісниками, як зазначено в цьому документі.

Термін "галогеналкіл" відноситься до алкілу, в якому один або більше атомів гідрогену замінені/заміщені незалежно вибраним галогеном.

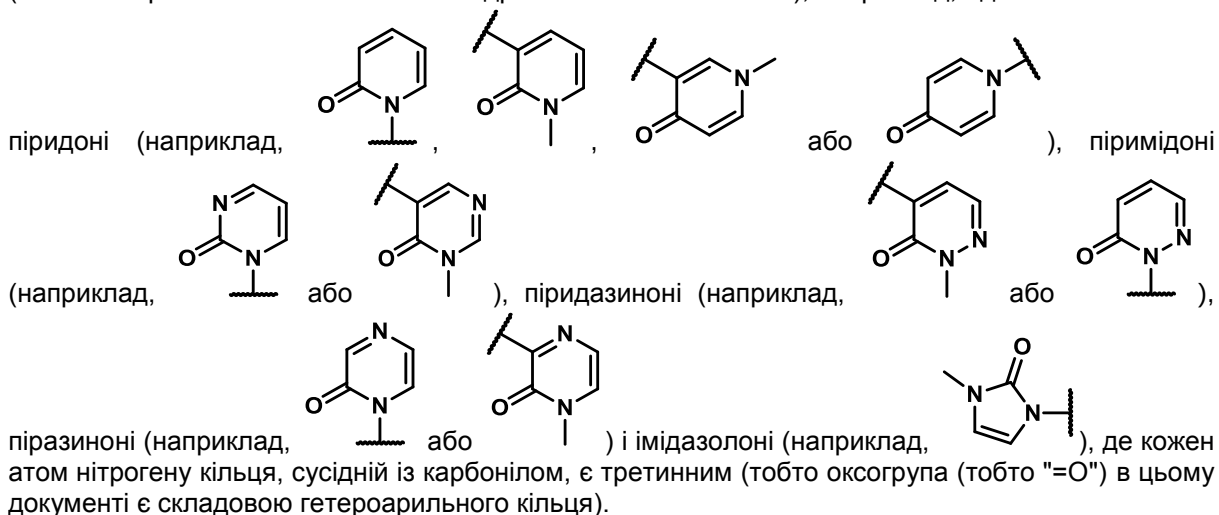
Термін "алкокси" відноситься до -O-алкільного радикалу (наприклад, -OCH₃).

Термін "арил" відноситься до моно-, бі-, три- або поліциклічної групи, що містить 6-20 атомів карбону, де щонайменше одне кільце в системі є ароматичним (наприклад, моноциклічна з 6 атомами карбону, біциклічна з 10 атомами карбону або трициклічна з 14 атомами карбону ароматична кільцева система); і де 0, 1, 2, 3 або 4 атоми кожного кільця можуть бути заміщені замісником. Приклади арильних груп включають феніл, нафтил, тетрагідронафтил тощо.

Термін "циклоалкіл", що використовується в цьому документі, відноситься до циклічних насичених вуглеводневих груп, що мають, наприклад, від 3 до 20 атомів карбону в кільці, переважно від 3 до 16 атомів карбону в кільці, і більш переважно від 3 до 12 атомів карбону в кільці або від 3 до 10 атомів карбону в кільці або від 3 до 6 атомів карбону в кільці, де циклоалкільна група може бути необов'язково заміщеною. Приклади циклоалкільних груп включають, без обмеження, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил

та циклооктил. Циклоалкіл може включати кілька конденсованих та/або місткових кілець. Необмежуючі приклади конденсованого/мостикового циклоалкілу включають: біцикло[1.1.0]бутан, біцикло[2.1.0]пентан, біцикло[1.1.1]пентан, біцикло[3.1.0]гексан, біцикло[2.1.1]гексан, біцикло[3.2.0]гептан, біцикло[4.1.0]гептан, біцикло[2.2.1]гептан, біцикло[3.1.1]гептан, біцикло[4.2.0]октан, біцикло[3.2.1]октан, біцикло[2.2.2]октан і тому подібне. Циклоалкіл також включає спіроциклічні кільця (наприклад, спіроциклічний біцикл, в якому два кільця з'єднані лише одним атомом). Необмежуючі приклади спіроциклічних циклоалкілів включають спіро[2.2]пентан, спіро[2.5]октан, спіро[3.5]нонан, спіро[3.5]нонан, спіро[3.5]нонан, спіро[4.4]нонан, спіро[2.6]нонан, спіро[4.5]декан, спіро[3.6]декан, спіро[5.5]ундекан і т.п. Термін "насичений", який використовується в цьому контексті, означає лише одинарні зв'язки, присутні між складовими атомами карбону.

Термін "гетероарил", що використовується в цьому документі, означає моно-, бі-, три- або поліциклічну групу, що має від 5 до 20 кільцевих атомів, альтернативно 5, 6, 9, 10 або 14 кільцевих атомів; при цьому щонайменше одне кільце в системі містить один або більше гетероатомів, незалежно вибраних із групи, що складається з N, O і S, і щонайменше одне кільце в системі є ароматичним (але не обов'язково має бути кільцем, яке містить гетероатом, наприклад, тетрагідроізохінолініл, наприклад, тетрагідрохінолініл). Гетероарильні групи можуть бути або незаміщеними або заміщеними одним або більше замісниками. Приклади гетероарилу включають тієніл, піридиніл, фурил, оксазоліл, оксадіазоліл, піроліл, імідазоліл, триазоліл, тіодіазоліл, піразоліл, ізоксазоліл, тіадіазоліл, піраніл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, триазиніл, тіазолілбензотієніл, бензоксадіазоліл, бензофураніл, бензімідазоліл, бензотриазоліл, циннолініл, індазоліл, індоліл, ізохінолініл, ізотіазоліл, нафтиридиніл, пуриніл, тієнопіридиніл, піридо[2,3-d]піримідиніл, піроло[2,3-b]піридиніл, хіназолініл, хінолініл, тієно[2,3-c]піридиніл, піразоло[3,4-b]піридиніл, піразоло[3,4-c]піридиніл, піразоло[4,3-c]піридиніл, піразоло[4,3-b]піридиніл, тетразоліл, хроман, 2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин, бензо[d][1,3]діоксол, 2,3-дигідробензофуран, тетрагідрохінолін, 2,3-дигідробензо[b][1,4]оксатин, ізоіндолін та інші. У деяких варіантах реалізації винаходу гетероарил вибраний із тієнілу, піридинілу, фурилу, піразолілу, імідазолілу, ізоіндолінілу, піранілу, піразинілу та піримідину. З метою пояснення гетероарил також включає ароматичні лактами, ароматичні циклічні сечовини або їх вініллогічні аналоги, в яких кожен атом нітрогену кільця, сусідній з карбонілом, є третинним (тобто всі три валентності зайняті негідрогенними замісниками), наприклад, одним або більше в



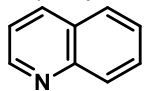
Термін "гетероцикліл" відноситься до моно-, бі-, три- або поліциклічної насиченої або частково ненасиченої кільцевої системи з 3-16 кільцевими атомами (наприклад, 5-8-члена моноциклічна, 8-12-члена біциклічна або 11-14-члена трициклічна кільцева система), що має 1-3 гетероатоми, якщо моноциклічна, 1-6 гетероатомів, якщо біциклічна, або 1-9 гетероатомів, якщо трициклічна або поліциклічна, при цьому зазначені гетероатоми вибрані із O, N або S (наприклад, атоми карбону і 1-3, 1-6 або 1-9 гетероатомів N, O або S, якщо система моноциклічна, біциклічна або трициклічна, відповідно), де один або більше атомів кільця можуть бути заміщені 1-3 оксо групами (утворюючи, наприклад, лактам) один або більше атомів N або S можуть бути заміщені 1-2 оксидами (утворюючи, наприклад, N-оксид, S-оксид або S, S-діоксид), якщо дозволяє валентність; і де 0, 1, 2 або 3 атоми кожного кільця можуть бути заміщені замісником. Приклади гетероциклічних груп включають піперазиніл, піролідиніл, діоксаніл, морфолініл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіридил, дигідропіразиніл, дигідропіридил, дигідропіроліл, дигідрофураніл, дигідротіофеніл тощо. Гетероцикліл може включати кілька

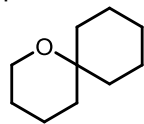
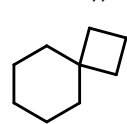
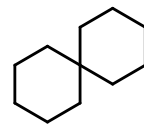
конденсованих та місткових кілець. Необмежуючі приклади конденсованого/мостикового гетероциклілу включають: 2-азабіцикло[1.1.0]бутан, 2-азабіцикло[2.1.0]пентан, 2-азабіцикло[1.1.1]пентан, 3-азабіцикло[3.1.0]гексан, 5-азабіцикло[2.1.1]гексан, 3-азабіцикло[3.2.0]гептан, октагідроциклопента[с]пірол, 3-азабіцикло[4.1.0]гептан, 7-азабіцикло[2.2.1]гептан, 6-азабіцикло [3.1.1]гептан, 7-азабіцикло[4.2.0]октан, 2-азабіцикло[2.2.2]октан, 3-азабіцикло[3.2.1]октан, 2-оксабіцикло[1.1.0]бутан, 2-оксабіцикло[2.1.0]пентан, 2-оксабіцикло[1.1.1]пентан, 3-оксабіцикло[3.1.0]гексан, 5-оксабіцикло[2.1.1]гексан, 3-оксабіцикло[3.2.0]гептан, 3-оксабіцикло[4.1.0]гептан, 7-оксабіцикло[2.2.1]гептан, 6-оксабіцикло[3.1.1]гептан, 7-оксабіцикло[4.2.0]октан, 2-оксабіцикло[2.2.2]октан, 3-оксабіцикло[3.2.1]октан і тому подібне. Гетероцикліл також включає спіроциклічні кільця (наприклад, спіроциклічний біцикл, в якому два кільця з'єднані лише одним атомом). Необмежуючі приклади спіроциклічних гетероциклілів включають 2-азаспіро[2.2]пентан, 4-азаспіро[2.5]октан, 1-азаспіро[3.5]нонан, 2-азаспіро[3.5]нонан, 7-азаспіро[3.5]нонан, 2-азаспіро[4.4]нонан, 6-азаспіро[2.6]нонан, 1,7-діазаспіро[4.5]декан, 7-азаспіро[4.5]декан, 2,5-діазаспіро[3.6]декан, 3-азаспіро[5.5]ундекан, 2-оксаспіро[2.2]пентан, 4-оксаспіро[2.5]октан, 1-оксаспіро[3.5]нонан, 2-оксаспіро[3.5]нонан, 7-оксаспіро[3.5]нонан, 2-оксаспіро[4.4]нонан, 6-оксаспіро [2.6]нонан, 1,7-діоксаспіро[4.5]декан, 2,5-діоксаспіро[3.6]декан, 1-оксаспіро[5.5]ундекан, 3-оксаспіро[5.5]ундекан, 3-окса-9-азаспіро[5.5]ундекан і тому подібне.

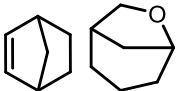
Приклади ароматичних кілець, що використовуються в цьому документі, включають: бензен, піридин, піримідин, піразин, піридазин, піридон, пірол, піразол, оксазол, тіазол, ізоксазол, ізотіазол тощо.

У цьому документі, коли кільце описується як "частково ненасичене", це означає, що зазначене кільце має один або більше додаткових ступенів ненасиченості (на додаток до ступеня ненасиченості, що приписується самому кільцю; наприклад, один або більше подвійних або потрійних ненасичених зв'язків між складовими атомами), за умови, що кільце не ароматичне. Приклади таких кілець включають: циклопентен, циклогексен, циклогептен, дигідропіридин, тетрагідропіридин, дигідропірол, дигідрофуран, дигідротіофен тощо.

Щоб уникнути сумнівів і, якщо не зазначено інше, для кілець і циклічних груп (наприклад, арил, гетероарил, гетероцикліл, циклоалкіл тощо, описаних у цьому документі), що містять достатню кількість кільцевих атомів для утворення біциклічних або кільцевих систем більш високого порядку (наприклад, трициклічних, поліциклічних кільцевих систем), мається на увазі, що такі кільця та циклічні групи охоплюють ті, які мають конденсовані кільця, включаючи ті, в яких точки злиття розташовані (i) на сусідніх кільцевих атомах (наприклад, кільцеві системи

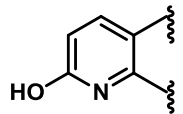
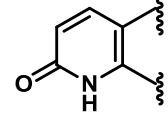
[x.x.0], де 0 являє собою місток з нульовим атомом (наприклад, )); (ii) один кільцевий

атом (спіроконденсовані кільцеві системи) (наприклад, ,  або ) або (iii) безперервний масив кільцевих атомів (місткові кільцеві системи, що мають усі довжини

містків > 0) (наприклад,  або ).

Крім того, передбачається, що атоми, що складають сполуки за цими варіантами реалізації, включають усі ізотопні форми таких атомів. Ізотопи, які використовуються в цьому документі, включають атоми, що мають однаковий атомний номер, але різні масові числа. В якості загального прикладу без обмеження ізотопи водню включають третій і дейтерій, і ізотопи вуглецю включають ^{13}C і ^{14}C .

Крім того, передбачається, що сполуки, розкриті в цьому документі у загальному або конкретному вигляді, включають усі таутомерні форми. Так, наприклад, сполука, що містить

фрагмент: , включає таутомерну форму, що містить фрагмент: . Аналогічно, піридинільний або піримідинільний фрагмент, який, як описано, необов'язково заміщений гідроксилом, включає таутомерні форми піридону або піримідону.

Сполуки, запропоновані в цьому документі, можуть охоплювати різні стереохімічні форми. Сполуки також включають енантіомери (наприклад, R- та S-ізомери), діастереомери, а також

суміші енантіомерів (наприклад, R- та S-ізомери), включаючи рацемічні суміші та суміші діастереомерів, а також окремі енантіомери та діастереомери, які виникають в результаті структурної асиметрії у деяких сполуках. Якщо не вказано інше, коли розкрита сполука названа або зображена структурою без вказівки стереохімії (наприклад, "плоска" структура) і має один або більше хіральних центрів, мається на увазі, що вона представляє всі можливі стереоізомери сполуки.

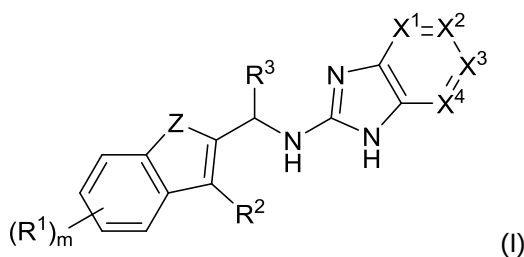
Подробиці одного або більше варіантів реалізації цього винаходу викладені у допоміжних графічних матеріалах та описі нижче. Інші особливості та переваги цього винаходу будуть очевидні з опису і графічних матеріалів, і формули винаходу.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС СУТНОСТІ ВИНАХОДУ

Цей винахід відноситься до сполук Формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей, які інгібують ізоформу альфа (PI3K α) фосфатидилінозитол-4,5-бісфосфат-3-кінази (PI3K). Ці хімічні сполуки корисні, наприклад, для лікування стану, захворювання або розладу, при якому підвищена (наприклад, надмірна) активація PI3K α сприяє патології та/або симптомам, та/або прогресу стану, захворювання або розладу (наприклад, онкологічного захворювання) у суб'єкта (наприклад, людини). Цей винахід також пропонує композиції, що містять їх, та способи їх застосування та виготовлення.

Формули (I) Сполуки

В деяких варіантах реалізації запропоновано сполуку Формули (I):



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

Z являє собою O або NR^x;

R^x являє собою гідроген, C1-C6 алкіл або C3-C6 циклоалкіл;

кожен R¹ незалежно вибраний із галогена;

m дорівнює 0, 1, 2 або 3;

R² являє собою галоген, C1-C6 алкіл, C1-C6 галогеналкіл, C3-C6 циклоалкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 атомами флуору;

R³ являє собою C1-C6 алкіл, C1-C6 галогеналкіл або C3-C6 циклоалкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 атомами флуору;

X¹, X², X³ і X⁴ кожен незалежно являє собою N, CH або CR⁴, де не більше двох з X¹, X², X³ та X⁴ можуть являти собою N;

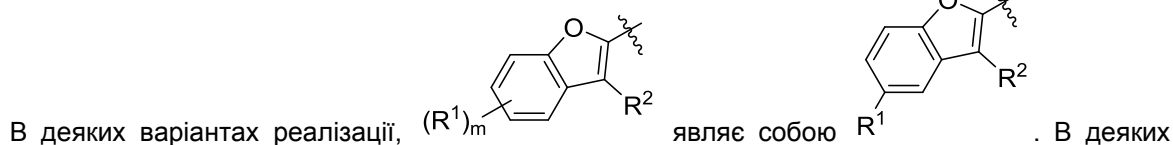
кожен R⁴ незалежно вибраний із групи, що складається з: галогену, C1-C6 алкілу, необов'язково заміщеного -NR^AR^B, C1-C6 алкокси, C1-C6 галогеналкілу, гідроксилу, ціано, -CO₂H, -NR^AR^B, -C(=O)NR^CR^D, -SO₂(NR^ER^F), -SO₂(C1-C6 алкілу), -S(=O)(=NH)(C1-C6 алкілу), -C(=O)(C1-C6 алкілу), -CO₂(C1-C6 алкілу), фенілу, 5-6 членного гетероарилу, і 3-6 членного гетероциклілу або 3-6 членного циклоалкілу, кожен з них необов'язково заміщений 1 або 2 незалежно вибраними R^G;

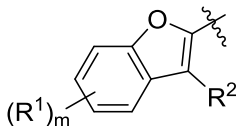
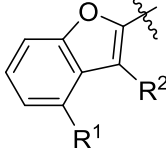
кожен R^A, R^{A1}, R^B, R^{B1}, R^C, R^{C1}, R^D, R^{D1}, R^E, і R^F незалежно являє собою гідроген або C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений R^G, C1-C6 галогеналкілом, -C(=O)(C1-C6 алкілом) або -SO₂(C1-C6 алкілом); або

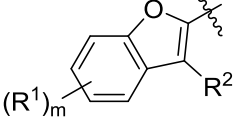
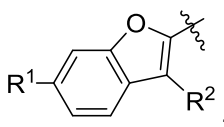
R^C і R^D, разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4-6-членний гетероцикліл; та

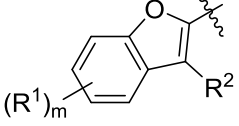
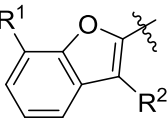
кожен R^G незалежно вибраний із групи, що складається з: флуору, гідроксилу, C1-C6 алкілу, C1-C6 алкокси, -NR^{A1}R^{B1}, -C(=O)NR^{C1}R^{D1} і -CO₂H.

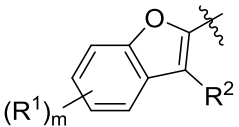
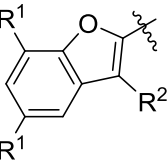
В деяких варіантах реалізації m дорівнює 0. В деяких варіантах реалізації m дорівнює 1. В деяких варіантах реалізації m дорівнює 2. В деяких варіантах реалізації m дорівнює 3.

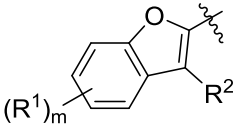
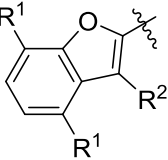


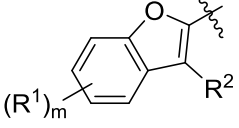
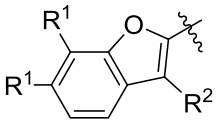
варіантах реалізації,  являє собою  . В деяких варіантах

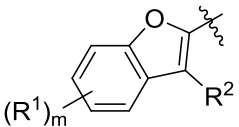
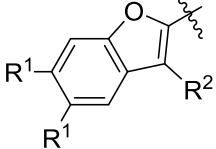
реалізації,  являє собою  . В деяких варіантах реалізації,

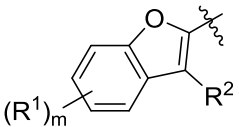
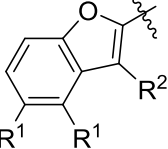
 являє собою  . В деяких варіантах реалізації,

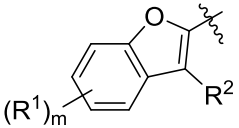
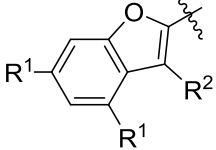
 являє собою  . В деяких варіантах реалізації,

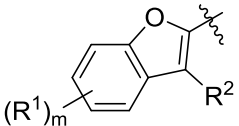
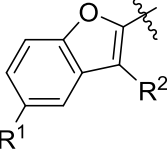
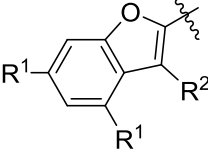
5  являє собою  . В деяких варіантах реалізації,

 являє собою  . В деяких варіантах реалізації,

 являє собою  . В деяких варіантах реалізації,

 являє собою  . В деяких варіантах реалізації,

 являє собою  . В деяких варіантах реалізації,

10  являє собою  або  .

В деяких варіантах реалізації кожен R^1 являє собою незалежно вибраний галоген. У деяких варіантах реалізації кожен R^1 незалежно вибраний із флуору і хлору. В деяких варіантах реалізації кожен R^1 являє собою флуор.

15 В деяких варіантах реалізації R^2 являє собою галоген. В деяких варіантах реалізації R^2 являє собою флуор. В деяких варіантах реалізації R^2 являє собою хлор.

В деяких варіантах реалізації R^2 являє собою C1-C6 алкіл. В деяких варіантах реалізації R^2 являє собою C1-C3 алкіл. В деяких варіантах реалізації R^2 являє собою метил.

В деяких варіантах реалізації R^2 являє собою C1-C6 галогеналкіл. В деяких варіантах

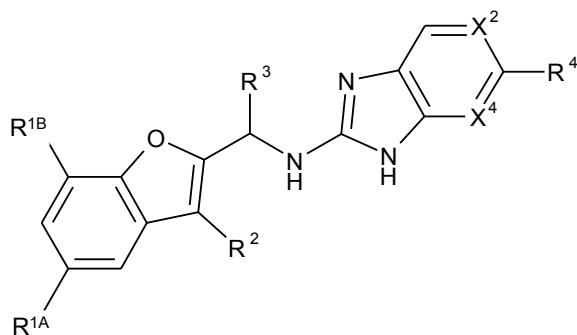
реалізації R^2 являє собою С1-С3 галогеналкіл. В деяких варіантах реалізації R^2 являє собою дифлуорометил. В деяких варіантах реалізації R^2 являє собою трифлуорометил.

В деяких варіантах реалізації R^2 являє собою С3-С6 циклоалкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 атомами флуору. В деяких варіантах реалізації R^2 являє собою С3-С6 циклоалкіл, заміщений 1 атомом флуору. В деяких варіантах реалізації R^2 являє собою С3-С6 циклоалкіл, заміщений 2 атомами флуору. В деяких варіантах реалізації R^2 являє собою С3-С4 циклоалкіл, заміщений 1 атомом флуору. В деяких варіантах реалізації R^2 являє собою С3-С4 циклоалкіл, заміщений 2 атомами флуору. В деяких варіантах реалізації R^2 являє собою незаміщений С3-С6 циклоалкіл. В деяких варіантах реалізації R^2 являє собою циклопропіл.

У деяких варіантах реалізації один із X^1 , X^2 , X^3 та X^4 являє собою CR^4 та три інших X^1 , X^2 , X^3 та X^4 являють собою N або СН. У деяких варіантах реалізації два із X^1 , X^2 , X^3 і X^4 являють собою незалежно вибрані CR^4 і два інших X^1 , X^2 , X^3 та X^4 являють собою N або СН. У деяких варіантах реалізації один із X^1 , X^2 , X^3 та X^4 являє собою CR^4 та три інших X^1 , X^2 , X^3 та X^4 являють собою СН. У деяких варіантах реалізації два із X^1 , X^2 , X^3 і X^4 являють собою незалежно вибрані CR^4 і два інших X^1 , X^2 , X^3 та X^4 являють собою СН. У деяких варіантах реалізації один із X^1 , X^2 , X^3 та X^4 являє собою CR^4 та інші три X^1 , X^2 , X^3 та X^4 являють собою N. У деяких варіантах реалізації два із X^1 , X^2 , X^3 і X^4 являють собою незалежно вибрані CR^4 і два інших X^1 , X^2 , X^3 та X^4 являють собою N.

У деяких варіантах реалізації X^1 , X^2 , X^3 і X^4 разом з атомами карбону, сусідніми з X^1 і X^4 , утворюють фенільне, піридинільне, піримідинільне, піридазинільне або піразинільне кільце.

В деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) має Формулу (I-a):



(I-a),

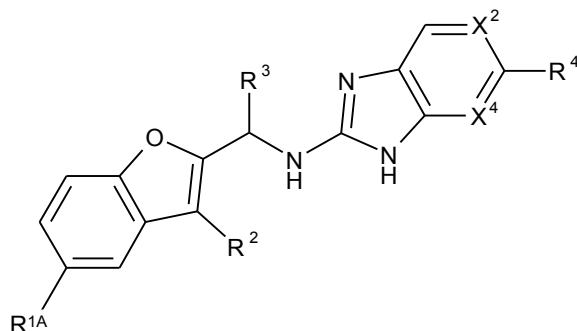
або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R^{1A} являє собою галоген;

R^{1B} являє собою галоген або відсутній (тобто, коли R^{1B} відсутній, в положенні R^{1B} являє собою гідроген для завершення валентності);

X^2 та X^4 , кожен незалежно являють собою N або СН.

У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I-a) являє собою

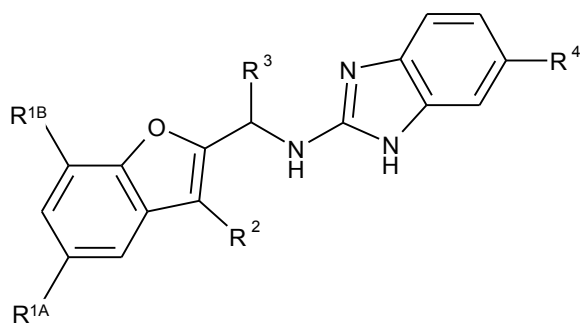


або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R^{1A} являє собою галоген; та

X^2 та X^4 , кожен незалежно являють собою N або СН.

У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) має Формулу (I-b):



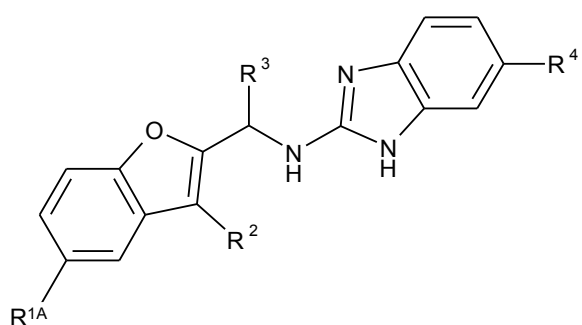
(I-b),

або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R^{1A} являє собою галоген;

5 R^{1B} являє собою галоген або відсутній (тобто, коли R^{1B} відсутній, в положенні R^{1B} являє собою гідроген для завершення валентності).

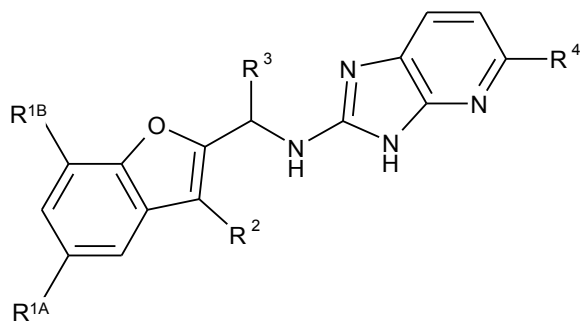
У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I-b) являє собою



, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{1A}

10 являє собою галоген.

У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) має Формулу (I-c):



(I-c),

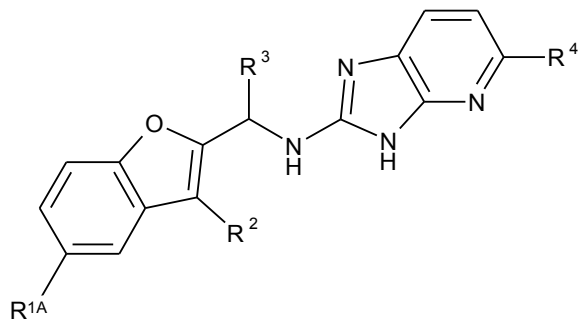
15 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R^{1A} являє собою галоген;

R^{1B} являє собою галоген або відсутній (тобто, коли R^{1B} відсутній, в положенні R^{1B} являє собою гідроген для завершення валентності).

У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I-c) являє собою

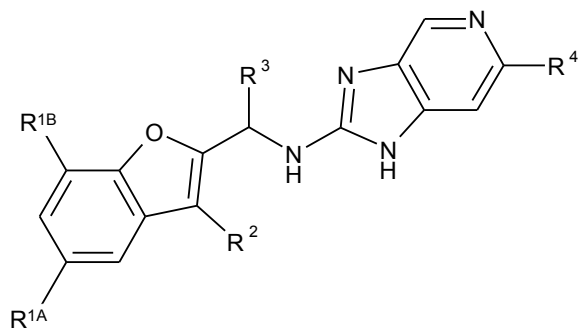
20



, або її фармацевтично прийнятну сіль,

де R^{1A} являє собою галоген;

У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) має Формулу (I-d):



5

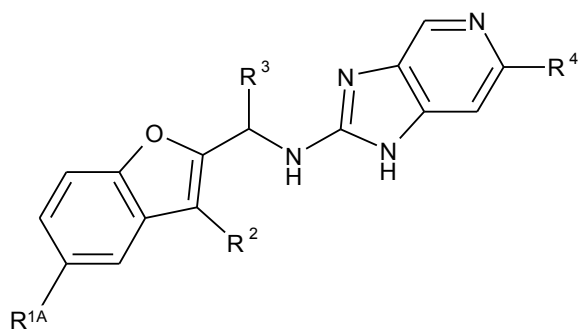
або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R^{1A} являє собою галоген;

R^{1B} являє собою галоген або відсутній (тобто, коли R^{1B} відсутній, в положенні R^{1B} являє собою гідроген для завершення валентності).

10

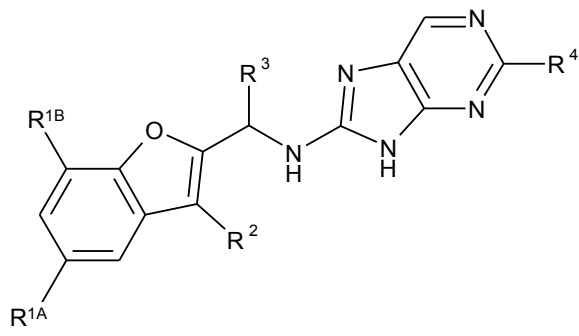
У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I-d) являє собою



де R^{1A} являє собою галоген;

У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) має Формулу (I-e):

15



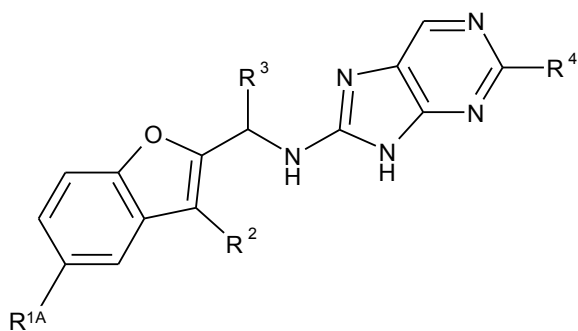
або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R^{1A} являє собою галоген;

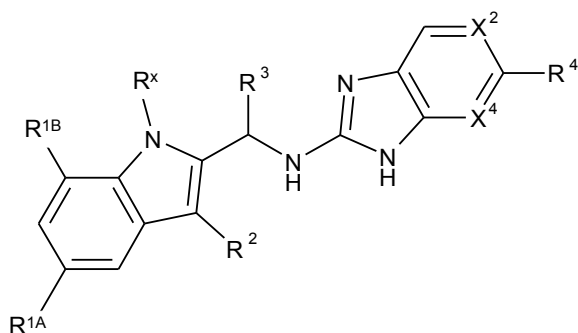
20

R^{1B} являє собою галоген або відсутній (тобто, коли R^{1B} відсутній, в положенні R^{1B} являє собою гідроген для завершення валентності).

У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I-e) являє собою



, або її фармацевтично прийнятну сіль,
де R^{1A} являє собою галоген;
У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) має Формулу (I-f):



5 (I-f),

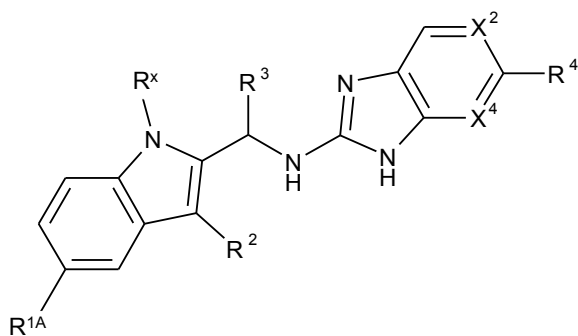
або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R^{1A} являє собою галоген;

10 R^{1B} являє собою галоген або відсутній (тобто, коли R^{1B} відсутній, в положенні R^{1B} являє собою гідроген для завершення валентності);

X^2 та X^4 , кожен незалежно являють собою N або CH.

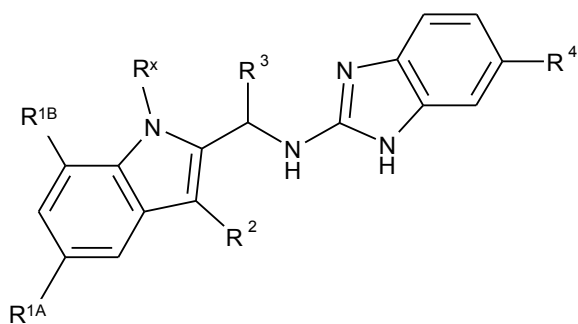
У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I-f) являє собою



15 або її фармацевтично прийнятну сіль, де:
 R^{1A} являє собою галоген; та

X^2 та X^4 , кожен незалежно являють собою N або CH.

У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) має Формулу (I-g):

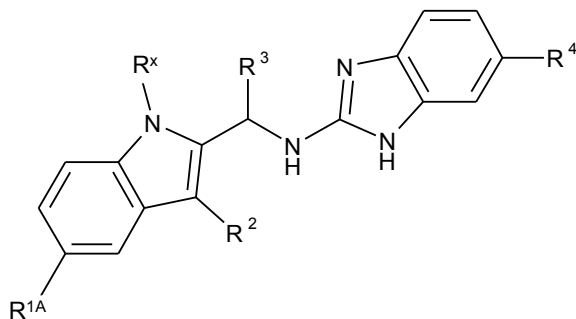


(I-g),

20

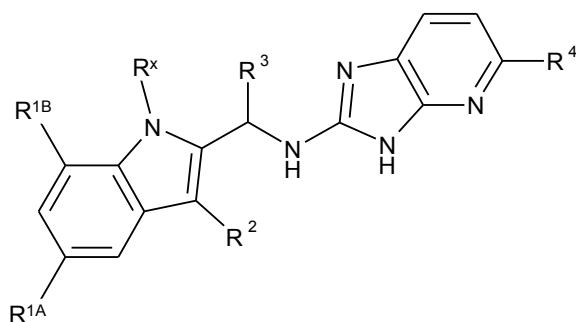
або її фармацевтично прийнятна сіль, де:
 R^{1A} являє собою галоген;
 R^{1B} являє собою галоген або відсутній (тобто, коли R^{1B} відсутній, в положенні R^{1B} являє собою гідроген для завершення валентності).

У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I-g) являє собою



, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{1A} являє собою галоген.

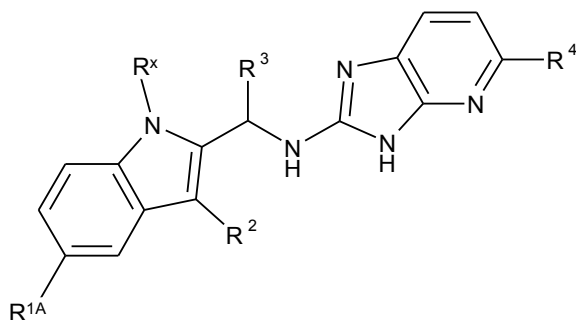
У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) має Формулу (I-h):



(I-h),

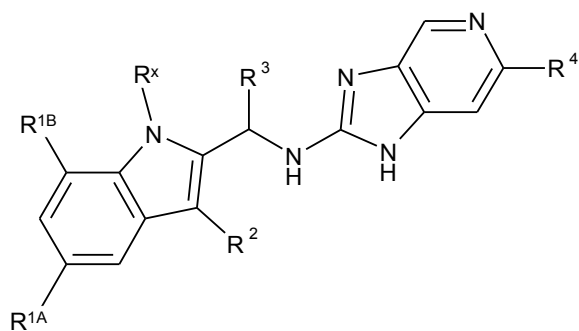
або її фармацевтично прийнятна сіль, де:
 R^{1A} являє собою галоген;
 R^{1B} являє собою галоген або відсутній (тобто, коли R^{1B} відсутній, в положенні R^{1B} являє собою гідроген для завершення валентності).

У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I-h) являє собою



, або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^{1A} являє собою галоген;

У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) має Формулу (I-i):



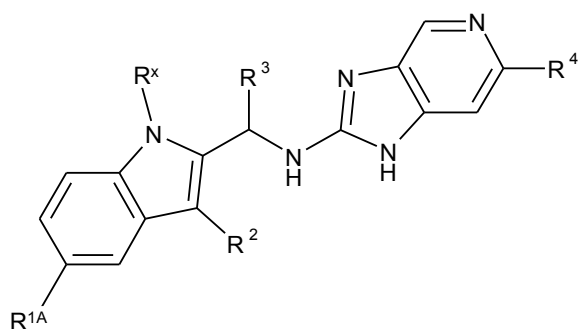
(I-i),

або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R^{1A} являє собою галоген;

5 R^{1B} являє собою галоген або відсутній (тобто, коли R^{1B} відсутній, в положенні R^{1B} являє собою гідроген для завершення валентності).

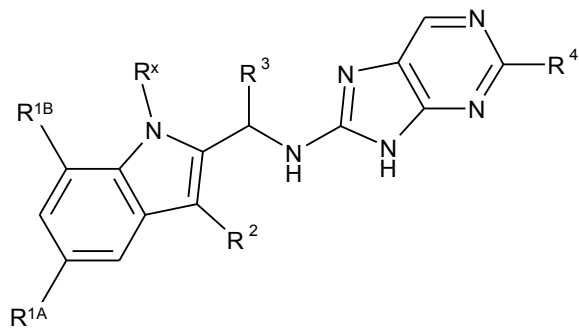
У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I-i) являє собою



, або її фармацевтично прийнятну сіль,

де R^{1A} являє собою галоген;

У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) має Формулу (I-j):



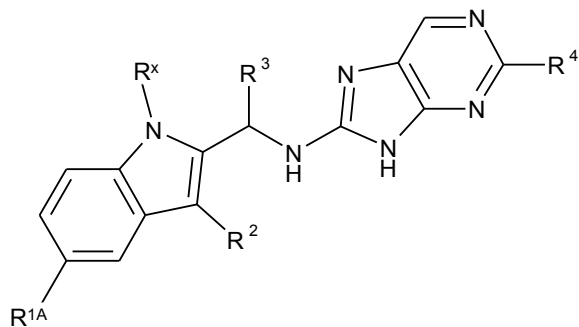
(I-j),

або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R^{1A} являє собою галоген;

15 R^{1B} являє собою галоген або відсутній (тобто, коли R^{1B} відсутній, в положенні R^{1B} являє собою гідроген для завершення валентності).

У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I-j) являє собою



, або її фармацевтично прийнятну сіль,

де R^{1A} являє собою галоген;

В деяких варіантах реалізації кожен R^{1A} і R^{1B} являє собою незалежно вибраний галоген. В деяких варіантах реалізації кожен R^{1A} і R^{1B} являє собою флуор. В деяких варіантах реалізації кожен R^{1A} являє собою флуор і R^{1B} являє собою хлор. У деяких варіантах реалізації R^{1A} являє собою флуор, і R^{1B} відсутній (у цьому випадку водень замінює R^{1B}).

В деяких варіантах реалізації R^2 являє собою C1-C6 алкіл. В деяких варіантах реалізації R^2 являє собою C1-C3 алкіл. В деяких варіантах реалізації R^2 являє собою метил.

В деяких варіантах реалізації R^2 являє собою C1-C6 галогеналкіл. В деяких варіантах реалізації R^2 являє собою C1-C3 галогеналкіл. В деяких варіантах реалізації R^2 являє собою дифлуорометил. В деяких варіантах реалізації R^2 являє собою трифлуорометил.

В деяких варіантах реалізації R^2 являє собою галоген. В деяких варіантах реалізації R^2 являє собою хлор.

В деяких варіантах реалізації R^2 являє собою C3-C6 циклоалкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 атомами флуору. В деяких варіантах реалізації R^2 являє собою C3-C6 циклоалкіл, заміщений 1 або 2 атомами флуору. В деяких варіантах реалізації R^2 являє собою незаміщений C3-C6 циклоалкіл. В деяких варіантах реалізації R^2 являє собою циклопропіл. В деяких варіантах реалізації R^2 являє собою циклобутил. В деяких варіантах реалізації R^2 являє собою цикlopентил. В деяких варіантах реалізації R^2 являє собою циклогексил.

В деяких варіантах реалізації R^3 являє собою C1-C6 алкіл. В деяких варіантах реалізації R^3 являє собою C1-C3 алкіл. В деяких варіантах реалізації R^3 являє собою метил, етил або ізопропіл. В деяких варіантах реалізації R^3 являє собою метил. В деяких варіантах реалізації R^3 являє собою етил. В деяких варіантах реалізації R^3 являє собою ізопропіл.

В деяких варіантах реалізації R^3 являє собою C1-C6 галогеналкіл. В деяких варіантах реалізації R^3 являє собою C1-C3 галогеналкіл. В деяких варіантах реалізації R^3 являє собою трифлуорометил. В деяких варіантах реалізації R^3 являє собою дифлуорометил.

В деяких варіантах реалізації R^3 являє собою C3-C6 циклоалкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 атомами флуору. В деяких варіантах реалізації R^3 являє собою C3-C6 циклоалкіл, заміщений 1 або 2 атомами флуору. В деяких варіантах реалізації R^3 являє собою незаміщений C3-C6 циклоалкіл. В деяких варіантах реалізації R^2 являє собою циклопропіл. В деяких варіантах реалізації R^2 являє собою циклобутил. В деяких варіантах реалізації R^2 являє собою цикlopентил. В деяких варіантах реалізації R^2 являє собою циклогексил.

В деяких варіантах реалізації R^4 являє собою галоген. В деяких варіантах реалізації R^4 являє собою флуор. В деяких варіантах реалізації R^4 являє собою хлор.

В деяких варіантах реалізації R^4 являє собою C1-C6 алкіл. В деяких варіантах реалізації R^4 являє собою C1-C4 алкіл. В деяких варіантах реалізації R^4 являє собою метил. В деяких варіантах реалізації R^4 являє собою етил. В деяких варіантах реалізації R^4 являє собою пропіл або ізопропіл. В деяких варіантах реалізації R^4 являє собою н-бутил, втор-бутил, ізобутил або трет-бутил.

В деяких варіантах реалізації R^4 являє собою C1-C6 алкокси. В деяких варіантах реалізації R^4 являє собою C1-C3 алкокси. В деяких варіантах реалізації R^4 являє собою метокси. В деяких варіантах реалізації R^4 являє собою етокси. В деяких варіантах реалізації R^4 являє собою ізопропокси.

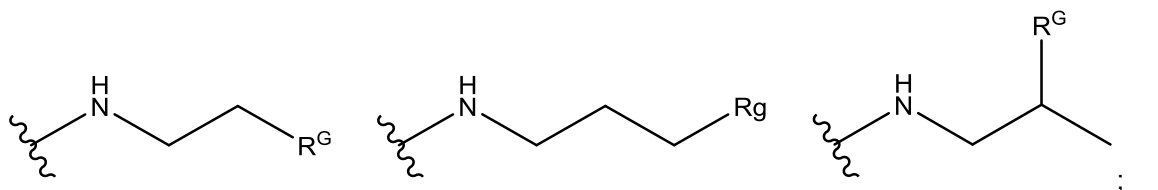
В деяких варіантах реалізації R^4 являє собою C1-C6 галогеналкіл. В деяких варіантах реалізації R^4 являє собою C1-C3 галогеналкіл. В деяких варіантах реалізації R^4 являє собою трифлуорометил. В деяких варіантах реалізації R^4 являє собою дифлуорометил.

В деяких варіантах реалізації R^4 являє собою гідроксил.

В деяких варіантах реалізації R^4 являє собою ціано або $-\text{CO}_2\text{H}$.

В деяких варіантах реалізації R^4 являє собою $-\text{NR}^A\text{R}^B$. В деяких варіантах реалізації кожен із R^A і R^B являє собою водень. В деяких варіантах реалізації один із R^A і R^B являє собою водень і інший R^A і R^B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений R^G . В деяких варіантах реалізації один із R^A і R^B являє собою водень і інший R^A і R^B являє собою C1-C3 алкіл, заміщений R^G . В деяких варіантах реалізації один із R^A і R^B являє собою водень і інший R^A і R^B являє собою C1-C3 алкіл, заміщений R^G , вибраним із групи, що складається з флуору, гідроксилу, ціано, C1-C6 алкілу, C1-C6 алкокси, $-\text{NR}^{A1}\text{R}^{B1}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{C1}\text{R}^{D1}$ та $-\text{CO}_2\text{H}$.

В деяких варіантах реалізації R^4 вибраний із групи, що складається із:

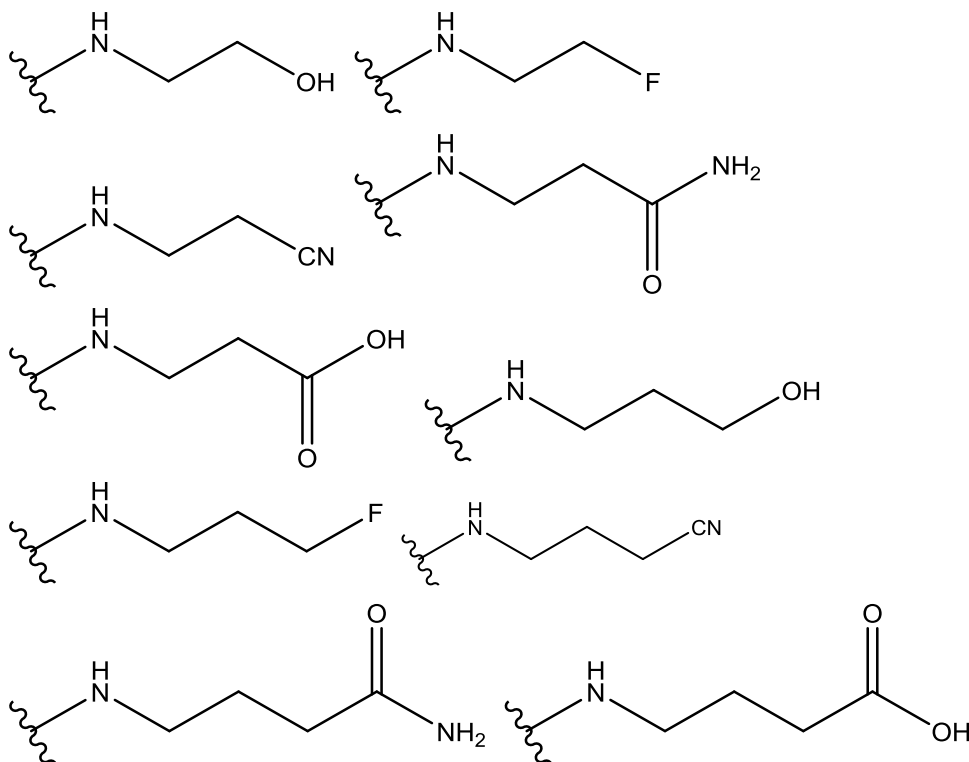


кожен R^G вибраний із групи, що складається з: флуору, гідроксилу, C1-C6 алкілу, C1-C6 алкокси, $-NR^{A1}R^{B1}$, $-C(=O)NR^{C1}R^{D1}$ і $-CO_2H$.

В деяких варіантах реалізації один із R^A і R^B являє собою гідроген і інший R^A і R^B являє собою C1-C3 алкіл. В деяких варіантах реалізації один із R^A і R^B являє собою гідроген і інший R^A і R^B являє собою метил.

В деяких варіантах реалізації кожен R^A і R^B являє собою C1-C6 алкіл. В деяких варіантах реалізації кожен із R^A і R^B являє собою C1-C3. В деяких варіантах реалізації кожен із R^A і R^B являє собою метил. В деяких варіантах реалізації один із R^A і R^B являє собою C1-C6 галогеналкіл. В деяких варіантах реалізації один із R^A і R^B являє собою гідроген і інший R^A і R^B являє собою C1-C3 галогеналкіл. В деяких варіантах реалізації кожен R^A і R^B являє собою C1-C6 галогеналкіл. В деяких варіантах реалізації кожен із R^A і R^B являє собою C1-C3 галогеналкіл. В деяких варіантах реалізації один із R^A і R^B являє собою C1-C6 і інший із R^A і R^B являє собою C1-C6 галогеналкіл.

В деяких варіантах реалізації R^4 вибраний із групи, що складається із



В деяких варіантах реалізації R^4 являє собою $-C(=O)NR^C R^D$. В деяких варіантах реалізації кожен R^C і R^D являє собою гідроген. В деяких варіантах реалізації один із R^C і R^D являє собою гідроген і інший R^C і R^D являє собою C1-C6 алкіл. В деяких варіантах реалізації один із R^C і R^D являє собою гідроген і інший R^C і R^D являє собою C1-C4 алкіл. В деяких варіантах реалізації один із R^C і R^D являє собою гідроген і інший R^C і R^D являє собою метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил або трет-бутил. В деяких варіантах реалізації кожен із R^C і R^D являє собою C1-C6 алкіл. В деяких варіантах реалізації кожен із R^C і R^D являє собою метил, етил, пропіл або бутил.

В деяких варіантах реалізації один із R^C і R^D являє собою гідроген і інший R^C і R^D являє собою C1-C6 галогеналкіл. В деяких варіантах реалізації один із R^C і R^D являє собою гідроген і інший R^C і R^D являє собою C1-C3 галогеналкіл. В деяких варіантах реалізації кожен із R^C і R^D являє собою C1-C6 галогеналкіл. В деяких варіантах реалізації кожен із R^C і R^D являє собою C1-C3 галогеналкіл. В деяких варіантах реалізації один із R^C і R^D являє собою C1-C6 алкіл і інший

R^C і R^D являє собою C1-C6 галогеналкіл.

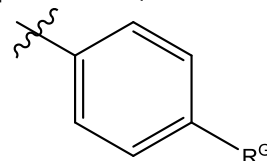
В деяких варіантах реалізації один R^4 являє собою $-\text{SO}_2(\text{NR}^E\text{R}^F)$. В деяких варіантах реалізації кожен із R^E і R^F являє собою гідроген. В деяких варіантах реалізації один із R^E і R^F являє собою гідроген і інший R^E і R^F являє собою C1-C6 алкіл. В деяких варіантах реалізації один із R^E і R^F являє собою гідроген і інший R^E і R^F являє собою метил. В деяких варіантах реалізації кожен із R^E і R^F являє собою C1-C6 алкіл. В деяких варіантах реалізації кожен із R^E і R^F являє собою C1-C3 алкіл. В деяких варіантах реалізації кожен із R^E і R^F являє собою метил. В деяких варіантах реалізації один із R^E і R^F являє собою гідроген і інший R^E і R^F являє собою C1-C6 галогеналкіл. В деяких варіантах реалізації один із R^E і R^F являє собою C1-C3 галогеналкіл. В деяких варіантах реалізації кожен із R^E і R^F являє собою C1-C6 галогеналкіл. В деяких варіантах реалізації кожен із R^E і R^F являє собою C1-C6 галогеналкіл. В деяких варіантах реалізації один із R^E і R^F являє собою C1-C6 алкіл і інший R^E і R^F являє собою C1-C6 галогеналкіл. В деяких варіантах реалізації R^4 являє собою $-\text{SO}_2(\text{C1-C6 алкіл})$. В деяких варіантах реалізації один R^4 являє собою $-\text{SO}_2\text{Me}$. В деяких варіантах реалізації один R^4 являє собою $-\text{SO}_2\text{Et}$.

В деяких варіантах реалізації R^4 являє собою $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NH})(\text{C1-C6 алкіл})$. В деяких варіантах реалізації R^4 являє собою $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NH})(\text{C1-C3 алкіл})$. В деяких варіантах реалізації R^4 являє собою $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NH})\text{Me}$.

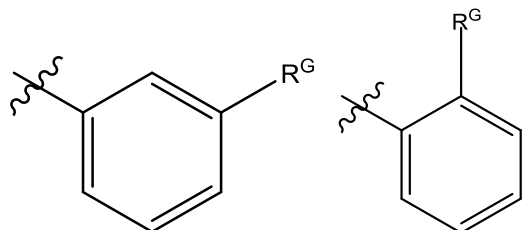
В деяких варіантах реалізації R^4 являє собою $-\text{C}(=\text{O})(\text{C1-C6 алкіл})$. В деяких варіантах реалізації R^4 являє собою $-\text{C}(=\text{O})(\text{C1-C3 алкіл})$. В деяких варіантах реалізації R^4 являє собою $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$.

В деяких варіантах реалізації R^4 являє собою $-\text{CO}_2(\text{C1-C6 алкіл})$. В деяких варіантах реалізації R^4 являє собою $-\text{CO}_2(\text{C1-C4 алкіл})$. В деяких варіантах реалізації R^4 являє собою $-\text{CO}_2\text{Me}$.

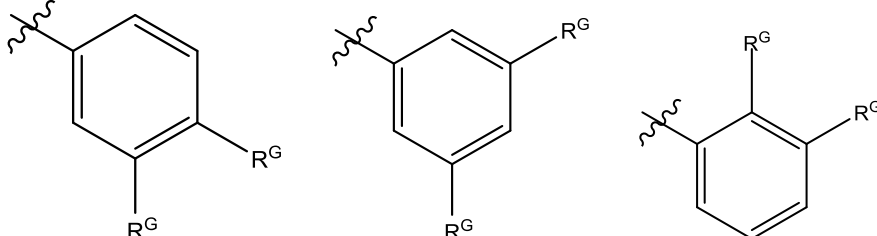
В деяких варіантах реалізації R^4 являє собою феніл необов'язково заміщений 1 або 2 незалежно вибраними R^G . В деяких варіантах реалізації R^4 являє собою феніл заміщений 1 R^G .



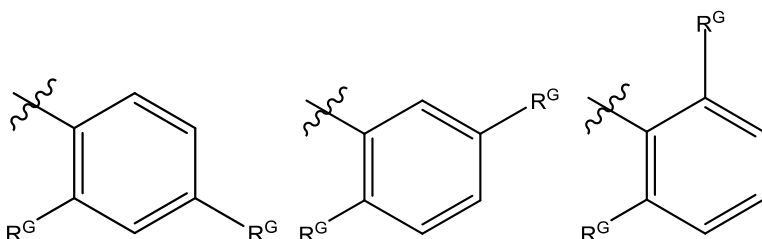
В деяких варіантах реалізації R^4 вибраний із групи, що складається із



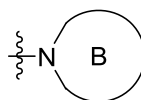
В деяких варіантах реалізації R^4 являє собою феніл заміщений 2 необов'язково вибраними R^G . В деяких варіантах реалізації R^4 вибраний із групи,



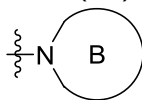
що складається із



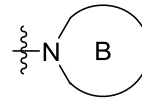
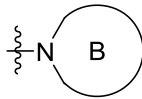
В деяких варіантах реалізації R^4 являє собою незаміщений феніл.



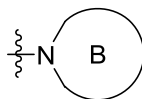
В деяких варіантах реалізації R^4 являє собою азетидиніл, піролідиніл, або піперидиніл, кожен необов'язково заміщений 1-2 R^G незалежно вибраними із флуору, гідроксилу, ціано, $-C(=O)NR^{C1}R^{D1}$ або $-CO_2H$.



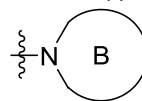
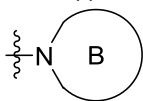
В деяких варіантах реалізації, являє собою азетидиніл. В деяких варіантах



5 реалізації, являє собою піролідиніл. В деяких варіантах реалізації, являє собою піперидиніл.



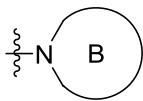
В деяких варіантах реалізації є незаміщеним. В деяких варіантах реалізації

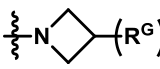


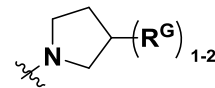
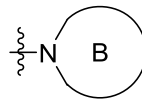
заміщений 1 R^G . В деяких варіантах реалізації заміщений 2 незалежно вибраними R^G .

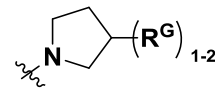
10 В деяких варіантах реалізації один R^G являє собою флуор. В деяких варіантах реалізації один R^G являє собою гідроксил. В деяких варіантах реалізації один R^G являє собою ціано. В деяких варіантах реалізації один R^G являє собою $-C(=O)NR^{C1}R^{D1}$. В деяких варіантах реалізації один R^G являє собою $-CONH_2$. В деяких варіантах реалізації один R^G являє собою $-CO_2H$.

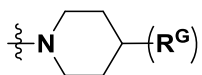
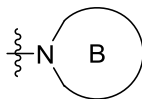
15 У деяких варіантах реалізації 1-2 незалежно вибраних R^G приєднуються до положення кільця В дистальному по відношенню до атома нітрогену. В деяких варіантах реалізації

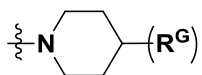


являє собою  $^{1-2}$, де 1 або 2 незалежно вибрані R^G приєднуються до 3-



положення азетидину. В деяких варіантах реалізації являє собою  $^{1-2}$, де 1 або 2 незалежно вибрані R^G приєднуються до 3-положення піролідину. В деяких варіантах



реалізації являє собою  $^{1-2}$, де 1 або 2 незалежно вибрані R^G приєднуються до 4-положення піперидину.

20 В деяких варіантах реалізації Z являє собою O.

В деяких варіантах реалізації Z являє собою NR^x .

В деяких варіантах реалізації R^x являє собою гідроген.

25 В деяких варіантах реалізації R^x являє собою C1-C6 алкіл. В деяких варіантах реалізації R^x являє собою C1-C3 алкіл. В деяких варіантах реалізації R^x являє собою метил.

В деяких варіантах реалізації R^x являє собою C3-C6 циклоалкіл. В деяких варіантах реалізації R^x являє собою C3-C4 циклоалкіл. В деяких варіантах реалізації R^x являє собою циклопропіл. В деяких варіантах реалізації R^x являє собою циклобутил.

Необмежуючі типові сполуки

30 У деяких варіантах реалізації сполуку вибрано із групи, що складається з сполук в Прикладах 1-5 (наприклад, Сполук 1-7) або їх фармацевтично прийнятних солей.

У деяких варіантах реалізації сполуку вибрано із групи, що складається з сполук, представлених у Таблиці A, або їх фармацевтично прийнятних солей.

Таблиця А

Структура

У деяких варіантах реалізації сполуку вибрано із групи, що складається з сполук, представлених у Таблиці В, або їх фармацевтично прийнятних солей.

Таблиця В

Структура

У деяких варіантах реалізації сполуку вибрано із групи, що складається з сполук, представлених у Таблиці С, або їх фармацевтично прийнятних солей.

Таблиця С

Структура

Фармацевтичні композиції та введення
Загальні положення

- 5 В деяких варіантах реалізації хімічну сполуку (наприклад, сполуку, яка інгібує PI3Kα, або її фармацевтично прийнятна сіль) вводять у вигляді фармацевтичної композиції, яка включає хімічну сполуку і одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин і, необов'язково, один або більше додаткових терапевтичних агентів, як описано у цьому документі.
- 10 У деяких варіантах реалізації винаходу хімічні сполуки можна вводити в комбінації з однією або більше традиційних фармацевтичних допоміжних речовин. Фармацевтично прийнятні допоміжні речовини включають, крім іншого, іонообмінники, оксид алюмінію, стеарат алюмінію, лецитин, самоемульгуючі системи доставки лікарських засобів (SEDDS), такі як сукцинат d-α-

токоферолу поліетиленгліколю 1000, поверхнево-активні речовини, що використовуються в фармацевтичних лікарських формах, такі як Твіни, поллоксамери або інші подібні полімерні матриці доставки, сироваткові білки, такі як сироватковий альбумін людини, буферні речовини, такі як фосфати, трис, гліцин, сорбінова кислота, сорбат калію, часткові суміші гліцеридів насичених рослинних жирних кислот, вода, солі або електроліти, такі як протаміну сульфат, гідрофосфат динатрію, гідрофосфат калію, хлорид натрію, солі цинку, колоїдний діоксид кремнію, трисилікат магнію, полівінілпіролідон, речовини на основі целюлози, поліетиленгліколь, карбоксиметилцелюлоза натрію, поліакрилати, воски, поліетилен-поліоксипропілен-блок полімери і шерстяний жир. Циклодекстрини, такі як α -, β і γ -циклодекстрини, або їх хімічно модифіковані похідні, такі як гідроксиполіциклодекстрини, включаючи 2- та 3-гідроксипропіл- β -циклодекстрини, або інші солюбілізовані похідні, також можна використовувати для посилення доставки сполук, описаних цьому документі. Можуть бути приготовлені лікарські форми або композиції, що містять описану в цьому документі хімічну сполуку в діапазоні від 0,005 % до 100 %, при цьому залишок становить нетоксичну допоміжну речовину. Розглянуті композиції можуть містити 0,001 %-100 % хімічної сполуки, представленої в цьому документі, в одному варіанті реалізації 0,1-95 %, в іншому варіанті реалізації 75-85 %, в додатковому варіанті реалізації 20-80 %. Способи приготування таких лікарських форм відомі або будуть очевидними фахівцям у цій галузі техніки; наприклад, див. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition (Pharmaceutical Press, London, UK. 2012).

Способи введення та компоненти складу.

У деяких варіантах реалізації винаходу хімічні сполуки, описані в цьому документі, або їх фармацевтичні композиції можна вводити суб'єкту, який потребує цього, будь-яким прийнятним способом введення. Прийнятні шляхи введення включають, крім іншого, букальний, шкірний, ендocerвікальний, ендосинузальний, ендотрахеальний, ентеральний, епідуральний, інтерстиціальний, внутрішньочеревний, внутрішньоартеріальний, внутрішньобронхіальний, внутрішньобурсальний, внутрішньоцеребральний, внутрішньоцистернальний, внутрішньокоронарний, внутрішньошкірний, внутрішньопротоковий, внутрішньодуоденальний, внутрішньодуральний, внутрішньоепідермальний, внутрішньоостравохідний, внутрішньошлунковий, внутрішньодесневий, внутрішньопідвздошний, внутрішньолімфатичний, внутрішньомедулярний, внутрішньоменінгеальний, внутрішньом'язовий, внутрішньоovarіальний, внутрішньочеревний, внутрішньопростатичний, внутрішньолегеневий, внутрішньосинальний, внутрішньоспінальний, внутрішньосиновіальний, внутрішньотестикулярний, внутрішньотекальний, внутрішньоканальцевий, внутрішньопухлинний, внутрішньоутробний, внутрішньосудинний, внутрішньовенний, назальний, назогастральний, пероральний, парентеральний, черезшкірний, перидуральний, ректальний, респіраторний (інгаляційний), підшкірний, сублінгвальний, підслизовий, місцевий, черезшкірний, трансмукозний, транстрахеальний, сечоводний, уретральний та вагінальний. У деяких варіантах реалізації кращим шляхом введення є парентеральний (наприклад, внутрішньопухлинний).

Композиції можуть бути складені для парентерального введення, наприклад для ін'єкції внутрішньовенним, внутрішньом'язовим, підшкірним або навіть внутрішньочеревним шляхом. Зазвичай такі композиції можуть бути приготовані у вигляді ін'єкційних препаратів або у вигляді рідких розчинів або суспензій; також можуть бути отримані тверді форми, які підходять для використання для приготування розчинів або суспензій при додаванні рідини перед ін'єкцією; та препарати також можна емульгувати. Отримання таких складів буде відоме фахівцям у цій галузі техніки у світлі цього винаходу.

Фармацевтичні форми, які підходять для ін'єкційного застосування, включають стерильні водні розчини або дисперсії; склади, що включають кунжутну олію, арахісову олію або водний розчин пропіленгліколю; та стерильні порошки для експрес-приготування стерильних розчинів або дисперсій для ін'єкцій. У всіх випадках форма має бути стерильною та рідкою до такого ступеня, щоб її можна було легко ін'єкувати. Склад також повинен бути стабільним в умовах виробництва та зберігання та повинен бути захищений від забруднюючої дії мікроорганізмів, таких як бактерії та грибки.

Носій також може являти собою розчинник або дисперсійне середовище, що містить, наприклад, воду, етанол, поліол (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь і рідкий поліетиленгліколь тощо), їх відповідні суміші та рослинні олії. Відповідну текучість можна підтримувати, наприклад, за рахунок використання покриття, такого як лецитин, за рахунок підтримки необхідного розміру частинок у разі дисперсії та за рахунок використання поверхнево-активних речовин. Попередження дії мікроорганізмів можна здійснити за допомогою різних антибактеріальних та протигрибкових засобів, наприклад парабенів, хлорбутанолу,

фенолу, сорбінової кислоти, тимеросалу тощо. У багатьох випадках склад переважно включатиме ізотонічні агенти, наприклад, цукор або хлорид натрію. Пролонгована абсорбція ін'єкційних композицій може бути досягнута за рахунок використання в композиціях агентів, що уповільнюють абсорбцію, наприклад, моностеарату алюмінію та желатину.

Стерильні розчини для ін'єкцій готують шляхом включення активних сполук у необхідній кількості у відповідний розчинник з різними іншими інгредієнтами, перерахованими вище, при необхідності, з подальшою стерилізацією фільтруванням. Зазвичай дисперсії готують шляхом включення різних стерилізованих активних інгредієнтів у стерильний носій, який містить основне дисперсійне середовище та необхідні інші інгредієнти з перерахованих вище. У разі стерильних порошків для приготування стерильних розчинів для ін'єкцій переважними методами приготування є методи вакуумної сушіння та сублімаційного сушіння, які дозволяють отримати порошок активного інгредієнта плюс будь-який додатковий бажаний інгредієнт із попереднього стерильно відфільтрованого розчину.

Внутрішньопухлинні ін'єкції обговорюються, наприклад, у роботі Lammers, et al., "Effect of Intratumoral Injection on the Biodistribution and the Therapeutic Potential of HPMA Copolymer-Based Drug Delivery Systems" *Neoplasia*. 2006, 10, 788–795.

Фармакологічно прийнятні допоміжні речовини, що використовуються в ректальній композиції у вигляді гелю, крему, клизми або ректальних супозиторіїв, включають, крім іншого, будь-який один або більше гліцеридів какао-масла, синтетичні полімери, такі як полівінілпіролідон, ПЕГ (наприклад, ПЕГ-мазі), гліцерин, гліцеринований желатин, гідрогенізовані рослинні олії, поллоксамери, суміші поліетиленгліколів різної молекулярної маси та жирнокислотних естерів поліетиленгліколю, вазелін, ланолін безводний, олія печінки акули, сахаринат натрію, ментол, олія солодкого мигдалю, сорбіт, бензоат натрію, аноксид SBN, ефірне масло ванілі, аерозоль, парабени у феноксиетанолі, метил-п-оксибензоат натрію, пропіл-п-оксибензоат натрію, діетиламін, карбомери, карбопол, метилоксибензоат, цетостеариловий естер макроголу, кокоїлкаприлокапрат, ізопропіловий спирт, пропіленгліколь, рідкий парафін, ксантанову камедь, карбоксиметабісульфіт, едетат натрію, бензоат натрію, метабісульфіт калію, екстракт насіння грейпфрута, метилсульфонілметан (МСМ), молочну кислоту, гліцин, вітаміни, такі як вітаміни А та Е та ацетат калію.

В деяких варіантах реалізації супозиторії можна приготувати шляхом змішування описаних у цьому документі хімічних речовин з відповідними допоміжними речовинами або носіями, що не викликають подразнення, такими як масло какао, поліетиленгліколь або віск для супозиторіїв, які є твердими при температурі навколишнього середовища, але рідкі при температурі тіла і, отже, плавляться у прямій кишці і вивільняють активну сполуку. В інших варіантах реалізації композиції для ректального введення мають форму клизми.

В інших варіантах реалізації сполуки, описані в цьому документі, або їх фармацевтична композиція підходять для місцевої доставки до травного або шлунково-кишкового тракту шляхом перорального введення (наприклад, тверді або рідкі лікарські форми).

Тверді лікарські форми для перорального введення включають капсули, таблетки, таблетки, порошки та гранули. У таких твердих лікарських формах хімічна речовина поєднується з однією або більше фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами, такими як цитрат натрію або дикальційфосфат, та/або: а) наповнювачами або наповнювачами, такими як крохмаль, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт і кремнієва кислота, б) зв'язуючими речовинами, такими як, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгірати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза і акація; с) зволожувачами, такими як гліцерин; d) розпушувачами, такими як агар-агар, карбонат кальцію, картопляний або тапіоковий крохмаль, альгінова кислота, деякі силікати і карбонат натрію; е) агентами, що уповільнюють розчинення, такими як парафін; f) пришвидшувачами абсорбції, такими як сполуки четвертинного амонію, g) змочувачами агентами, такими як, наприклад, цетиловий спирт і моностеарат гліцерину, h) абсорбентами, такими як каолін та бентонітова глина та і) змазуючими матеріалами, такими як тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію та їх суміші. У разі капсул, таблеток та таблеток лікарська форма також може містити буферні агенти. Тверді композиції подібного типу також можна використовувати як наповнювачі м'яких і твердих желатинових капсул з використанням таких допоміжних речовин, як лактоза або молочний цукор, та високомолекулярні поліетиленгліколі тощо.

В одному варіанті реалізації композиції будуть мати форму стандартної лікарської форми, такої як пігулка або таблетка, і, таким чином, композиція може містити, як хімічну речовину, представлену в цьому документі, так і розріджувач, такий як лактоза, сахароза, дикальційфосфат тощо; змазуючу речовину, таку як магнію стеарат або тощо; і сполучну речовину, таку як крохмаль, арабійська камедь, полівінілпіролідон, желатин, целюлоза, похідні

целюлози тощо. В іншій твердій лікарській формі порошок, марумі, розчин або суспензія (наприклад, в пропіленкарбонаті, олії, ПЕГ, поллоксамері 124 або тригліцеридах) інкапсульовані в капсулу (капсулу на желатиновій або целюлозній основі). Також розглядаються стандартні лікарські форми, в яких одна або більше хімічних речовин, представлених у цьому документі, або додаткові активні агенти фізично розділені; наприклад, капсули з гранулами (або таблетки в капсулі) кожного лікарського засобу; двошарові пігулки; двокамерні гелеві ковпачки і т.д. Також запропоновані пероральні лікарські форми з ентросолюбильним покриттям або з уповільненим вивільненням.

Інші фізіологічно прийнятні сполуки включають змочувальні агенти, емульгуючі агенти, диспергуючі агенти або консерванти, які особливо корисні для запобігання росту або дії мікроорганізмів. Різні консерванти добре відомі і включають, наприклад, фенол та аскорбінову кислоту.

У деяких варіантах реалізації допоміжні речовини є стерильними і, як правило, не містять небажаних речовин. Ці композиції можна стерилізувати звичайними добре відомими способами стерилізації. Для різних пероральних форм допоміжні речовини, такі як стерильність таблеток та капсул, не потрібні. Дотримання стандарту USP/NF зазвичай достатньо.

У деяких варіантах реалізації винаходу тверді пероральні лікарські форми можуть додатково включати один або більше компонентів, які хімічно та/або структурно сприяють композиції бути ефективною для доставки хімічної сполуки в шлунок або нижні відділи шлунково-кишкового тракту; наприклад, висхідна ободова кишка, та/або поперечна ободова кишка, та/або дистальний відділ ободової кишки, та/або тонка кишка. Типові методики складання описані, наприклад, Filipski, K.J., et al., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2013, 13, 776-802, яка повністю включена в цей документ за допомогою посилання.

Приклади включають способи впливу на верхні відділи ШКТ, наприклад, таблетки Accordion (Intec Pharma), капсули, що плавають, і матеріали, здатні прикріплюватися до стінок слизової оболонки.

Інші приклади включають способи націлювання на нижній ШКТ. Для впливу на різні ділянки кишечника доступні кілька ентросолюбильних/pH-чутливих покриттів та допоміжних речовин. Ці матеріали зазвичай являють собою полімери, які призначені для розчинення або руйнування у певних діапазонах pH, вибраних залежно від бажаної області вивільнення ШКТ для лікарського засобу. Ці матеріали також захищають нестійкі до кислоти лікарські засоби від шлункової рідини або обмежують вплив у тих випадках, коли активний інгредієнт може подразнювати верхні відділи шлунково-кишкового тракту (наприклад, серія фталат гідроксипропілметилцелюлози, Coateric (полівінілацетатфталат), ацетатфталат целюлози, ацетат сукцинат гідроксипропілметилцеллюлоз, серія Eudragit (кополімери метакрилової кислоти та метилметакрилату) та Marcoat). Інші методи включають лікарські форми, що реагують на місцеву флору ШКТ, капсули для доставки в товсту кишку з контрольованим тиском та Pulsincap.

Очні композиції можуть включати, крім іншого, одну або більше з наступних речовин: віскогени (наприклад, карбоксиметилцелюлоза, гліцерин, полівінілпіролідон, поліетиленгліколь); стабілізатори (наприклад, плюронік (триблок-кополімери), циклодекстрини); консерванти (наприклад, хлорид бензалконію, ETDA, SofZia (борна кислота, пропіленгліколь, сорбіт і хлорид цинку; Alcon Laboratories, Inc.), Purite (стабілізований оксихлорокомплекс; Allergan, Inc.)).

Композиції для місцевого застосування можуть включати мазі та креми. Мазі є напівтвердими препаратами, зазвичай на основі вазеліну або інших похідних нафти. Креми, що містять вибраний активний агент, зазвичай являють собою в'язкі рідкі або напівтверді емульсії, часто або масло у воді, або вода в маслі. Кремові основи зазвичай змиваються водою і містять масляну фазу, емульгатор та водну фазу. Масляна фаза, також іноді називається "внутрішньою" фазою, зазвичай складається з вазеліну та жирного спирту, такого як цетиловий або стеариловий спирт; водна фаза зазвичай, хоч і не обов'язково, перевищує об'єм масляної фази і зазвичай містить зволожувач. Емульгатор у складі крему зазвичай є неіоногенною, аніоногенною, катіоногенною або амфотерною поверхнево-активною речовиною. Як і у випадку з іншими носіями або носіями, основа мазі повинна бути інертною, стабільною, не подразнюючою та не сенсibilізуючою.

У будь-якому з вищевикладених варіантів реалізації фармацевтичні композиції, описані в цьому документі, можуть включати одну або більше однієї або більше з наступних речовин: ліпіди, міжшарові багатшарові зшиті везикули, біодеградуєча полі(D, L-молочно-когліколева кислота) [PLGA] або наночастинки або мікрочастинки на основі поліангідриду та ліпідні бішари, нанесені на нанопористі частинки.

Дозування

Дозування можуть змінюватись в залежності від потреб пацієнта, тяжкості стану, що підлягає лікуванню, і конкретної сполуки, що використовується. Визначення відповідного дозування для конкретної ситуації може проводити фахівець у галузі медицини. Загальну добову дозу можна розділити та вводити порціями протягом дня або за допомогою засобів, що

5 забезпечують безперервну доставку.

У деяких варіантах реалізації сполуки, описані в цьому документі, вводять у дозуванні від 0,001 мг/кг до 500 мг/кг (наприклад, від 0,001 мг/кг до 200 мг/кг; від близько 0,01 мг/кг до близько 200 мг/кг; від близько 0,01 мг/кг до близько 150 мг/кг; від близько 0,01 мг/кг до близько 100 мг/кг; від близько 0,01 мг/кг до близько 50 мг/кг; від близько 0,01 мг/кг до близько 10 мг/кг; від близько 0,01 мг/кг до близько 5 мг/кг; від близько 0,01 мг/кг до близько 1 мг/кг; від близько 0,01 мг/кг до близько 0,5 мг/кг; від близько 0,01 мг/кг до близько 0,1 мг/кг, від близько 0,1 мг/кг до близько 200 мг/кг, від близько 0,1 мг/кг до близько 150 мг/кг, від близько 0,1 мг/кг до близько 100 мг/кг; від близько 0,1 мг/кг до близько 50 мг/кг; від близько 0,1 мг/кг до близько 10 мг/кг; від близько 0,1 мг/кг до близько 5 мг/кг; від близько 0,1 мг/кг до близько 1 мг/кг, від близько 0,1 мг/кг до близько 0,5 мг/кг).

Схеми введення

Вказані вище дози можна вводити щодня (наприклад, у вигляді одноразової дози або у вигляді двох або більше розділених доз) або не щодня (наприклад, через день, кожні два дні, кожні три дні, один раз на тиждень, два рази на тиждень раз на два тижні, раз на місяць).

У деяких варіантах реалізації період введення сполуки, описаної в цьому документі, становить 1 день, 2 дні, 3 дні, 4 дні, 5 днів, 6 днів, 7 днів, 8 днів, 9 днів, 10 днів, 11 днів, 12 днів, 13 днів, 14 днів, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 7 тижнів, 8 тижнів, 9 тижнів, 10 тижнів, 11 тижнів, 12 тижнів, 4 місяці, 5 місяців, 6 місяців, 7 місяців, 8 місяців, 9 місяців, 10 місяців, 11 місяців, 12 місяців чи більше. У додатковому варіанті реалізації період, протягом якого введення припиняють, становить 1 день, 2 дні, 3 дні, 4 дні, 5 днів, 6 днів, 7 днів, 8 днів, 9 днів, 10 днів, 11 днів, 12 днів, 13 днів, 14 днів, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 7 тижнів, 8 тижнів, 9 тижнів, 10 тижнів, 11 тижнів, 12 тижнів, 4 місяці, 5 місяців, 6 місяців, 7 місяців, 8 місяців, 9 місяців, 10 місяців, 11 місяців, 12 місяців чи більше. В одному з варіантів реалізації терапевтичну сполуку вводять індивідууму протягом періоду часу, за яким слідує окремий період часу. В іншому варіанті реалізації терапевтичну сполуку вводять протягом першого періоду і другого періоду після першого періоду, при цьому введення припиняють під час другого періоду, за яким слідує третій період, коли починають введення терапевтичної сполуки, і потім четвертий період після третього періоду, коли введення припиняється. В одному з аспектів цього варіанта реалізації період введення терапевтичної сполуки, за яким слідує період припинення введення, повторюється протягом певного або невизначеного періоду часу. У наступному варіанті реалізації період введення становить 1 день, 2 дні, 3 дні, 4 дні, 5 днів, 6 днів, 7 днів, 8 днів, 9 днів, 10 днів, 11 днів, 12 днів, 13 днів, 14 днів, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 7 тижнів, 8 тижнів, 9 тижнів, 10 тижнів, 11 тижнів, 12 тижнів, 4 місяці, 5 місяців, 6 місяців, 7 місяців, 8 місяців, 9 місяців, 10 місяців, 11 місяців, 12 місяців чи більше. У додатковому варіанті реалізації період, протягом якого введення припиняють, становить 1 день, 2 дні, 3 дні, 4 дні, 5 днів, 6 днів, 7 днів, 8 днів, 9 днів, 10 днів, 11 днів, 12 днів, 13 днів, 14 днів, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 7 тижнів, 8 тижнів, 9 тижнів, 10 тижнів, 11 тижнів, 12 тижнів, 4 місяці, 5 місяців, 6 місяців, 7 місяців, 8 місяців, 9 місяців, 10 місяців, 11 місяців, 12 місяців чи більше.

Способи лікування

Показання

У цьому документі запропоновані способи інгібування ізоформи альфа фосфатидилінозитол-4,5-бісфосфат-3-кінази (PI3K α), кодованої геном PIK3CA. Наприклад, у цьому документі запропоновані інгібітори PI3K α , корисні для лікування або профілактики захворювань або розладів, пов'язаних з порушенням регуляції гена PIK3CA, білка PI3K α або експресії, активності чи рівня будь-якого з них (тобто, PI3K α -асоційованого захворювання або розладу), такі як синдроми надлишкового росту, пов'язані з PIK3CA ((PROS), див., наприклад, Venot, et al., Nature, 558, 540-546 (2018)), порушення головного мозку (наприклад, макроцефалія-капілярна мальформація (MCAP) і гемімегаленцефалія), вроджені ліпоматози (наприклад, надмірний ріст судинних мальформацій), епідермальні невуси та аномалії скелета/спинномозкового каналу (наприклад, синдром CLOVES) та фіброзно-жирова гіперплазія (FH) або онкологічне захворювання (наприклад, PI3K α -асоційоване онкологічне захворювання).

"Інгібітор PI3K α ", який використовується в цьому документі, включає будь-яку сполуку, що проявляє активність інактивації PI3K α (наприклад, інгібуючу або знижуючу). У деяких варіантах реалізації винаходу інгібітор PI3K α може бути селективним щодо PI3K α , що має одну або

Здатність сполук, що тестуються, діяти як інгібітори PI3Kα може бути продемонстрована за допомогою аналізів, відомих у цій галузі техніки. Активність сполук та композицій, запропонованих у цьому документі як інгібітори PI3Kα, можна аналізувати *in vitro*, *in vivo* або на клітинній лінії. Аналізи *in vitro* включають аналізи, які визначають пригнічення кінази.

Альтернативні аналізи *in vitro* дозволяють кількісно оцінити здатність інгібітора зв'язуватися з протеїнкіназою і можуть бути виміряні або шляхом радіомічення сполуки перед зв'язуванням, виділення комплексу сполуки/кінази та визначення кількості зв'язаної радіомітки, або шляхом проведення компетитивного експерименту, в якому нові сполуки інкубуються з кіназою, зв'язаною з відомими радіолігандами.

Ефективність інгібітора PI3Kα, представленого в цьому документі, можна визначити за значенням EC₅₀. Сполука з нижчим значенням EC₅₀, визначена в практично аналогічних умовах, є сильнішим інгібітором порівняно зі сполукою з вищим значенням EC₅₀. У деяких варіантах реалізації по суті подібні умови включають визначення PI3Kα-залежного рівня фосфорилювання *in vitro* або *in vivo* (наприклад, в пухлинних клітинах, клітинах A594, клітинах U2OS, клітинах A431, клітинах Ba/F3 або клітинах 3T3, що експресують дикий тип PI3Kα, мутант PI3Kα або будь-який із його фрагментів).

Ефективність інгібітора PI3Kα, представленого в цьому документі, також можна визначити за значенням IC₅₀. Сполука з нижчим значенням IC₅₀, визначена в практично аналогічних умовах, є сильнішим інгібітором порівняно зі сполукою з вищим значенням IC₅₀. У деяких варіантах реалізації по суті подібні умови включають визначення PI3Kα-залежного рівня фосфорилювання *in vitro* або *in vivo* (наприклад, в пухлинних клітинах SKOV3, T47D, CAL33, BT20, HSC2, OAW42, NCI, HCC1954, NCIH1048, Detroit562, клітинах A594, клітинах U2OS, клітинах A431, клітинах A594, клітинах U2OS, клітинах Ba/F3 або клітинах 3T3, що експресують дикий тип PI3Kα, мутантний PI3Kα або будь-який з його фрагментів).

Селективність між PI3Kα дикого типу і PI3Kα, що містять одну або більше мутацій, як описано в цьому документі, також може бути виміряна з використанням *in vitro* аналізів, таких як поверхневий плазмонний резонанс і аналізи зв'язування на основі флуоресценції, і клітинних аналізів, таких як рівні pAKT, біомаркера активності PI3Kα або проліфераційні аналізи, де проліферація клітин залежить від активності мутантної кінази PI3Kα.

У деяких варіантах реалізації сполуки, представлені в цьому документі, можуть виявляти сильне та селективне інгібування PI3Kα. Наприклад, сполуки, запропоновані в цьому документі, можуть зв'язуватися зі спіральним доменом гомологічності фосфатидилінозитолкінази, каталітичним доменом PI3Kα. У деяких варіантах реалізації сполуки, представлені в цьому документі, можуть виявляти наномольну ефективність щодо кінази PI3Kα, включаючи одну або більше мутацій, наприклад, мутацій, представлених у Таблицях 1 та 2.

У деяких варіантах реалізації сполуки, представлені в цьому документі, можуть виявляти сильне та селективне інгібування мутантної PI3Kα. Наприклад, сполуки, представлені в цьому документі, можуть зв'язуватися з алостерним сайтом у кіназному домені. У деяких варіантах реалізації сполуки, запропоновані в цьому документі, можуть проявляти наномольну активність щодо білка PI3Kα, включаючи активуючу мутацію, з мінімальною активністю щодо споріднених кіназ (наприклад, PI3Kα дикого типу). Інгібування PI3Kα дикого типу може спричинити небажані побічні ефекти (наприклад, гіперглікемію та висипання на шкірі), які можуть вплинути на якість життя та дотримання режиму лікування. У деяких випадках інгібування дикого типу PI3Kα може призвести до дозозалімітуючої токсичності. Див., наприклад, Hanker та ін., Cancer Disc. 2019, 9, 4, 482-491.

У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі можуть вибірково впливати на PI3Kα. Наприклад, сполука Формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль може вибірково націлюватися на PI3Kα, а не на іншу кіназну або некіназну мішень.

У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль може виявляти більше інгібування PI3Kα, що містить одну або більше мутацій, як описано в цьому документі (наприклад, одну або більше мутацій, як описано в Таблиці 1 або Таблиці 2) щодо інгібування PI3Kα дикого типу. У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль може виявляти щонайменше 2-кратне, 3-кратне, 5-кратне, 10-кратне, 25-кратне, 50-кратне або 100-кратне збільшення інгібування PI3Kα, що містить одну або більше мутацій, як описано в цьому документі, порівняно з інгібуванням PI3Kα дикого типу. У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль може виявляти до 1000-кратне більше інгібування PI3Kα, що містить одну або більше мутацій, як описано в цьому документі, порівняно з інгібуванням PI3Kα дикого типу. У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль може виявляти до 10000-

кратне більше інгібування PI3K α , що має комбінацію мутацій, як описано в цьому документі, порівняно з інгібуванням PI3K α дикого типу.

У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль може виявляти від близько 2-кратне до близько 10-кратне більше інгібування PI3K α , що містить одну або більше мутацій, як описано в цьому документі, порівняно з інгібуванням PI3K α дикого типу. У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль може виявляти від близько 10-кратне до близько 100-кратне більше інгібування PI3K α , що містить одну або більше мутацій, як описано в цьому документі, порівняно з інгібуванням PI3K α дикого типу. У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль може виявляти від близько 100-кратне до близько 1000-кратне більше інгібування PI3K α , що містить одну або більше мутацій, як описано в цьому документі, порівняно з інгібуванням PI3K α дикого типу. У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль може виявляти від близько 1000-кратне до близько 10000-кратне більше інгібування PI3K α , що містить одну або більше мутацій, як описано в цьому документі, порівняно з інгібуванням PI3K α дикого типу.

Сполуки Формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі, можуть застосовуватися для лікування захворювань та розладів, які можна лікувати інгібітором PI3K α , таких як PI3K α -асоційовані захворювання та розлади, наприклад, синдроми надмірного росту, пов'язані з PIK3CA (PROS), та проліферативні розлади, такі як онкологічне захворювання, включаючи гематологічне онкологічне захворювання та солідні пухлини (наприклад, на пізній стадії або метастатичні солідні пухлини).

Терміни "лікувати" або "лікування", що використовуються в цьому документі, стосуються терапевтичних або паліативних заходів. Корисні чи бажані клінічні результати включають, крім іншого, полегшення, повністю або частково, симптомів, пов'язаних із захворюванням, розладом чи станом, зменшення ступеня захворювання, стабілізацію (тобто не погіршення) стану захворювання, затримку або уповільнення прогресування захворювання, поліпшення або тимчасове полегшення хворобливого стану (наприклад, одного або більше симптомів захворювання) та ремісію (часткову або повну), незалежно від того, чи вона є виявленою чи невиявленою. Термін "лікування" також може означати продовження виживання порівняно з очікуваним виживанням у разі відсутності лікування.

У цьому документі терміни "суб'єкт", "індивідуум" або "пацієнт" використовуються взаємозамінно і відносяться до будь-якої тварини, включаючи ссавців, таких як миші, щури, інші гризуни, кролики, собаки, кішки, свині, велика рогата худоба, вівці, коні, примати та люди. У деяких варіантах реалізації суб'єктом є людина. У деяких варіантах реалізації у суб'єкта виник і/або проявився по меншій мірі один симптом захворювання або розладу, що підлягає лікуванню та/або запобіганню.

У деяких варіантах реалізації у суб'єкта було ідентифіковано або діагностовано онкологічне захворювання з порушенням регуляції гена PIK3CA, білка PI3K α , або експресії, або активності, або рівня будь-якого з них (PI3K α -асоційоване онкологічне захворювання) (наприклад, як визначається з використанням аналізу або набору, схваленого регулюючим органом, наприклад, схваленого FDA). У деяких варіантах реалізації у суб'єкта є пухлина, яка є позитивною щодо порушення регуляції гена PIK3CA, білка PI3K α , або експресії, або активності, або рівня будь-якого з них (наприклад, як визначається з використанням аналізу або набору, схваленого регулюючим органом). Наприклад, суб'єкт має пухлину, яка є позитивною щодо мутації, як описано в Таблиці 1 або Таблиці 2. Суб'єкт може бути суб'єктом з пухлиною(ами), яка є позитивною щодо порушення регуляції гена PIK3CA, білка PI3K α , або експресії, або активності, або рівня будь-якого з них (наприклад, позитивної, як визначається з використанням аналізу або набору, схваленого регулюючим органом наприклад, схваленого FDA). Суб'єктом може бути суб'єкт, пухлини якого мають порушення регуляції гена PIK3CA, білка PI3K α або його експресії або активності, або їх рівня (наприклад, коли пухлина ідентифікована з використанням аналізу або набору, схваленого регулюючим органом, наприклад, схваленого FDA). У деяких варіантах реалізації у суб'єкта підозрюють наявність PI3K α -асоційованого онкологічного захворювання. У деяких варіантах реалізації суб'єкт має клінічну історію, що вказує на те, що у суб'єкта є пухлина, яка має порушення регуляції гена PIK3CA, білка PI3K α , або експресії, або активності, або рівня будь-якого з них (і, необов'язково, клінічна історія вказує на те, що суб'єкта слід лікувати будь-якою із композицій, представлених у цьому документі).

У деяких варіантах реалізації суб'єктом є педіатричний суб'єкт.

Термін "педіатричний суб'єкт", що використовується в цьому документі, відноситься до суб'єкта віком до 21 року на момент встановлення діагнозу або лікування. Термін "педіатричний суб'єкт" можна розділити на різні субпопуляції, включаючи: новонароджені (від народження до

першого місяця життя); немовлята (від 1 місяця до двох років); діти (від двох до 12 років); та підлітки (від 12 років до 21 року (до, але не включаючи, двадцяти двох років)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson Textbook of Pediatrics, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, et al. Rudolph's Pediatrics, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002; и Avery MD, First LR. Pediatric Medicine, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. У деяких варіантах реалізації педіатричний суб'єкт знаходиться у віці від народження до перших 28 днів життя, від 29 днів до віку менше двох років, від двох років до віку менше 12 років або від 12 років до віку менше 21 року (до, але не включаючи, двадцяти двох років)). У деяких варіантах реалізації педіатричний суб'єкт перебуває у віці від народження до перших 28 днів життя, від 29 днів до віку менше 1 року, від віку одного місяця до віку менше чотирьох місяців, від віку від трьох місяців до віку менше семи місяців, від шести місяців до віку менше 1 року, від 1 року до віку менше 2 років, від 2 років до віку менше 3 років, від 2 років до віку менше семи років, від 3 років до віку менше 5 років, від 5 років до віку менше 10 років, від 6 років до віку менше 13 років, від 10 років до віку менше 15 років або від 15 років до віку менше 22 років.

У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі корисні для запобігання захворювань та розладів, як визначено в цьому документі (наприклад, синдромів надлишкового росту, пов'язаних з PIK3CA (PROS), та онкологічного захворювання). Термін "запобігання", що використовується в цьому документі, означає затримку виникнення, рецидиву або поширення, повністю або частково, захворювання або стану, як описано в цьому документі, або його симптому.

Термін "PI3Kα-асоційоване захворювання або розлад" в контексті цього документа відноситься до захворювань або розладів, пов'язаних або що мають порушення регуляції гена PIK3CA, білка PI3Kα або експресії, активності або рівня будь-якого (наприклад, одного або більше) з них (наприклад, будь-якого з типів порушення регуляції гена PIK3CA або білка PI3Kα, або експресії, або активності, або рівня будь-якого з них, описаних у цьому документі). Необмежувальні приклади PI3Kα-асоційованого захворювання або розлади включають, наприклад, синдроми надлишкового росту, пов'язані з PIK3CA (PROS), порушення головного мозку (наприклад, макроцефаліко-капілярні мальформації (MCAP) і гемімегаленцефалію), природжені ліпоматозні захворювання (наприклад, надлишковий ріст судинних порушень розвитку), епідермальні невуси та аномалії скелета/хребта (наприклад, синдром CLOVES) та фіброзно-жирова гіперплазія (FH) або онкологічне захворювання (наприклад, PI3Kα-асоційоване онкологічне захворювання).

Термін "онкологічне захворювання, асоційоване з PI3Kα", що використовується в цьому документі, відноситься до онкологічних захворювань, пов'язаних або що мають порушення регуляції гена PIK3CA, білка PI3Kα, або експресії, або активності, або рівня будь-якого з них. У цьому документі описані необмежувальні приклади PI3Kα-асоційованого онкологічного захворювання.

Фраза "порушення регуляції гена PIK3CA, білка PI3Kα або експресії, активності або рівня будь-якого з них" відноситься до генетичної мутації (наприклад, мутації в гені PIK3CA, яка призводить до експресії PI3Kα, який включає делецію принаймні однієї амінокислоти порівняно з PI3Kα типу, мутація в гені PIK3CA, яка призводить до експресії PI3Kα з однією або більше точковими мутаціями в порівнянні з PI3Kα дикого типу, мутація в гені PIK3CA, яка призводить до експресії PI3Kα щонайменше з однією вставленою амінокислотою в порівнянні з PI3Kα дикого типу гена, яка призводить до підвищеного рівня PI3Kα у клітині, або мутації в регуляторній послідовності (наприклад, промоторі та/або енхансері), що призводить до підвищеного рівня PI3Kα в клітині), альтернативна сплайсована версія мРНК PI3Kα, що призводить до того, що PI3Kα має делецію щонайменше однієї амінокислоти в PI3Kα в порівнянні з PI3Kα дикого типу), або підвищеної експресії (наприклад, підвищені рівні) PI3Kα дикого типу в клітині ссавця через аберантну передачу сигналів клітинами та/або порушення регуляції аутокринної/паракринної передачі сигналів (наприклад, порівняно з контрольною нераковою клітиною). Як інший приклад, порушення регуляції гена PIK3CA, білка PI3Kα, або експресії, або активності, або рівня будь-якого з них може бути мутацією в гені PIK3CA, який кодує PI3Kα, який конститутивно активний або має підвищену активність порівняно з білком, що кодується геном PIK3CA, який не містить мутації. Необмежуючі приклади точкових мутацій/замін/вставок/делецій PI3Kα описані у Таблиці 1 та Таблиці 2.

Термін "активуюча мутація" щодо PI3Kα описує мутацію в гені PIK3CA, яка призводить до експресії PI3Kα, який має підвищену кіназну активність, наприклад, порівняно з PI3Kα дикого типу, наприклад, при аналізі в ідентичних умовах. Наприклад, активуюча мутація може бути мутацією гена PIK3CA, яка призводить до експресії PI3Kα, що містить одну або більше (наприклад, дві, три, чотири, п'ять, шість, сім, вісім, дев'ять або десять) амінокислотних замін

(наприклад, будь-яка комбінація будь-яких амінокислотних замін, описаних у цьому документі), який має підвищену кіназну активність, наприклад, порівняно з PI3Kα дикого типу, наприклад, при аналізі в ідентичних умовах. В іншому прикладі активуюча мутація може являти собою мутацію PIK3CA, яка призводить до експресії PI3Kα, що містить одну або більше (наприклад, 5 дві, три, чотири, п'ять, шість, сім, вісім, дев'ять або десять) амінокислотних делецій, наприклад, порівняно з PI3Kα дикого типу, наприклад, під час аналізу в ідентичних умовах. В іншому прикладі активуюча мутація може являти собою мутацію в гені PIK3CA, яка призводить до експресії PI3Kα, який має щонайменше одну (наприклад, щонайменше 2, щонайменше 3, щонайменше 4, щонайменше 5, щонайменше 6, щонайменше 7, щонайменше 8, щонайменше 10 9, щонайменше 10, щонайменше 12, щонайменше 14, щонайменше 16, щонайменше 18 або щонайменше 20) амінокислотну вставку порівняно з PI3Kα дикого типу, наприклад, типового PI3Kα дикого типу, описаного в цьому документі, наприклад, при аналізі в ідентичних умовах. У цій галузі відомі додаткові приклади мутацій, що активують білок.

Термін "дикий тип" або "дикий тип" описує послідовність нуклеїнової кислоти (наприклад, 15 гена PIK3CA або мРНК PI3Kα) або білка (наприклад, PI3Kα), яка зазвичай виявляється у суб'єкта, що не має захворювання або розладу, пов'язаного з еталонною нуклеїновою кислотою або білком.

Термін "PI3Kα дикого типу" або "PI3Kα дикого типу" визначає нормальну нуклеїнову кислоту PI3Kα (наприклад, PIK3CA або мРНК PI3Kα) або білок, виявлений у суб'єкта, у якого немає 20 захворювання, пов'язаного з PI3Kα, наприклад, PI3Kα-асоційованого онкологічного захворювання (і необов'язково також не має підвищеного ризику розвитку PI3Kα-асоційованого захворювання та/або не підозрюється в наявності PI3Kα-асоційованого захворювання) або виявляється в клітині або тканині у суб'єкта, у якого немає PI3Kα-асоційованого захворювання, наприклад, PI3Kα-асоційованого онкологічного захворювання (і необов'язково також не має 25 підвищеного ризику розвитку PI3Kα-асоційованого захворювання та/або не підозрюється у наявності PI3Kα-асоційованого захворювання).

У цьому документі запропоновано спосіб лікування онкологічного захворювання (наприклад, PI3Kα-асоційованого онкологічного захворювання) у суб'єкта, який потребує такого лікування, причому спосіб включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки Формули 30 (I) або її фармацевтично прийнятної солі або фармацевтичної композиції. Наприклад, у цьому документі запропоновані способи лікування PI3Kα-асоційованого онкологічного захворювання, у суб'єкта, який потребує такого лікування, при цьому спосіб включає а) виявлення порушення регуляції гена PIK3CA, білка PI3Kα або експресії, активності або рівня будь-якого з них у зразку від суб'єкта; та б) введення терапевтично ефективної кількості сполуки Формули (I) або її 35 фармацевтично прийнятної солі. У деяких варіантах реалізації порушення регуляції гена PIK3CA, білка PI3Kα або експресії, активності або рівня будь-якого з них включає одну або більше замінів/точкових мутацій/вставок білка PI3Kα. Необмежуючі приклади замінів/вставок/делецій білка PI3Kα описані у Таблиці 1 та Таблиці 2.

В деяких варіантах реалізації заміна/вставка/делеція білка PI3Kα вибрана з групи, що 40 складається з E542A, E542G, E542K, E542Q, E542V, E545A, E545D, E545G, E545K, E545Q, M1043I, M1043L, M1043T, M1043V, H1047L, H1047Q, H1047R, H1047Y, G1049R та їх комбінації. У деяких варіантах реалізації заміна/вставка/делеція білка PI3Kα являє собою H1047X, де X являє собою будь-яку амінокислоту.

У деяких варіантах реалізації будь-якого зі способів або застосувань, описаних у цьому 45 документі, онкологічне захворювання (наприклад, PI3Kα-асоційоване онкологічне захворювання) вибране з гематологічного онкологічного захворювання та солідної пухлини.

У деяких варіантах реалізації будь-якого зі способів або застосувань, описаних у цьому документі, онкологічне захворювання (наприклад, PI3Kα-асоційоване онкологічне 50 захворювання) вибране з онкологічного захворювання молочної залози (включаючи як HER2⁺, так і HER2⁻ онкологічне захворювання молочної залози, ER⁺ онкологічне захворювання молочної залози і потрійне негативне онкологічне захворювання молочної залози), онкологічного захворювання ендометрію, онкологічного захворювання легень (включаючи аденокарциномне онкологічне захворювання легень і плоскоклітинне онкологічне захворювання легень), плоскоклітинного онкологічного захворювання стравоходу, онкологічного захворювання яєчників, колоректального онкологічного захворювання, аденокарциноми стравоходу, 55 онкологічного захворювання сечового міхура, онкологічного захворювання голови та шиї (включаючи плоскоклітинне онкологічне захворювання голови та шиї, таке як ротоглоткове плоскоклітинне онкологічне захворювання), онкологічного захворювання щитовидної залози, гліоми, онкологічного захворювання шийки матки, лімфангіоми, менінгіоми, меланоми (в тому 60 числі уvealної меланоми), онкологічного захворювання нирки, нейроендокінного

новоутворення підшлункової залози (pNET), онкологічного захворювання шлунка, онкологічного захворювання стравоходу, гострого мієлоїдного лейкозу, рецидивуючої та рефрактерної множинної мієломи, та онкологічного захворювання підшлункової залози.

У деяких варіантах реалізації будь-якого зі способів або застосувань, описаних у цьому документі, онкологічне захворювання (наприклад, PI3Kα-асоційоване онкологічне захворювання) вибране з онкологічного захворювання молочної залози (включаючи як HER2⁺, так і HER2⁻ онкологічне захворювання молочної залози, ER⁺ онкологічне захворювання молочної залози і потрібне негативне онкологічне захворювання молочної залози), онкологічного захворювання ендометрію, онкологічного захворювання легень (включаючи аденокарциномне онкологічне захворювання легень і плоскоклітинне онкологічне захворювання легень), плоскоклітинного онкологічного захворювання стравоходу, онкологічного захворювання яєчників, колоректального онкологічного захворювання, аденокарциноми стравоходу, онкологічного захворювання сечового міхура, онкологічного захворювання голови та шиї (включаючи плоскоклітинне онкологічне захворювання голови та шиї, таке як ротоглоткове плоскоклітинне онкологічне захворювання), онкологічного захворювання щитовидної залози, гліоми, онкологічного захворювання шийки матки, лімфангіоми, менінгіоми, меланоми (в тому числі увеальної меланоми), онкологічного захворювання нирки, нейроендокінного новоутворення підшлункової залози (pNET), онкологічного захворювання шлунка, онкологічного захворювання стравоходу, гострого мієлоїдного лейкозу, рецидивуючої та рефрактерної множинної мієломи, та онкологічного захворювання підшлункової залози.

У деяких варіантах реалізації будь-якого зі способів або застосувань, описаних у цьому документі, онкологічне захворювання (наприклад, PI3Kα-асоційоване онкологічне захворювання) вибране з онкологічного захворювання молочної залози, онкологічного захворювання легень, онкологічного захворювання ендометрію, плоскоклітинного онкологічного захворювання стравоходу, онкологічного захворювання яєчників, колоректального онкологічного захворювання, аденокарциноми стравоходу, онкологічного захворювання сечового міхура, онкологічного захворювання голови та шиї, онкологічного захворювання щитовидної залози, гліоми та онкологічного захворювання шийки матки.

У деяких варіантах реалізації будь-якого зі способів або застосувань, описаних у цьому документі, PI3Kα-асоційоване онкологічне захворювання, є онкологічним захворюванням молочної залози. У деяких варіантах реалізації будь-якого зі способів або застосувань, описаних у цьому документі, PI3Kα-асоційоване онкологічне захворювання є колоректальним онкологічним захворюванням. У деяких варіантах реалізації будь-якого зі способів або застосувань, описаних у цьому документі, PI3Kα-асоційоване онкологічне захворювання є онкологічним захворюванням ендометрію. У деяких варіантах реалізації будь-якого зі способів або застосувань, описаних у цьому документі, PI3Kα-асоційоване онкологічне захворювання є онкологічним захворюванням легень.

У деяких варіантах реалізації будь-якого зі способів або застосувань, описаних у цьому документі, PI3Kα-асоційоване онкологічне захворювання, вибране з онкологічних захворювань, описаних у Таблиці 1 та Таблиці 2.

Таблиця 1

Амінокислотні заміни/вставки/делеції в білку PI3KαA

Положення амінокислоти	Необмежуючі типові мутації	Необмежуюче типове PI3Kα-асоційоване онкологічне захворювання(i)
1	M1 (Сайт початку трансляції)	Астроцитома Мультиформна гліобластома
4	R4* (Нонсенс мутація)	Мультиформна гліобластома
9	E9G	Аденокарцинома шлунка
10	L10_M16del	Мультиформна гліобластома
11	W11L, W11S, W11_P18del (видалення в рамці зчитування)	Аденокарцинома легень, Олігодендрогліома, Ендометріїдна карцинома матки
12	G12D	Ендометріїдна карцинома матки
13	I13T	Аденокарцинома товстої кишки
19	R19I	Ендометріїдна карцинома матки
27	P27T	Гепатоцелюлярна карцинома
36	C36Y	Ендометріїдна карцинома матки

38	R38C, R38H, R38L, R38S	Ендоетріодна карцинома матки Папілярне нирково-клітинне онкологічне захворювання Папілярна аденокарцинома шлунка Муциозна аденокарцинома товстої та прямої кишки Мультиформна гліобластома Плоскоклітинне онкологічне захворювання шийки матки Гепатоцелюлярна карцинома Ендоетріодна карцинома матки Аденокарцинома шлунка дифузного типу Плоскоклітинне онкологічне захворювання легень Ендоетріодна карцинома матки
39	E39G, E39K	Ендоетріодна карцинома матки Мультиформна гліобластома
57	P57L	Шкірна меланома
65	E65K	Плоскоклітинне онкологічне захворювання легень
66	S66C	Уротеліальна карцинома сечового міхура
69	I69N	Аденокарцинома товстої кишки
71	V71I	Плоскоклітинне онкологічне захворювання голови та шиї
75	Q75E	Уротеліальна карцинома сечового міхура Плоскоклітинне онкологічне захворювання шийки матки Плоскоклітинне онкологічне захворювання голови та шиї
78	E78* (нонсенс мутація)	Плоскоклітинне онкологічне захворювання легень
80	E80K	Змішана карцинома ендометрію та матки
81	E81* (нонсенс мутація), E81del (видалення в рамці зчитування), E81K	Аденокарцинома товстої кишки Мультиформна гліобластома Аденокарцинома товстої кишки Серозна карцинома матки/папілярна серозна карцинома матки Мультиформна гліобластома Ендоетріодна карцинома матки Плоскоклітинне онкологічне захворювання легень Муциозна аденокарцинома товстої та прямої кишки Інвазивна протокова карцинома молочної залози Плоскоклітинне онкологічне захворювання шийки матки Плоскоклітинне онкологічне захворювання голови та шиї
83	F83L, F83S	Інвазивна лобулярна карцинома молочної залози
84	D84H	Аденокарцинома легень
86	T86S	Гепатоцелюлярна карцинома
87	R87T	Аденокарцинома легень

88	R88Q	Інвазивна протокова карцинома молочної залози Аденокарцинома прямої кишки Аденокарцинома товстої кишки Аденокарцинома простати Плоскоклітинне онкологічне захворювання шийки матки Карциносаркома матки/злоякісна змішана мюллерова пухлина матки Тубулярна аденокарцинома шлунка Олігодендрогліома Муциозна аденокарцинома шлунка Мультиформна гліобластома Аденокарцинома шлунка Ендоетріюїдна карцинома матки Змішана карцинома ендометрію та матки Плоскоклітинне онкологічне захворювання голови та шиї Муциозна аденокарцинома товстої та прямої кишки Інвазивна лобулярна карцинома молочної залози Аденокарцинома шлунка кишкового типу Уротеліальна карцинома сечового міхура
90	C90G, C90R, C90Y	Мультиформна гліобластома Плоскоклітинне онкологічне захворювання шийки матки
93	R93P, R93Q, R93W	Муциозна аденокарцинома товстої та прямої кишки Аденокарцинома шлунка Мультиформна гліобластома Ендоетріюїдна карцинома матки Тубулярна аденокарцинома шлунка Муциозна аденокарцинома шлунка Уротеліальна карцинома сечового міхура Плоскоклітинне онкологічне захворювання шийки матки Аденокарцинома товстої кишки
102	I102del	Ендоетріюїдна карцинома матки
103	E103G, E103_G106delinsD (видалення в рамці зчитування), E103_P104del (видалення в рамці зчитування)	Мультиформна гліобластома Інвазивна протокова карцинома молочної залози
104	P104L, P104R, P104T	Інвазивна протокова карцинома молочної залози Плоскоклітинне онкологічне захворювання голови та шиї Аденокарцинома легень Аденокарцинома товстої кишки Серозна карцинома матки/папілярна серозна карцинома матки
105	V105del, V105_R108del	Ендоетріюїдна карцинома матки Інвазивна протокова карцинома молочної залози
106	G106D, G106R, G106S, G106V, G106_R108del (видалення в рамці зчитування), G106_N107del (видалення в рамці зчитування)	Змішана карцинома ендометрію та матки Інвазивна протокова карцинома молочної залози Муциозна аденокарцинома товстої та прямої кишки Муциозна карцинома Олігодендрогліома Карциносаркома матки/злоякісна змішана мюллерова пухлина матки Серозна карцинома матки/папілярна серозна карцинома матки Ендоетріюїдна карцинома матки Аденокарцинома прямої кишки Плоскоклітинне онкологічне захворювання легень Плоскоклітинне онкологічне захворювання шийки матки Тубулярна аденокарцинома шлунка Ендоетріюїдна карцинома матки
107	N107S	Ендоетріюїдна карцинома матки Аденокарцинома легень

108	R108C, R108H, R108L	Аденокарцинома простати Ендоетріюїдна карцинома матки Мультиформна гліобластома Карциносаркома матки/злаякісна змішана мюллерова пухлина матки Муциозна аденокарцинома товстої та прямої кишки Тубулярна аденокарцинома шлунка Аденокарцинома товстої кишки Серозна карцинома матки/папілярна серозна карцинома матки Змішана карцинома ендометрію та матки Інвазивна протокова карцинома молочної залози Плоскоклітинне онкологічне захворювання легень
109	E109_I112delinsD (видалення в рамці зчитування)	Інвазивна протокова карцинома молочної залози
110	E110del	Ендоетріюїдна карцинома матки Олігодендрогліома Інвазивна лобулярна карцинома молочної залози Інвазивна протокова карцинома молочної залози Змішана карцинома ендометрію та матки Аденокарцинома товстої кишки Плоскоклітинне онкологічне захворювання голови та шиї Аденокарцинома легень Папілярне онкологічне захворювання щитовидної залози
111	K111del, K111E, K111N, K111R, K111_L113del (видалення в рамці зчитування)	Ендоетріюїдна карцинома матки Інвазивна протокова карцинома молочної залози Олігодендрогліома Плоскоклітинне онкологічне захворювання голови та шиї Аденокарцинома товстої кишки Аденокарцинома шлунка кишкового типу Аденокарцинома шлунка Ендоетріюїдна карцинома матки Аденокарцинома легень Аденокарцинома стравоходу Плоскоклітинне онкологічне захворювання легень Мультиформна гліобластома
113	L113del	Ендоетріюїдна карцинома матки
115	R115L, R115P	Серозне онкологічне захворювання яєчників Уротеліальна карцинома сечового міхура Карциносаркома матки/злаякісна змішана мюллерова пухлина матки Ендоетріюїдна карцинома матки Серозна карцинома матки/папілярна серозна карцинома матки Аденокарцинома прямої кишки Плоскоклітинне онкологічне захворювання шийки матки
116	E116K	Аденокарцинома прямої кишки
118	G118D	Мультиформна гліобластома Інвазивна протокова карцинома молочної залози Ендоетріюїдна карцинома матки Уротеліальна карцинома сечового міхура Олігодендрогліома Аденокарцинома стравоходу Астроцитом Плоскоклітинне онкологічне захворювання легень Інвазивна лобулярна карцинома молочної залози Серозна карцинома матки/папілярна серозна карцинома матки Муциозна карцинома Змішана карцинома ендометрію та матки Аденокарцинома шлунка Аденокарцинома підшлункової залози Папілярне онкологічне захворювання щитовидної залози Аденокарцинома прямої кишки
123	M123I	Аденокарцинома легень
124	P124A	Аденокарцинома легень

151	V151M	Уротеліальна карцинома сечового міхура Астроцитом
165	Y165H	Змішана карцинома ендометрію та матки
170	N170S	Ендометріюдна карцинома матки
182	Y182H	Аденокарцинома шлунка
213	H213N	Шкірна меланома
224	A224S	Аденокарцинома товстої кишки
239	L239R	Аденокарцинома товстої кишки
258	D258N	Аденокарцинома прямої кишки
262	L262I	Шкірна меланома
266	P266T	Ендометріюдна карцинома матки
267	L267M	Шкірна меланома
272	Y272* (Нонсенс мутація)	Світлоклітинне онкологічне захворювання нирки
274	R274K	Уротеліальна карцинома сечового міхура
279	L279I	Ендометріюдна карцинома матки
282	M282V	Ендометріюдна карцинома матки
292	S292I	Мультиформна гліобластома
296	Q296E	Аденокарцинома легень
300	D300V	Плоскоклітинне онкологічне захворювання легень
310	R310C	Ендометріюдна карцинома матки
322	T322A	Ендометріюдна карцинома матки
335	R335G	Плоскоклітинне онкологічне захворювання голови та шиї
337	K337N	Аденокарцинома прямої кишки
339	L339I	Плоскоклітинне онкологічне захворювання шийки матки Ендометріюдна карцинома матки
342	T342S	Аденокарцинома легень
344	V344A, V344G, V344M	Ендометріюдна карцинома матки Муцинозна аденокарцинома товстої та прямої кишки Аденокарцинома товстої кишки Плоскоклітинне онкологічне захворювання шийки матки Аденокарцинома прямої кишки Плоскоклітинне онкологічне захворювання голови та шиї Інвазивне онкологічне захворювання молочної залози (NOS) Змішана карцинома ендометрію та матки Мультиформна гліобластома
345	N345H, N345I, N345K, N345T, N345Y	Інвазивна лобулярна карцинома молочної залози Карциносаркома матки/злоякісна змішана мюллерова пухлина матки Серозна карцинома матки/папілярна серозна карцинома матки Ендометріюдна карцинома матки Інвазивне онкологічне захворювання молочної залози (NOS) Аденокарцинома легень Муцинозна аденокарцинома товстої та прямої кишки Уротеліальна карцинома сечового міхура Аденокарцинома товстої кишки Лейоміосаркома Мультиформна гліобластома Ендометріюдна карцинома матки Семінома Тубулярна аденокарцинома шлунка Інвазивна протокова карцинома молочної залози Плоскоклітинне онкологічне захворювання голови та шиї Аденокарцинома шлунка Аденокарцинома шлунка дифузного типу Аденокарцинома простати Інвазивна протокова карцинома молочної залози Олігодендрогліома

350	D350G, D350N	Плоскоклітинне онкологічне захворювання легень Інвазивна протокова карцинома молочної залози Ендометріюдна карцинома матки Аденокарцинома товстої кишки Ендометріюдна карцинома матки Муциозна аденокарцинома шлунка Аденокарцинома легень Інвазивна лобулярна карцинома молочної залози
351	I351T	Ендометріюдна карцинома матки
357	R357Q	Ендометріюдна карцинома матки Муциозна аденокарцинома товстої та прямої кишки Аденокарцинома товстої кишки
359	G359R	Ендометріюдна карцинома матки
363	G363A	Плоскоклітинне онкологічне захворювання голови та шиї
364	G364R	Змішана карцинома ендометрію та матки Аденокарцинома шлунка кишкового типу Аденокарцинома товстої кишки
365	E365K, E365V	Ендометріюдна карцинома матки Уротеліальна карцинома сечового міхура Муциозна аденокарцинома товстої та прямої кишки Аденокарцинома шлунка дифузного типу Інвазивна протокова карцинома молочної залози Плоскоклітинне онкологічне захворювання голови та шиї
366	P366R	Інвазивна протокова карцинома молочної залози
378	C378F, C378R, C378Y	Серозна карцинома матки/папілярна серозна карцинома матки Ендометріюдна карцинома матки Олігодендрогліома
379	S379T	Шкірна меланома
380	N380S	Аденокарцинома шлунка дифузного типу
390	D390N	Аденокарцинома легень
392	Y392H	Ендометріюдна карцинома матки
398	R398H	Інвазивна протокова карцинома молочної залози
399	A399T	Плоскоклітинне онкологічне захворювання шийки матки
401	R401Q	Ендометріюдна карцинома матки
405	S405F	Аденокарцинома шлунка кишкового типу
406	I406V	Змішана карцинома ендометрію та матки
412	R412Q	Аденокарцинома шлунка
417	E417K	Уротеліальна карцинома сечового міхура
418	E418K	Ендометріюдна карцинома матки Аденокарцинома прямої кишки Муциозна карцинома Плоскоклітинне онкологічне захворювання голови та шиї Уротеліальна карцинома сечового міхура
420	C420R	Ендометріюдна карцинома матки Тубулярна аденокарцинома шлунка Плоскоклітинне онкологічне захворювання легень Інвазивна протокова карцинома молочної залози Серозна карцинома матки/папілярна серозна карцинома матки Аденокарцинома товстої кишки Аденокарцинома шлунка кишкового типу Аденокарцинома шлунка Плоскоклітинне онкологічне захворювання голови та шиї Інвазивне онкологічне захворювання молочної залози (NOS) Астроцитом Плоскоклітинне онкологічне захворювання шийки матки
432	Y432C	Плоскоклітинне онкологічне захворювання шийки матки
447	P447_L455del (видалення в рамці зчитування)	Інвазивна протокова карцинома молочної залози
449	P449L, P449S	Ендометріюдна карцинома матки

450	H450_P458del (видалення в рамці зчитування)	Інвазивна протокова карцинома молочної залози
451	G451R, G451V, G451_D454del (видалення в рамці зчитування)	Плоскоклітинне онкологічне захворювання голови та шиї Уротеліальна карцинома сечового міхура Аденокарцинома товстої кишки
452	L452_G460del (видалення в рамці зчитування)	Інвазивна протокова карцинома молочної залози
453	E453del, E453K, E453Q, E453_G460delinsDDF (видалення в рамці зчитування), E453_L455del	Олігодендрогліома Змішана карцинома ендометрію та матки Аденокарцинома шлунка кишкового типу Інвазивна протокова карцинома молочної залози Інвазивна лобулярна карцинома молочної залози Плоскоклітинне онкологічне захворювання голови та шиї Астроцитом Аденокарцинома шлунка Уротеліальна карцинома сечового міхура Плоскоклітинне онкологічне захворювання легень Плоскоклітинне онкологічне захворювання шийки матки Аденокарцинома легень Муциозна карцинома Ендометріюїдна карцинома матки Серозна карцинома матки/папілярна серозна карцинома матки Мультиформна гліобластома Аденокарцинома товстої кишки
454	D454Y	Ендометріюїдна карцинома матки
455	L455_G463del (видалення в рамці зчитування)	Мультиформна гліобластома
463	G463_N465delinsD (видалення в рамці зчитування)	Ендометріюїдна карцинома матки
469	E469A, E469delinsDK (Вставка у рамці зчитування)	Аденокарцинома прямої кишки Інвазивна протокова карцинома молочної залози
471	P471A, P471L	Уротеліальна карцинома сечового міхура Аденокарцинома прямої кишки Ендометріюїдна карцинома матки Олігоастроцитом Гепатоцелюлярна карцинома
474	E474A	Аденокарцинома простати
475	L475F	Шкірна меланома
479	W479*	Ендометріюїдна карцинома матки
495	H495L, H495Y	Плоскоклітинне онкологічне захворювання легень Ендометріюїдна карцинома матки
499	S499F	Уротеліальна карцинома сечового міхура
519	R519G	Плоскоклітинне онкологічне захворювання голови та шиї
520	D520V	Інвазивна лобулярна карцинома молочної залози
522	E522A	Ендометріюїдна карцинома матки
531	L531V	Інвазивна протокова карцинома молочної залози
539	P539R, P539S	Інвазивна протокова карцинома молочної залози Аденокарцинома підшлункової залози Ендометріюїдна карцинома матки Плоскоклітинне онкологічне захворювання легень

542	E542A, E542G, E542K, E542Q, E542V	Серозна карцинома матки/папілярна серозна карцинома матки Ендоетріодна карцинома матки Аденокарцинома товстої кишки Аденокарцинома простати Інвазивна протокова карцинома молочної залози Інвазивна лобулярна карцинома молочної залози Ендоцервікальна аденокарцинома Аденокарцинома шлунка кишкового типу Аденокарцинома простати Папілярне нирково-клітинне онкологічне захворювання Олігоастроцитом Гепатоцелюлярна карцинома Уротеліальна карцинома сечового міхура Муциозна аденокарцинома товстої та прямої кишки Аденокарцинома шлунка дифузного типу Плоскоклітинне онкологічне захворювання легень Перстневидно-клітинна карцинома шлунка Плоскоклітинне онкологічне захворювання голови та шиї Інвазивне онкологічне захворювання молочної залози (NOS) Муциозна карцинома Інвазивна протокова карцинома молочної залози Плоскоклітинне онкологічне захворювання шийки матки Мультиформна гліобластома Аденокарцинома легень
545	E545A, E545D, E545G, E545K, E545Q	Серозна карцинома матки/папілярна серозна карцинома матки Ендоетріодна карцинома матки Аденокарцинома товстої кишки Аденокарцинома простати Інвазивна протокова карцинома молочної залози Інвазивна лобулярна карцинома молочної залози Ендоцервікальна аденокарцинома Аденокарцинома шлунка кишкового типу Папілярне нирково-клітинне онкологічне захворювання Олігоастроцитом Гепатоцелюлярна карцинома Уротеліальна карцинома сечового міхура Муциозна аденокарцинома товстої та прямої кишки Аденокарцинома шлунка дифузного типу Плоскоклітинне онкологічне захворювання легень Перстневидно-клітинна карцинома шлунка Плоскоклітинне онкологічне захворювання голови та шиї Інвазивне онкологічне захворювання молочної залози (NOS) Муциозна карцинома Плоскоклітинне онкологічне захворювання шийки матки Мультиформна гліобластома Олігодендрогліома Аденокарцинома легень Серозне онкологічне захворювання яєчників Карциносаркома матки/злоякісна змішана мюллерова пухлина матки Астроцитом Аденокарцинома прямої кишки Аденокарцинома шлунка Шкірна меланома Плоскоклітинне онкологічне захворювання стравоходу Інвазивна змішана муциозна карцинома молочної залози Внутрішньопечінкова холангіокарцинома Світлоклітинне онкологічне захворювання нирки Семінома Аденокарцинома стравоходу Тубулярна аденокарцинома шлунка Змішана карцинома ендометрію та матки

546	Q546E, Q546H, Q546K, Q546P, Q546R	Ендоетріюідна карцинома матки Аденокарцинома прямої кишки Олігодендрогліома Аденокарцинома шлунка Аденокарцинома стравоходу Уротеліальна карцинома сечового міхура Інвазивне онкологічне захворювання молочної залози (NOS) Інвазивна протокова карцинома молочної залози Аденокарцинома товстої кишки Мультиформна гліобластома Серозна карцинома матки/папілярна серозна карцинома матки Недиференційована плеоморфна саркома/злоякісна фіброзна гістіоцитом/веретенклітинна саркома високого ступеня злоякісності Астроцитом Карциносаркома матки/злоякісна змішана мюллерова пухлина матки Олігоастроцитом Інвазивна лобулярна карцинома молочної залози Тубулярна аденокарцинома шлунка Плоскоклітинне онкологічне захворювання голови та шиї Плоскоклітинне онкологічне захворювання шийки матки Аденокарцинома шлунка кишкового типу
547	E547D, E547K	Плоскоклітинне онкологічне захворювання легень
552	W552C	Аденокарцинома шлунка
569	L569I	Уротеліальна карцинома сечового міхура
576	S576Y	Серозна карцинома матки/папілярна серозна карцинома матки
581	A581S	Аденокарцинома простати
589	D589N	Ендоетріюідна карцинома матки
600	E600K, E600V	Плоскоклітинне онкологічне захворювання легень Аденокарцинома шлунка Інвазивна лобулярна карцинома молочної залози Папілярна аденокарцинома шлунка
603	D603H	Інвазивна протокова карцинома молочної залози
604	C604R	Ендоетріюідна карцинома матки Карциносаркома матки/злоякісна змішана мюллерова пухлина матки Серозна карцинома матки/папілярна серозна карцинома матки Плоскоклітинне онкологічне захворювання голови та шиї
606	Y606C	Плоскоклітинне онкологічне захворювання голови та шиї
607	P607Q	Шкірна меланома
609	P609H	Аденокарцинома товстої кишки
614	F614I	Інвазивна протокова карцинома молочної залози
617	R617Q, R617W	Ендоетріюідна карцинома матки
617	R617W	Ендоетріюідна карцинома матки
629	S629C	Інвазивна протокова карцинома молочної залози
636	V636L	Уротеліальна карцинома сечового міхура
642	E642K	Серозна карцинома матки/папілярна серозна карцинома матки
643	Q643H	Ендоетріюідна карцинома матки
658	L658F	Аденокарцинома товстої кишки
667	F667L	Ендоетріюідна карцинома матки Плоскоклітинне онкологічне захворювання легень Серозна карцинома матки/папілярна серозна карцинома матки
673	S673T	Інвазивна протокова карцинома молочної залози
674	E674* (Нонсенс мутація), E674D, E674Q	Папілярне онкологічне захворювання щитовидної залози Шкірна меланома Уротеліальна карцинома сечового міхура
682	Q682K, Q682Rfs*18 (Делеція рамки зчитування)	Шкірна меланома Мультиформна гліобластома
683	R683M	Шкірна меланома

684	F684L	Ендоетріюідна карцинома матки
693	R693H	Плоскоклітинне онкологічне захворювання шийки матки
710	E710Q	Уротеліальна карцинома сечового міхура
711	K711N	Астроцитомат
722	E722K	Аденокарцинома товстої кишки
725	D725G, D725N	Аденокарцинома товстої кишки Ендоетріюідна карцинома матки
726	E726K	Плоскоклітинне онкологічне захворювання шийки матки Ендоетріюідна карцинома матки Інвасивна протокова карцинома молочної залози Гепатоцелюлярна карцинома Аденокарцинома легень Плоскоклітинне онкологічне захворювання стравоходу Аденокарцинома стравоходу Аденокарцинома прямої кишки Плоскоклітинне онкологічне захворювання голови та шиї Плоскоклітинне онкологічне захворювання легень Інвасивна лобулярна карцинома молочної залози Уротеліальна карцинома сечового міхура Аденокарцинома товстої кишки
729	K729N	Шкірна меланомат
732	M732I	Аденокарцинома товстої кишки
737	E737K	Шкірна меланомат
741	R741Q	Серозне онкологічне захворювання яєчників
744	F744I	Аденокарцинома шлунка
746	D746Y	Шкірна меланомат
749	Q749H	Шкірна меланомат
752	L752V	Уротеліальна карцинома сечового міхура
766	L766F	Інвасивна протокова карцинома молочної залози
770	R770Q	Ендоетріюідна карцинома матки
773	S773F	Шкірна меланомат
777	R777M, R777K	Шкірна меланомат Аденокарцинома товстої кишки
791	E791Q	Уротеліальна карцинома сечового міхура
811	M811I	Ендоетріюідна карцинома матки
816	I816S	Ендоетріюідна карцинома матки
818	R818C, R818H	Шкірна меланомат Ендоетріюідна карцинома матки
849	E849K	Серозне онкологічне захворювання яєчників
852	R852Q	Лейоміосаркома Серозна карцинома матки/папілярна серозна карцинома матки
865	G865D	Шкірна меланомат
866	L866F, L866W	Плоскоклітинне онкологічне захворювання шийки матки Ендоетріюідна карцинома матки
879	Q879R	Аденокарцинома шлунка
886	K886E	Недиференційована плеоморфна саркома/злоякісна фіброзна гістіоцитомат/веретенотклітинна саркома високого ступеня злоякісності
901	C901F	Ендоетріюідна карцинома матки Астроцитомат Інвасивна протокова карцинома молочної залози Плоскоклітинне онкологічне захворювання голови та шиї
903	G903E	Серозна карцинома матки/папілярна серозна карцинома матки
905	C905S	Плоскоклітинне онкологічне захворювання голови та шиї
909	F909C	Аденокарцинома стравоходу
914	G914R	Серозна карцинома матки/папілярна серозна карцинома матки Астроцитомат
929	L929M	Ендоетріюідна карцинома матки
930	F930V	Ендоетріюідна карцинома матки
939	D939G	Інвасивне онкологічне захворювання молочної залози (NOS) Ендоетріюідна карцинома матки Інвасивна протокова карцинома молочної залози
948	K948E	Аденокарцинома шлунка кишкового типу

951	R951C	Аденокарцинома прямої кишки
953	P953S	Ендометриїдна карцинома матки
956	L956F	Уротеліальна карцинома сечового міхура
958	Q958R	Змішана карцинома ендометрію та матки
970	E970K	Плоскоклітинне онкологічне захворювання стравоходу Плоскоклітинне онкологічне захворювання голови та шиї Муциозна аденокарцинома товстої та прямої кишки Аденокарцинома товстої кишки
971	C971R	Плоскоклітинне онкологічне захворювання голови та шиї
978	E978K	Уротеліальна карцинома сечового міхура
979	R979G	Аденокарцинома підшлункової залози
985	Y985*	Плевральна мезотеліома, двофазного типу
989	L989V	Інвазивна протокова карцинома молочної залози
992	R992L, R992P	Уротеліальна карцинома сечового міхура Серозна карцинома матки/папілярна серозна карцинома матки Муциозна карцинома
997	L997I	Ендометриїдна карцинома матки
1002	F1002L	Ендометриїдна карцинома матки
1004	M1004I, M1004R, M1004V	Ендометриїдна карцинома матки Інвазивна протокова карцинома молочної залози Уротеліальна карцинома сечового міхура Плоскоклітинне онкологічне захворювання легень
1005	M1005V	Олігодендрогліома
1006	L1006R	Ендометриїдна карцинома матки
1007	G1007R	Ендометриїдна карцинома матки Інвазивна протокова карцинома молочної залози Плоскоклітинне онкологічне захворювання голови та шиї Аденокарцинома товстої кишки Ендоцервікальна аденокарцинома
1012	E1012Q	Уротеліальна карцинома сечового міхура
1015	S1015Y	Муциозна аденокарцинома товстої та прямої кишки
1016	F1016C	Ендометриїдна карцинома матки
1017	D1017N	Аденокарцинома підшлункової залози
1020	A1020T	Ендометриїдна карцинома матки
1021	Y1021C, Y1021H	Карциносаркома матки/злоякісна змішана мюллерова пухлина матки Аденокарцинома товстої кишки Інвазивна протокова карцинома молочної залози Серозна карцинома матки/папілярна серозна карцинома матки Ендометриїдна карцинома матки Аденокарцинома шлунка Муциозна аденокарцинома товстої та прямої кишки Тубулярна аденокарцинома шлунка
1025	T1025A, T1025S	Ендометриїдна карцинома матки Інвазивна протокова карцинома молочної залози Муциозна аденокарцинома товстої та прямої кишки Змішана карцинома ендометрію та матки
1023	R1023Q [†]	Колоректальне онкологічне захворювання
1026	L1026I	Шкірна меланома
1029	D1029H	Серозна карцинома матки/папілярна серозна карцинома матки
1037	E1037K	Інвазивна протокова карцинома молочної залози
1040	M1040I, M1040V	Плоскоклітинне онкологічне захворювання голови та шиї Інвазивна протокова карцинома молочної залози

1043	M1043I, M1043L, M1043T, M1043V	Інвазивна лобулярна карцинома молочної залози Тубулярна аденокарцинома шлунка Ендометріюїдна карцинома матки Муцинозна аденокарцинома товстої та прямої кишки Папілярне онкологічне захворювання щитовидної залози Плоскоклітинне онкологічне захворювання стравоходу Аденокарцинома товстої кишки Інвазивна протокова карцинома молочної залози Уротеліальна карцинома сечового міхура Аденокарцинома підшлункової залози Олігодендрогліома Серозна карцинома матки/папілярна серозна карцинома матки Мультиформна гліобластома Плоскоклітинне онкологічне захворювання голови та шиї
1044	N1044I, N1044K, N1044Y	Ендометріюїдна карцинома матки Інвазивна протокова карцинома молочної залози
1045	D1045A, D1045V	Ендометріюїдна карцинома матки Плоскоклітинне онкологічне захворювання легень
1047	H1047L, H1047Q, H1047R, H1047Y	Плоскоклітинне онкологічне захворювання стравоходу Ендометріюїдна карцинома матки Гепатоцелюлярна карцинома Шкірна меланома Муцинозна аденокарцинома товстої та прямої кишки Уротеліальна карцинома сечового міхура Плоскоклітинне онкологічне захворювання шийки матки Внутрішньопечінкова холангіокарцинома Змішана карцинома ендометрію та матки Інвазивна протокова карцинома молочної залози Світлоклітинне онкологічне захворювання нирки Серозна карцинома матки/папілярна серозна карцинома матки Плоскоклітинне онкологічне захворювання голови та шиї Плоскоклітинне онкологічне захворювання легень Інвазивна лобулярна карцинома молочної залози Інвазивне онкологічне захворювання молочної залози (NOS) Астроцитом Аденокарцинома товстої кишки Лейоміосаркома Карциносаркома матки/злоякісна змішана мюллерова пухлина матки Олігодендрогліома Серозне онкологічне захворювання яєчників Муцинозна аденокарцинома шлунка Аденокарцинома прямої кишки Аденокарцинома шлунка кишкового типу Аденокарцинома шлунка дифузного типу Аденокарцинома простати Аденокарцинома легень Аденокарцинома шлунка Тубулярна аденокарцинома шлунка Адренкортикальна карцинома Недиференційована плеоморфна саркома/злоякісна фіброзна гістіоцитом/веретенноклітинна саркома високого ступеня злоякісності Мультиформна гліобластома Олігоастроцитом
1048	H1048R	Аденокарцинома товстої кишки Світлоклітинне онкологічне захворювання нирки
1049	G1049R	Аденокарцинома шлунка кишкового типу Уротеліальна карцинома сечового міхура Світлоклітинне онкологічне захворювання нирки Інвазивна протокова карцинома молочної залози Інвазивна лобулярна карцинома молочної залози Ендометріюїдна карцинома матки Аденокарцинома товстої кишки

1052	T1052K	Гепатоцелюлярна карцинома Аденокарцинома товстої кишки
1055	M1055I	Змішана карцинома ендометрію та матки
1058	I1058M	Карциносаркома матки/злоякісна змішана мюллерова пухлина матки
1065	H1065L	Інвазивна лобулярна карцинома молочної залози
1066	A1066V	Змішана карцинома ендометрію та матки
1068	N1068Y, N1068fs*5 (Вставка зсуву рамки зчитування)	Плевральна мезотеліома епітеліоїдного типу Дедиференційована ліпосаркома Плоскоклітинне онкологічне захворювання голови та шиї
1069	*1069Wext*4 (Безупинна мутація)	Мультиформна гліобластома

^AЯкщо не зазначено інше, мутації з Таблиці 1 виявлені в базі цих cBioPortal, отриманої від Cerami et al. The cBio Cancer Genomics Portal: An Open Platform for Exploring Multidimensional Cancer Genomics Data. Cancer Discovery. May 2012 2; 401; i Gao et al. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. Sci. Signal. 6, pl1 (2013).

† Velho S, Oliveira C, Ferreira A, Ferreira AC, Suriano G, Schwartz S Jr, Duval A, Carneiro F, Machado JC, Hamelin R, Seruca R. The prevalence of PIK3CA mutations in gastric and colon cancer. Eur J Cancer. 2005 Jul;41(11):1649-54. doi: 10.1016/j.ejca.2005.04.022. PMID: 15994075.

Таблиця 2

Додаткові амінокислотні заміни/вставки/делеції у білку PI3Kα^A

Положення амінокислоти	Необмежуючі типові мутації	Необмежуюче типове PI3Kα-асоційоване онкологічне захворювання(і)
1043	M1043I, M1043L, M1043T, M1043V	Інвазивна лобулярна карцинома молочної залози Тубулярна аденокарцинома шлунка Ендометріоїдна карцинома матки Муцинозна аденокарцинома товстої та прямої кишки Папілярне онкологічне захворювання щитовидної залози Плоскоклітинне онкологічне захворювання стравоходу Аденокарцинома товстої кишки Інвазивна протокова карцинома молочної залози Уротеліальна карцинома сечового міхура Аденокарцинома підшлункової залози Олігодендрогліома Серозна карцинома матки/папілярна серозна карцинома матки Мультиформна гліобластома Плоскоклітинне онкологічне захворювання голови та шиї
1044	N1044I, N1044K, N1044Y	Ендометріоїдна карцинома матки Інвазивна протокова карцинома молочної залози
1045	D1045A, D1045V	Ендометріоїдна карцинома матки Плоскоклітинне онкологічне захворювання легень

1047	H1047L, H1047Q, H1047R, H1047Y	Плоскоклітинне онкологічне захворювання стравоходу Ендометріюдна карцинома матки Гепатоцелюлярна карцинома Шкірна меланома Муцинозна аденокарцинома товстої та прямої кишки Уротеліальна карцинома сечового міхура Плоскоклітинне онкологічне захворювання шийки матки Внутрішньопечінкова холангіокарцинома Змішана карцинома ендометрію та матки Інвазивна протокова карцинома молочної залози Світлоклітинне онкологічне захворювання нирки Серозна карцинома матки/папілярна серозна карцинома матки Плоскоклітинне онкологічне захворювання голови та шиї Плоскоклітинне онкологічне захворювання легень Інвазивна лобулярна карцинома молочної залози Інвазивне онкологічне захворювання молочної залози (NOS) Астроцитом Аденокарцинома товстої кишки Лейоміосаркома Карциносаркома матки/злоякісна змішана мюллерова пухлина матки Олігодендрогліома Серозне онкологічне захворювання яєчників Муцинозна аденокарцинома шлунка Аденокарцинома прямої кишки Аденокарцинома шлунка кишкового типу Аденокарцинома шлунка дифузного типу Аденокарцинома простати Аденокарцинома легень Аденокарцинома шлунка Тубулярна аденокарцинома шлунка Адренкортикальна карцинома Недиференційована плеоморфна саркома/злоякісна фіброзна гістіоцитом/веретенноклітинна саркома високого ступеня злоякісності Мультиформна гліобластома Олігоастроцитом
1048	H1048R	Аденокарцинома товстої кишки Світлоклітинне онкологічне захворювання нирки
1049	G1049R	Аденокарцинома шлунка кишкового типу Уротеліальна карцинома сечового міхура Світлоклітинне онкологічне захворювання нирки Інвазивна протокова карцинома молочної залози Інвазивна лобулярна карцинома молочної залози Ендометріюдна карцинома матки Аденокарцинома товстої кишки
1052	T1052K	Гепатоцелюлярна карцинома Аденокарцинома товстої кишки
1055	M1055I	Змішана карцинома ендометрію та матки
1058	I1058M	Карциносаркома матки/злоякісна змішана мюллерова пухлина матки
1065	H1065L	Інвазивна лобулярна карцинома молочної залози
1066	A1066V	Змішана карцинома ендометрію та матки
1068	N1068Y, N1068fs*5 (Вставка зсуву рамки зчитування)	Плевральна мезотеліома епітеліюдного типу Дедиференційована ліпосаркома Плоскоклітинне онкологічне захворювання голови та шиї
^A Якщо не вказано інше, мутації з Таблиці 2 виявлені у базі даних cBioPortal, отриманої від Cerami et al. The cBio Cancer Genomics Portal: An Open Platform for Exploring Multidimensional Cancer Genomics Data. Cancer Discovery. May 2012 2; 401; i Gao et al. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. Sci. Signal. 6, pl1 (2013). † Velho S, Oliveira C, Ferreira A, Ferreira AC, Suriano G, Schwartz S Jr, Duval A, Carneiro F, Machado JC, Hamelin R, Seruca R. The prevalence of PIK3CA mutations in gastric and colon cancer. Eur J Cancer. 2005 Jul;41(11):1649-54. doi: 10.1016/j.ejca.2005.04.022. PMID: 15994075.		

У деяких варіантах реалізації порушення регуляції гена PIK3CA, білка P13Kα або експресії, активності або рівня будь-якого з них включає в себе варіацію сплайсингу мРНК P13Kα, яка призводить до білка, що експресується, який являє собою альтернативно сплайсований варіант P13Kα має видалений щонайменше один залишок (порівняно з білком P13Kα дикого типу), що

5 призводить до конститутивної активності домену білка P13Kα.

У деяких варіантах реалізації порушення регуляції гена PIK3CA, білка P13Kα або експресії, активності або рівня будь-якого з них включає щонайменше одну точкову мутацію в гені PIK3CA, яка призводить до продукції білка P13Kα, який має один або більше амінокислотних замінів, вставок або делецій ген PIK3CA, що призводить до утворення білка P13Kα, в якому одна

10 або більше амінокислот вставлені або видалені, в порівнянні з білком P13Kα дикого типу. У деяких випадках отриманий мутантний білок P13Kα має підвищену активність порівняно з білком P13Kα дикого типу або білком P13Kα, що не містить тієї ж мутації. У деяких варіантах реалізації сполуки, описані в цьому документі, вибірково інгібують отриманий мутантний білок P13Kα в порівнянні з білком P13Kα дикого типу або білком P13Kα, що не містить ту ж мутацію.

15 Типова послідовність альфа-ізоформи фосфатидилінозитол-4,5-бісфосфат-3-кінази людини (запис UniProtKB P42336) (SEQ ID NO: 1)

MPPRPSSGEL WGIHLMPPRI LVECLLPNGM IVTLECLREA TLITIKHELF
KEARKYPLHQ LLQDESSYIF VSVTQEAERE EFFDETRRLC DLRLFQPFLLK
VIEPVGNREE KILNREIGFA IGMPVCEFDV VKDPEVQDFR RNILNVCKEA
20 VDLRDLNSPH SRAMYVYPPN VESSPELPHK IYNKLDKGQI IVVIWVIVSP
NNDKQKYTLK INHDCVPEQV IAEAIRKKTR SMLLSSEQLK LCVLEYQGGY
ILKVCGCDEY FLEKYPLSQY KYIRSCIMLG RMPNLMLMAK ESLYSQLPMD
CFTMPSYSRR ISTATPYMNG ETSTKSLWVI NSALRIKILC ATYVNVNIRD
IDKIYVRTGI YHGGEPLCDN VNTQVRVPCSN PRWNEWLNVD IYIPDLPRAA
25 RLCLSICSVK GRKGAKKEHC PLAWGNINLF DYTDTLVSGK MALNLWPVPH
GLEDLLNPIG VTGSNPNKET PCLELEFDWF SSVVKFPDMS VIEEHANWSV
SREAGFSYSH AGLSNRLARD NELRENDKEQ LKAISTRDPL SEITEQEKDF
LWSHRHYCVT IPEILPKLLL SVKWNRSRDEV AQMYCLVKDW PPIKPEQAME
LLDCNYPDPM VRGFAVRCLE KYLTDDKLSQ YLIQLVQVLK YEQYLDNLLV
30 RFLKALKALTN QRIGHFFFWH LKSEMHNKT V SQRFGLLLES YCRACGMYLK
HLNRQVEAME KLINLTDILK QEKKDETKV QMKFLVEQMR RPDFMDALQG
FLSPLNPAHQ LGNLRLEECR IMSSAKRPLW LNWNPDIMS ELLFQNNEL
FKNGDDLQD MLTLQIIRIM ENIWQNGGLD LRMLPYGCLS IGDCVGLIEV
VRNSHTIMQI QCKGGLKGL QFNSTLHQW LKDKNKGEIY DAAIDLFTSR
35 CAGYCVATFI LGIGDRHNSN IMVKDDGQLF HIDFGHFLDH KKKKFGYKRE
RVFVLTQDF LIVISKGAQE CTKTREFERF QEMCYKAYLA IRQHANLFIN
LFSMMLGSGM PELQSFDDIA YIRKTLALDK TEQEALYFM KQMNDANHGG
WTTKMDWIFH TIKQHALN

У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі

40 застосовуються для лікування онкологічного захворювання, у якого було виявлено наявність однієї або більше мутацій P13Kα. Відповідно, у цьому документі запропоновано способи лікування суб'єкта з діагнозом (або виявленою наявністю) онкологічного захворювання, які включають введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

У цьому документі також запропоновано способи лікування суб'єкта, у якого виявлено або діагностовано P13Kα-асоційоване онкологічне захворювання, які включають введення суб'єкту

45 терапевтично ефективної кількості сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, або її фармацевтичної композиції. У деяких варіантах реалізації суб'єкт, у якого було ідентифіковано або діагностовано P13Kα-асоційоване онкологічне захворювання, за допомогою

50 використання схваленого регулюючим органом, наприклад, схваленого FDA тесту або аналізу для виявлення порушення регуляції гена PIK3CA, білка P13Kα або експресії, активності або рівня будь-якого суб'єкта або у зразку біопсії суб'єкта або шляхом виконання будь-якого з необмежувальних прикладів аналізів, описаних у цьому документі. У деяких варіантах реалізації тест або аналіз надається у вигляді набору. У деяких варіантах реалізації онкологічне

55 захворювання являє собою P13Kα-асоційоване онкологічне захворювання.

Термін "регулюючий орган" стосується агентства країни, що видає дозвіл на медичне використання фармацевтичних агентів у цій країні. Наприклад, необмежуючим прикладом регулюючого органу є Управління контролю за продуктами та ліками США (FDA).

Також запропоновано способи лікування онкологічного захворювання у суб'єкта, який

60 потребує цього, причому спосіб включає: (а) виявлення P13Kα-асоційованого онкологічного

захворювання у суб'єкта; та (b) введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, або її фармацевтичної композиції. Деякі варіанти цих способів додатково включають введення суб'єкту іншого протиракового засобу (наприклад, імунотерапії). У деяких варіантах реалізації суб'єкта раніше лікували іншим протираковим лікуванням, наприклад, щонайменше частковою резекцією пухлини або променевою терапією. У деяких варіантах реалізації суб'єкт, у якого було діагностовано P13Kα-асоційоване онкологічне захворювання, за допомогою використання схваленого регулюючим органом, наприклад, схваленого FDA тесту або аналізу для виявлення порушення регуляції гена PIK3CA, білка P13Kα або експресії, активності або рівня будь-якого з них у суб'єкта у зразку біопсії суб'єкта або шляхом виконання будь-якого з необмежувальних прикладів аналізів, описаних у цьому документі. У деяких варіантах реалізації тест або аналіз надається у вигляді набору. У деяких варіантах реалізації онкологічне захворювання являє собою P13Kα-асоційоване онкологічне захворювання.

Також запропоновані способи лікування суб'єкта, які включають проведення аналізу на зразку, отриманому від суб'єкта, для визначення того чи є у суб'єкта порушення регуляції гена PIK3CA, білка P13Kα або експресії, активності або рівня будь-якого з них та введення (наприклад, специфічне або вибіркоче введення) терапевтично ефективної кількості сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі та її фармацевтичної композиції, суб'єкту, у якого встановлено порушення регуляції гена PIK3CA, P13Kα білка або експресії або активності або рівня будь-якого з них. Деякі варіанти цих способів додатково включають введення суб'єкту іншого протиракового засобу (наприклад, імунотерапії). У деяких варіантах реалізації цих способів суб'єкта раніше лікували іншим протираковим лікуванням, наприклад, щонайменше частковою резекцією пухлини або променевою терапією. У деяких варіантах реалізації суб'єкт є суб'єктом з підозрою на P13Kα-асоційоване онкологічне захворювання, суб'єкт з одним або більше симптомами P13Kα-асоційованого онкологічного захворювання, або суб'єкт з підвищеним ризиком розвитку P13Kα-асоційованого онкологічного захворювання. У деяких варіантах реалізації в аналізі використовується секвенування нового покоління, піросеквенування, імуногістохімія або FISH-аналіз. У деяких варіантах реалізації аналізом є аналіз, схвалений регулюючим органом, наприклад набір, схвалений FDA. У деяких варіантах реалізації аналіз є рідкою біопсією. У цьому документі описані додаткові, необмежуючі аналізи, які можна використовувати в цих способах. Додаткові аналізи також відомі у цій галузі техніки.

Також запропоновано сполуку Формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, або її фармацевтичну композицію, для застосування при лікуванні P13Kα-асоційованого онкологічного захворювання, у суб'єкта, у якого виявлено або діагностовано онкологічне захворювання, пов'язане з P13Kα (наприклад, на стадії проведення аналізу, аналізу *in vitro*) на зразку, отриманому від суб'єкта, щоб визначити, чи має суб'єкт порушення регуляції гена PIK3CA, білка P13Kα або експресії, активності або рівня будь-якого з них, де присутність порушення регуляції гена PIK3CA, білка P13Kα або експресії, активності рівня будь-якого з них вказує на те, що суб'єкт має P13Kα-асоційоване онкологічне захворювання. Також запропоновано застосування сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, для виробництва лікарського засобу для лікування P13Kα-асоційованого онкологічного захворювання у суб'єкта, у якого ідентифіковано або діагностовано наявність P13Kα-асоційованого онкологічного захворювання на стадії проведення аналізу на зразку, отриманому від суб'єкта, щоб визначити чи має суб'єкт порушення регуляції гена PIK3CA, білка P13Kα або експресії, активності або рівня будь-якого з них, за наявності порушення регуляції гена PIK3CA, білка P13Kα або його експресії, активності або рівня будь-якого з них вказує на те, що суб'єкт має P13Kα-асоційоване онкологічне захворювання. Деякі варіанти реалізації будь-якого зі способів або застосувань, описаних у цьому документі, додатково включають запис у медичній карті суб'єкта (наприклад, на комп'ютерно-читаному носії), що у суб'єкта встановлено порушення регуляції гена PIK3CA, білка P13Kα або експресії або активності або рівня будь-якого з них, за допомогою проведення аналізу, слід вводити сполуку Формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або її фармацевтичну композицію. У деяких варіантах реалізації в аналізі використовується секвенування нового покоління, піросеквенування, імуногістохімія або FISH-аналіз. У деяких варіантах реалізації аналізом є аналіз, схвалений регулюючим органом, наприклад набір, схвалений FDA. У деяких варіантах реалізації аналіз є рідкою біопсією.

Також запропоновано сполуку Формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування при лікуванні онкологічного захворювання у суб'єкта, який цього потребує або у суб'єкта, у якого виявлено або діагностовано P13Kα-асоційоване онкологічне захворювання. Також запропоновано застосування сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, для виробництва лікарського засобу для лікування онкологічного захворювання у суб'єкта, у

якого виявлено або діагностовано P13K α -асоційоване онкологічне захворювання. У деяких варіантах реалізації у суб'єкта ідентифікують або діагностують P13K α -асоційоване онкологічне захворювання, за допомогою використання схваленого регулюючим органом, наприклад, схваленого FDA, набору для виявлення порушення регуляції гена PIK3CA, білка P13K α або експресії, або активності, або рівня будь-якого з них у суб'єкта або в зразку біопсії суб'єкта. Як представлено в цьому документі, P13K α -асоційоване онкологічне захворювання включає онкологічне захворювання, описане в цьому документі і відоме в цій галузі техніки.

У деяких варіантах реалізації будь-якого зі способів або застосувань, описаних у цьому документі, суб'єкт ідентифікували або у нього діагностували онкологічне захворювання з порушенням регуляції гена PIK3CA, білка P13K α або експресії, активності або рівня будь-якого з них. У деяких варіантах реалізації будь-якого зі способів або застосувань, описаних у цьому документі, суб'єкт має пухлину, яка є позитивною щодо порушення регуляції гена PIK3CA, білка P13K α або експресії, активності або рівня будь-якого з них. У деяких варіантах реалізації будь-якого зі способів або застосувань, описаних у цьому документі, суб'єкт може бути суб'єктом з пухлиною(ами), яка є позитивною щодо порушення регуляції гена PIK3CA, білка P13K α або експресії, активності або рівня будь-якого з них. У деяких варіантах реалізації будь-якого зі способів або застосувань, описаних у цьому документі, суб'єкт може бути суб'єктом, пухлини якого мають порушення регуляції гена PIK3CA, білка P13K α або експресії, активності або рівня будь-якого з них. У деяких варіантах реалізації будь-якого зі способів або застосувань, описаних у цьому документі, у суб'єкта підозрюється P13K α -асоційоване онкологічне захворювання. У деяких варіантах реалізації в цьому документі представлені способи лікування P13K α -асоційованого онкологічного захворювання, у суб'єкта, що потребує такого лікування, при цьому спосіб включає а) виявлення порушення регуляції гена PIK3CA, білка P13K α або експресії, активності або рівня будь-якого з них у зразку від суб'єкта; та b) введення терапевтично ефективної кількості сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. У деяких варіантах реалізації порушення регуляції гена PIK3CA, білка P13K α або експресії, активності або рівня будь-якого з них включає одну або більше точкових мутацій/інсерцій/делецій білка P13K α . Необмежуючі приклади точкових мутацій/вставок/делецій білка P13K α описані у Таблиці 1 та Таблиці 2. У деяких варіантах реалізації, точкова мутація/вставка/делеція білка P13K α являє собою H1047X, де X являє собою будь-яку амінокислоту. В деяких варіантах реалізації точкові мутації/вставки/делеції білка P13K α вибрані з групи, що складається з E542A, E542G, E542K, E542Q, E542V, E545A, E545D, E545G, E545K, E545Q, M1043I, M1043L, M1043T, M1043V, H1047L, H1047Q, H1047R, H1047Y та G1049R. У деяких варіантах реалізації онкологічне захворювання з порушенням регуляції гена PIK3CA, білка P13K α або експресії, активності або рівня будь-якого з них визначають з використанням аналізу або набору, схваленого регулюючим органом, наприклад, схваленого FDA. У деяких варіантах реалізації винаходу пухлина з порушенням регуляції гена PIK3CA, білка P13K α або експресії, активності або рівня будь-якого з них визначають з використанням аналізу або набору, схваленого регулюючим органом, наприклад, схваленого FDA.

У деяких варіантах реалізації будь-якого зі способів або застосувань, описаних у цьому документі, суб'єкт має історію хвороби, що вказує на те, що суб'єкт має пухлину, яка має порушення регуляції гена PIK3CA, білка P13K α або експресії, активності або рівня будь-якого з них. Також запропоновані способи лікування суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, суб'єкту, історія хвороби якого вказує на те, що суб'єкт має порушення регуляції гена PIK3CA, білка P13K α , або експресії, або активності, чи рівня будь-якого з них.

У деяких варіантах реалізації способи, представлені в цьому документі, включають проведення аналізу зразка, отриманого від суб'єкта, для визначення того, чи є у суб'єкта порушення регуляції гена PIK3CA, білка P13K α або експресії або рівня будь-якого з них. В деяких таких варіантах реалізації спосіб також включає введення суб'єкту, у якого встановлено порушення регуляції гена PIK3CA, білка P13K α , або експресії, або активності, або рівня будь-якого з них, терапевтично ефективної кількості сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. В деяких варіантах реалізації спосіб включає визначення наявності у суб'єкта порушення регуляції гена PIK3CA, білка P13K α або експресії або рівня будь-якого з них за допомогою аналізу, проведеного на зразку, отриманому від суб'єкта. У таких варіантах реалізації спосіб включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. У деяких варіантах реалізації порушення регуляції гена PIK3CA, білка P13K α або експресії, активності або рівня будь-якого з них є однією або більше точкових мутацій в гені PIK3CA(наприклад, будь-яку з однієї або більше точкових мутацій P13K α , як описано в цьому документі Одна або більше точкових мутацій в гені PIK3CA

можуть привести, наприклад, до трансляції білка P13K α , що має одну або більше з наступних амінокислотних замін, делецій і вставок: E542A, E542G, E542K, E542Q, E542V, E545A, E545D, E545G, E545K, E545Q, M1043I, M1043L, M1043T, M1043V, H1047L, H1047Q, H1047R, H1047Y та G1049R. Одна або більше мутацій у в гені PIK3CA можуть призвести, наприклад, до трансляції білка P13K α , що має одну або більше з наступних амінокислот: 542, 545, 1043, і 1047 і 1049. У деяких варіантах реалізації порушення регуляції гена PIK3CA, білка P13K α або експресії, активності або рівня будь-якого з них являє собою одну або більше амінокислотних замін P13K α (наприклад, будь-яку амінокислотну заміну P13K α , описану в цьому документі). Деякі варіанти реалізації цих способів суб'єкту іншого протиракового засобу (наприклад, імунотерапії).

У деяких варіантах реалізації будь-якого зі способів або застосувань, описаних у цьому документі, аналіз використовується для визначення того, чи є у суб'єкта порушення регуляції гена PIK3CA або білка P13K α , або експресії, активності або рівня будь-якого з них, з використанням зразка із суб'єкта, може включати, наприклад, секвенування наступного покоління, імуногістохімію, флуоресцентну мікроскопію, FISH-аналіз, Саузерн-блот, Вестерн-блот, FACS-аналіз, Нозерн-блот і ампліфікацію на основі ПЛР (наприклад, ОТ-ПЛР і кількісний аналіз у реальному часі ОТ-ПЛР). Як добре відомо в цій галузі, аналізи зазвичай проводять, наприклад, з використанням щонайменше одного міченого зонда нуклеїнової кислоти або щонайменше одного міченого антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента. В аналізах можна використовувати інші методи виявлення, відомі в цій галузі техніки, для виявлення порушення регуляції гена PIK3CA, білка P13K α або експресії, активності або рівнів будь-якого з них (див., наприклад, посилання, цитовані в цьому документі). У деяких варіантах реалізації зразок є біологічним зразком або зразком біопсії (наприклад, зразок біопсії, включений в парафін) від суб'єкта. В деяких варіантах реалізації суб'єкт є суб'єктом з підозрою на наявність P13K α -асоційованого онкологічного захворювання, суб'єкт, що має один або більше симптомів P13K α -асоційованого онкологічного захворювання, та/або суб'єкт, у якого підвищений ризик розвитку P13K α -асоційованого онкологічного захворювання).

У деяких варіантах реалізації порушення регуляції гена PIK3CA, білка P13K α або експресії, активності або рівня будь-якого з них можна виявити за допомогою рідинної біопсії (також званої рідинної біопсією або рідкофазною біопсією). Див., наприклад, Karachialiou et al., "Real-time liquid biopsies become a reality in cancer treatment", *Ann. Transl. Med.*, 3(3):36, 2016. Методи рідкої біопсії можна використовувати для виявлення загального пухлинного навантаження та/або порушення регуляції гена PIK3CA, білка P13K α або експресії, активності або рівня будь-якого з них. Рідина біопсія може бути виконана на біологічних зразках, відносно легко отриманих від суб'єкта (наприклад, за допомогою простого забору крові), і, як правило, вона менш інвазивна, ніж традиційні методи, що використовуються для виявлення пухлинного навантаження та/або порушення регуляції гена PIK3CA, білка P13K α або експресії, активності або рівня будь-якого з них. У деяких варіантах реалізації винаходу рідинну біопсію можна використовувати для виявлення порушення регуляції гена PIK3CA, білка P13K α або експресії, активності або рівня будь-якого з них на більш ранній стадії, ніж традиційні методи. У деяких варіантах реалізації винаходу біологічний зразок, що використовується при рідкій біопсії, може включати кров, плазму, сечу, спинномозкову рідину, слину, мокротиння, бронхоальвеолярний лаваж, жовч, лімфатичну рідину, рідину кістки, стул, асцит та їх комбінації. У деяких варіантах реалізації для виявлення циркулюючих пухлинних клітин (СТК) можна використовувати рідинну біопсію. У деяких варіантах реалізації для виявлення позаклітинної ДНК можна використовувати рідинну біопсію. У деяких варіантах реалізації винаходу позаклітинна ДНК, виявлена за допомогою рідинної біопсії, являє собою циркулюючу пухлинну ДНК (цпДНК), отриману з пухлинних клітин. Аналіз цпДНК (наприклад, з використанням чутливих методів виявлення, таких як, крім іншого, секвенування наступного покоління (NGS), традиційна ПЛР, цифрова ПЛР або аналіз мікрочіпів) може використовуватися для виявлення порушення регуляції гена PIK3CA, білка P13K α або експресії, активності або рівня будь-якого з них.

Також запропоновано спосіб інгібування активності P13K α у клітині, що включає приведення клітини в контакт із сполукою Формули (I) або її фармацевтично прийнятною сіллю. У деяких варіантах реалізації приведення в контакт здійснюється *in vitro*. У деяких варіантах реалізації приведення в контакт здійснюється *in vivo*. У деяких варіантах реалізації приведення в контакт здійснюється *in vivo*, при цьому спосіб включає введення ефективної кількості сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту, що має клітину, що має аберантну активність P13K α . У деяких варіантах реалізації клітина є клітиною онкологічного захворювання. У деяких варіантах реалізації клітина онкологічного захворювання є будь-яким онкологічним захворюванням, описаним у цьому документі. У деяких варіантах реалізації клітина онкологічного захворювання є клітиною P13K α -асоційованого онкологічного захворювання.

Використовуваний у цьому документі термін "приведення в контакт" стосується об'єднання зазначених фрагментів у системі *in vitro* або системі *in vivo*. Наприклад, "приведення в контакт" білка РІЗК α зі сполукою, представленою у цьому документі, включає введення сполуки, представленої в цьому документі індивідууму або суб'єкту, такому як людина, яка має білок РІЗК α і, наприклад, введення сполуки, представленої в цьому документі, у зразок, який містить клітинний або очищений препарат, що містить білок РІЗК α .

У цьому документі також запропоновано спосіб інгібування проліферації клітин *in vitro* або *in vivo*, причому спосіб включає приведення клітини в контакт з ефективною кількістю сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, або її фармацевтичної композиції, як зазначено в цьому документі.

Крім того, у цьому документі запропоновано спосіб збільшення загибелі клітин *in vitro* або *in vivo*, при цьому спосіб включає приведення клітини в контакт з ефективною кількістю сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або фармацевтичної композиції, як визначено в цьому документі. У цьому документі запропоновано спосіб збільшення загибелі пухлинних клітин у суб'єкта. Спосіб включає введення суб'єкту ефективної сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі в кількості, ефективній для збільшення загибелі пухлинних клітин.

Фраза "терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки, яка при введенні суб'єкту, що потребує такого лікування, є достатньою для (i) лікування захворювання або розладу, асоційованого з білком РІЗК α , (ii) ослаблення, поліпшення або усунення один або більше симптомів конкретного захворювання, стану або розлади або (iii) затримання поява одного або більше симптомів конкретного захворювання, стану або розладу, описаних у цьому документі. Кількість сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, яка буде відповідати такій кількості, буде змінюватись в залежності від таких факторів, як конкретна сполука, стан захворювання та його тяжкість ідентичність (наприклад, вага) суб'єкта, що потребує лікування, але, тим не менш, його може рутинно визначити фахівець у цій галузі техніки.

При використанні фармацевтичних препаратів сполуки Формули (I), включаючи їх фармацевтично прийнятні солі, можна вводити у формі фармацевтичних композицій, як описано в цьому документі.

Комбінації

В галузі медичної онкології звичайною практикою є використання комбінації різних форм лікування для лікування кожного пацієнта з онкологічним захворюванням. В медичній онкології іншим компонентом(ами) такого спільного лікування або терапії на додаток до композицій, представлених у цьому документі, можуть бути, наприклад, хірургічні, променеві та хіміотерапевтичні агенти, такі як інші інгібітори кіназ, інгібітори сигнальної трансдукції та/або моноклональні антитіла. Наприклад, операція може бути відкритою операцією або мінімально інвазивною операцією. Сполуки Формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі, також можуть бути корисні як ад'юванти при лікуванні онкологічного захворювання, тобто їх можна використовувати в комбінації з одним або більше додатковими методами лікування або терапевтичними агентами, наприклад, хіміотерапевтичним агентом, який працює з того або іншого механізму дії. У деяких варіантах реалізації винаходу сполуку Формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль можна використовувати перед введенням додаткового терапевтичного агенту або додаткової терапії. Наприклад, суб'єкту, що потребує цього, можна вводити одну або більше доз сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, протягом певного періоду часу і піддати щонайменше часткової резекції пухлини. У деяких варіантах реалізації лікування однією або більше дозами сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, зменшує розмір пухлини (наприклад, пухлинну масу) до щонайменше придатної для часткової резекції пухлини. У деяких варіантах реалізації суб'єкту, що потребує цього, можна вводити одну або більше доз сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, протягом певного періоду часу і в рамках одного або більше курсів променевої терапії. У деяких варіантах реалізації лікування однією або більше дозами сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, зменшує розмір пухлини (наприклад, пухлинну масу) перед одним або більше курсами променевої терапії.

У деяких варіантах реалізації у суб'єкта є онкологічне захворювання (наприклад, місцево-поширена або метастатична пухлина), яке є рефрактерним або непереносим до стандартної терапії (наприклад, введення хіміотерапевтичного агента, такого як мультікіназний інгібітор, імунотерапії або радіації (наприклад, радіоактивний йод)). У деяких варіантах реалізації суб'єкта є онкологічне захворювання (наприклад, місцево-поширена або метастатична пухлина), яке є рефрактерним або непереносимим до попередньої терапії (наприклад, введення

хіміотерапевтичного агенту, такого як мультикіназний інгібітор імунотерапії або радіації (наприклад, радіоактивний йод)). У деяких варіантах реалізації суб'єкта є онкологічне захворювання (наприклад, місцево-поширена або метастатична пухлина), для якого не існує стандартної терапії. У деяких варіантах реалізації суб'єкт є наївним до інгібітора PI3Kα. Наприклад, суб'єкт не отримував лікування селективним інгібітором PI3Kα. У деяких варіантах реалізації суб'єкт не є наївним до інгібітора PI3Kα. У деяких варіантах реалізації суб'єкт є наївним до інгібітора кінази. У деяких варіантах реалізації суб'єкт раніше проходив терапію. Наприклад, лікування мультикіназним інгібітором (MKI) або іншим інгібітором PI3K, таким як бупарлісіб (BKM120), алпелісіб (BYL719), WX-037, копанлісіб (ALIQOPATM, BAY80-6946), дактолісіб (NVP-BEZ235, BEZ-235), таселісіб (GDC-0032, RG7604), сонолісіб (PX-866), CUDC-907, PQR309, ZSTK474, SF1126, AZD8835, GDC-0077, ASN003, піктилісіб (GDC-0941), піларалісіб (XL147, SAR245408), гедатолісіб (PF-05212384, PKI-587), серабелісіб (TAK-117, MLN1117, INK 1117), BGT-226 (NVP-BGT226), PF-04691502, апітолісіб (GDC-0980), омівалісіб (GSK2126458, GSK458), вокталісіб (XL756, SAR245409), AMG 511, CH5132799, GSK1059615, GDC-0084 (RG7666), VS-5584 (SB2343), PKI-402, вортманін, LY294002, PI-103, ригосертіб, XL-765, LY2023414, SAR260301, KIN-193 (AZD-6428), GS-9820, AMG319 або GSK2636771.

У деяких варіантах реалізації будь-яких способів, описаних у цьому документі, сполуку Формули (I) (або її фармацевтично прийнятну сіль) вводять у комбінації з терапевтично ефективною кількістю щонайменше одного додаткового терапевтичного агенту, вибраного з одного або більше додаткових методів лікування або терапевтичних засобів (Наприклад, хіміотерапевтичних).

Необмежуючі приклади додаткових терапевтичних агентів включають: інші терапевтичні агенти, орієнтовані PI3Kα (тобто інші інгібітори PI3Kα), інгібітори EGFR, інгібітори HER2, терапевтичні агенти, націлені на шлях RAS (включаючи інгібітори mTOR, як описано в цьому документі), інгібітори PARP, інші кіназні інгібітори (наприклад, терапевтичні агенти, націлені на рецепторну тирозинкіназу (наприклад, інгібітори Tk або мультикіназні інгібітори)), інгібітори фарнезилтрансферази, інгібітори шляху сигнальної трансдукції, інгібітори ароматази, селективні модулятори або дегрейдери естрогенових рецепторів (SERM/SERD), інгібітори контрольних точок, модулятори шляху апоптозу (наприклад, обатаклакс); цитотоксичну хіміотерапію, терапію, спрямовану на ангиогенез, агенти, спрямовані на імунну систему, включаючи імунотерапію, та променевою терапію.

У деяких варіантах реалізації винаходу інгібітор EGFR являє собою осимертиніб (AZD9291, мерелектиніб, TAGRISSOTM), ерлотиніб (TARCEVA®), гефітиніб (IRESSA®), цетуксимаб (ERBITUX®), нецитумумаб (PORTRAZZATM, IMC-11F8), нератиніб (HKI-272, NERLYNX®), лапатиніб (TYKERB®), панитумумаб (ABX-EGF, VECTIBIX®), вандетаніб (CAPRELSA®), роцилетиніб (CO-1686), олмутиніб (OLITATM, HM61713, BI-1482694), накотиніб (ASP8273), назартиніб (EGF816, NVS-816), PF-06747775 ікотиніб (BPI-2009H), афатиніб (BIBW 2992, GILOTRIF®), дакомітиніб (PF-00299804, PF-804, PF-299, PF-299804), авитиніб (AC0010), AC0010MA EAI045, матузумаб (EMD-7200), німотузумаб (h-R3, BIOMAb EGFR®), залутумаб, MDX447, депатукизумаб (гуманізоване моноклональне антитіло mAb 806, ABT-806), депатукизумаб мафодотин (ABT-414), ABT-806, mAb 806, канертиніб (CI-1033), шиконін, похідні шиконіну (наприклад, деоксишиконін, ізобутирилшиконін, ацетилшиконін, β,β-диметилакрилшиконін та ацетилалканін), позиотиніб (NOV120101, HM781-36B), AV-412 ібрутиніб, WZ4002, бригадиніб (AP26113, ALUNBRIG®), пелитиніб (EKB-569), тарлоксотиніб (TH-4000, PR610), BPI-15086, Немау022, ZN-e4, тезеватиніб (KD019, XL647), YH25448, епитиніб (HMPL-813), СК-101, MM-151, AZD3759, ZD6474, PF-06459988, варлентиніб (ASLAN001, ARRY-334543), AP32788, HLX07, D-0316, AEE788, HS-10296, авитиніб, GW572016, піротиніб (SHR1258), SCT200, CPGJ602, Sym004, MAb-425, модотуксимаб (TAB-H49), футуксимаб (992 DS), залутумумаб, KL-140, RO5083945, IMG289, JNJ-61186372, LY3164530, Sym013, AMG 595, BDTX-189, аватиніб, дисруптин, CL-387785, аутологічні Т-клітини з EGFRi та терапія EGFR CAR-T. У деяких варіантах реалізації винаходу терапевтичний агент, націлений на EGFR, вибраний з осимертинібу, гефітинібу, ерлотинібу, афатинібу, лапатинібу, нератинібу, AZD-9291, CL-387785, CO-1686 або WZ4002.

Типові інгібітори HER2 включають трастузумаб (наприклад, TRAZIMERA™, HERCEPTIN®), пертузумаб (наприклад, PERJETA®), трастузумаб емтанзин (T-DM1 або адо-трастузумаб емтанзин, наприклад, KADCYLA®), лапатиніб, KU004, нератиніб (наприклад, NERLYNX®), дакомітиніб (наприклад, VIZIMPRO®), афатиніб (GILOTRIF®), тукатиніб (наприклад, TUKYSA™), ерлотиніб (наприклад, TARCEVA®), піротиніб, позиотиніб, CP-724714, CUDC-101, сапітиніб (AZD8931), танеспіміцин (17-AAG), IPI-504, PF299, пелітиніб, S-22261 1 і AEE-788.

"Терапевтичний агент, націлений на шлях RAS", що використовується в цьому документі, включає будь-яку сполуку, що проявляє активність інактивації будь-якого білка в шляху RAS (наприклад інгібування кінази, алостеричне інгібування димеризації та індукцію деградації). Необмежуючі приклади білку на шляху RAS включають будь-який з білків шляху RAS-RAF-MAPK або шляху PI3K/AKT, такий як RAS (наприклад, KRAS, HRAS і NRAS), RAF (ARAF, BRAF, CRAF), MEK, ERK, PI3K, AKT та mTOR. У деяких варіантах реалізації модулятор шляху RAS може бути селективним щодо білка шляху RAS, наприклад, модулятор шляху RAS може бути селективним щодо RAS (також називається модулятор RAS). У деяких варіантах реалізації модулятор RAS є ковалентним інгібітором. У деяких варіантах реалізації терапевтичний агент, націлений на шлях RAS, являє собою "модулятор шляху KRAS". Модулятор шляху KRAS включає будь-яку сполуку, що проявляє активність інактивації будь-якого білка в шляху KRAS (наприклад інгібування кінази, алостеричне інгібування, інгібування димеризації та індукцію деградації). Необмежуючі приклади білка на шляху KRAS включають будь-який з білків шляху KRAS-RAF-MAPK або шляху PI3K/AKT, такий як KRAS, RAF, BRAF, MEK, ERK, PI3K (тобто інші інгібітори PI3K, як описано в цьому документі), AKT та mTOR. У деяких варіантах реалізації модулятор шляху KRAS може бути селективним щодо білка шляху RAS, наприклад, модулятор шляху KRAS може бути селективним щодо KRAS (також званого модулятором KRAS). У деяких варіантах реалізації модулятор KRAS є ковалентним інгібітором.

Необмежуючі приклади терапевтичних засобів, націлених на KRAS (наприклад, інгібітори KRAS), включають BI 1701963, AMG 510, ARS-3248, ARS1620, AZD4785, SML-8-73-1, SML-10-70-1, VSA9, AA12 та MRTX-849.

Додаткові необмежуючі приклади терапевтичних засобів, орієнтованих на RAS, включають інгібітори BRAF, інгібітори MEK, інгібітори ERK, інгібітори PI3K, інгібітори AKT та інгібітори mTOR. У деяких варіантах реалізації винаходу інгібітор BRAF являє собою вемурафеніб (ZELBORAF®), добрафеніб (TAFINLAR®) та енкарафеніб (BRAFTOVI®), BMS-908662 (XL281), сорафеніб, PLX3603, RAF265, RO5185426, GSK2118436, ARQ 736, GDC-0879, PLX-4720, AZ304, PLX-8394, HM95573, RO5126766, LXN254 або їх комбінацію.

В деяких варіантах реалізації винаходу інгібітор MEK являє собою траметиніб (MEKINIST®, GSK1120212), кобіметиніб (COTELLIC®), бініметиніб (MEKTOVI®, MEK162), селуметиніб (AZD6244), PD0325901, MSC1936369B, SHR7390, TAK-733, RO5126766, CS3006, WX -554, PD98059, C11040 (PD184352), гіпотеміцин або їх комбінацію.

В деяких варіантах реалізації винаходу інгібітор ERK являє собою FRI-20 (ON-01060), VTX-11e, 25-OH-D3-3-BE (B3CD, бромоацетоксикальцидіол), FR-180204, AEZ-131 (AEZS-131), AEZS-136, AZ-13767370, BL-EI-001, LY-3214996, LTT-462, KO-947, KO-947, MK-8353 (SCH900353), SCH772984, уліксертиніб (BVD-523), CC-90003, GDC-0994 (RG-7482), ASN007, FR148083, 5-7-оксозеаенол, 5-йодотуберцидин, GDC0994, ONC201 або їх комбінацію.

В деяких варіантах реалізації інший інгібітор PI3K являє собою інший інгібітор PI3Kα. У деяких варіантах реалізації інший інгібітор PI3K є пан-PI3K інгібітор. В деяких варіантах реалізації інший інгібітор PI3K вибраний з бупарлісібу (BKM120), алпелісібу (BYL719), WX-037, копанлісібу (ALIQOPATM, BAY80-6946), дактолісібу (NVP-BEZ235, BEZ-235), таселісібу (GDC-0032, RG7604), сонолісібу (PX-866), CUDC-907, PQR309, ZSTK474, SF1126, AZD8835, GDC-0077, ASN003, піктилісібу (GDC-0941), піларалісібу (XL147, SAR245408), гедатолісібу (PF-05212384, PKI-587), серабелісібу (TAK-117, MLN1117, INK 1117), BGT-226 (NVP-BGT226), PF-04691502, апітолісібу (GDC-0980), оміпалісібу (GSK2126458, GSK458), воксталісібу (XL756, SAR245409), AMG 511, CH5132799, GSK1059615, GDC-0084 (RG7666), VS-5584 (SB2343), PKI-402, вортманіну, LY294002, PI-103, ригосертібу, XL-765, LY2023414, SAR260301, KIN-193 (AZD-6428), GS-9820, AMG319, GSK2636771 або їх комбінації.

В деяких варіантах реалізації винаходу інгібітор AKT вибраний з милтефозину (IMPADIVO®), вортманіну, NL-71-101, H-89, GSK690693, CCT128930, AZD5363 іпатасертібу (GDC-0068, RG7440), A-674563, A-443654, AT7867, AT13148, упросертібу, афуресертібу, DC120, 2-[4-(2-амінопроп-2-іл)феніл]-3-фенілхіноксаліну, MK-2206, едельфозину, мілтефозину, перифозину, еруцилфофохоліну, еруфозину, SR13668, OSU-A9, PH-316, PHT-427, PIT-1, DM-PIT-1, трицирибіну (моногідрат трицирибінфосфату), API-1, N-(4-(5-(3-ацетамідофеніл)-2-(2-амінопіридин-3-іл)-3H-імідазо[4,5-b] піридин-3-іл)бензил)-3-флуоробензаміду, ARQ092, BAY 1125976, 3-оксотирукалової кислоти, лактохіноміцину, бос-Phe-вінілкетону, перифозину (D-21266), TCN, TCN-P, GSK2141795, ONC201 або їх комбінації.

У деяких варіантах реалізації винаходу інгібітор mTOR вибраний з MLN0128, вистусертібу (AZD-2014), онатасертібу (CC-223), CC-115, еверолімусу (RAD001), темсіролімусу (CCI-779), ридифоролімусу (AP-23573), сиролімусу (рапаміцину), ридифоролімусу (MK-8669) або їх комбінації.

Необмежуючі приклади інгібіторів фарнезилтрансферази включають лонафарніб, типифарніб, BMS-214662, L778123, L744832 та FTI-277.

У деяких варіантах реалізації винаходу хіміотерапевтичний агент включає антрациклін, циклофосфамід, таксан, агент на основі платини, мітоміцин, гемцитабін, ерибулін (HALAVEN™) або їх комбінації.

Необмежуючі приклади таксану включають паклітаксел, доцетаксел, абраксан та таксотер.

У деяких варіантах реалізації антрациклін вибраний з даунорубіцину, доксорубіцину, епірубіцину, ідарубіцину та їх комбінацій.

У деяких варіантах реалізації агент на основі платини вибраний з карбоплатину, цисплатину, оксаліплатину, недплатину, тетранітрату триплатини, фенантриплатину, пікоплатину, сатраплатину та їх комбінацій.

Необмежувальні приклади інгібіторів PARP включають олапариб (LYNPARZA®), талазопариб, рукопариб, нірапариб, веліпариб, BGB-290 (паміпариб), CEP 9722, E7016, ініпариб, IMP4297, NOV1401, 2X-121, ABT-767, RBN-2397, BMN 673, KU-0059436 (AZD2281), BSI-201, PF-01367338, INO-1001 і JPI-289.

Необмежуючі приклади інгібіторів ароматази включають аміноглутетимід, тестолактон, анастрозол, летрозол, ексеместан, ворозол, форместан і фадрозол.

Необмежуючі приклади селективних модуляторів або дегрейдерів (SERM/SERD) естрогенового рецептора включають тамоксифен, фульверстат, бриланестрант, елацестрант, гіредестрант, амценестрант (SAR439859), AZD9833, ринтодестрант, LSZ102, LY3484356, ZN-c5, D-0502 і SHR9549.

Необмежуючі приклади імунотерапії, включають терапію імунних контрольних точок, атезоліумаб (TECENTRIQ®), паклітаксел, пов'язаний з альбуміном. Необмежуючі приклади терапії імунних контрольних точок включають інгібітори, орієнтовані на CTLA-4, PD-1, PD-L1, BTLA, LAG-3, A2AR, TIM-3, B7-H3, VISTA, IDO та його комбінації. У деяких варіантах реалізації винаходу інгібітор CTLA-4 являє собою іпіліумаб (YERVOY®). В деяких варіантах реалізації винаходу інгібітор PD-1 вибраний з пемброліумабу (KEYTRUDA®), ніволумабу (OPDIVO®), цеміпліумабу (LIBTAYO®) або їх комбінацій. У деяких варіантах реалізації винаходу інгібітор PD-L1 вибраний з атезолизумабу (TECENTRIQ®), авелумабу (BAVENCIO®), дурвалумабу (IMFINZI®) або їх комбінацій. У деяких варіантах реалізації винаходу інгібітор LAG-3 являє собою IMP701 (LAG525). У деяких варіантах реалізації винаходу інгібітор A2AR являє собою CPI-444. У деяких варіантах реалізації винаходу інгібітор TIM-3 являє собою MBG453. У деяких варіантах реалізації винаходу інгібітор B7-H3 являє собою еноблітузумаб. У деяких варіантах реалізації винаходу інгібітор VISTA являє собою JNJ-61610588. У деяких варіантах реалізації винаходу інгібітор IDO являє собою індоксимод. Див., наприклад, Marin-Acevedo, et al., J Hematol Oncol. 11: 39 (2018).

У деяких варіантах реалізації винаходу додаткова терапія або терапевтичний агент вибраний з фулвестранту, капецитабіну, трастузумабу, адо-трастузумабу, емтанзину, пертузумабу, паклітакселу, наб-паклітакселу, ензалутаміду, олапарибу, пегільованого ліпосомального доксорубіцину (PLD), траметинібу, рибоциклібу, палбоциклібу, бупарлісібу, AEB071, еверолімусу, ексеместану, цисплатину, летрозолу, AMG479, LSZ102, LEE011, цетуксимабу, AUY922, BGJ398, MEK162, LJM716, LGH447 іматинібу, гемцитабіну, LGX818, амценестранту та їх комбінацій.

У деяких варіантах реалізації також можна вводити додаткові терапевтичні агенти для лікування потенційних побічних ефектів конкретних протиракових методів лікування та/або як паліативну терапію, наприклад, опіоїди та кортикостероїди. У деяких варіантах реалізації винаходу додаткова терапія або терапевтичний агент, описані в цьому документі, вибрані з групи, що складається з агоніста рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1), інгібітора натрій-глюкозного транспортного білка 2 (SGLT-2), інгібітора дипептидила пептидази 4 (DPP-4), метформіну та їх комбінацій.

Необмежуючі приклади агоністів рецептора GLP-1 включають ліраглутид (VICTOZA®, NN2211), дулаглутид (LY2189265, TRULICITY®), ексенатид (BYETTA®, BYDUREON®, екзендин-4), таспоглутид, ліксисенатид (LYXUMIA®), альбіглутид (TANZEUM®), семаглутид (OZEMPIC®), ZP2929, NNC0113-0987, BPI-3016 і TT401.

Необмежуючі приклади інгібіторів SGLT-2 включають бексагліфлозин, канагліфлозин (INVOKANA®), дапагліфлозин (FARXIGA®), емпагліфлозин (JARDIANCE®), ертугліфлозин (STEGLATRO™), іпрагліфлозин (SUGLAT®), лузеогліфлозин (LUSEFI®), ремогліфлозин, серфліглозин, лікофліглозин, сотагліглозин (ZYNQUISTA™) і тофогліглозин.

Необмежувальні приклади інгібіторів DPP-4 включають ситагліптин (JANUVIA®), відагліптин, саксагліптин (ONGLYZA®), лінагліптин (TRADJENDA®), гемігліптин, анагліптин,

тенелігліптин, алогліптин, трелагліптин (NESINA®), омаригліптин, евогліптин і дутогліптин.

У деяких варіантах реалізації суб'єкту також дано вказівку дотримуватися конкретної дієти та/або режиму фізичних вправ для контролю рівня цукру в крові.

Відповідно, у цьому документі також запропоновано спосіб лікування онкологічного захворювання, що включає введення суб'єкту, що потребує цього, фармацевтичної комбінації для лікування онкологічного захворювання, яка містить (а) сполуку Формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, (b) додатковий терапевтичний агент і (c) необов'язково щонайменше один фармацевтично прийнятний носій для одночасного, роздільного або послідовного застосування для лікування онкологічного захворювання, при цьому кількості сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі та додаткових терапевтичних агентів разом ефективні при лікуванні онкологічного захворювання.

В деяких варіантах реалізації додатковий терапевтичний агент(и) включає будь-який з перерахованих вище методів лікування або терапевтичних агентів, які є стандартами лікування онкологічного захворювання, при якому онкологічне захворювання має порушення регуляції гена PIK3CA, білка PI3Kα, або експресії або активності, або будь-якого рівня них.

Ці додаткові терапевтичні агенти можна вводити з однією або більше дозами сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або її фармацевтичної композиції, як частина однієї і тієї ж або окремих лікарських форм, одним і тим же або різними шляхами введення та/або по однієї і тієї ж або різної схеми введення відповідно до стандартної фармацевтичної практики відомої фахівця в цій галузі техніки.

У цьому документі також запропонована (i) фармацевтична комбінація для лікування онкологічного захворювання у суб'єкта, що потребує цього, яка містить (а) сполуку Формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, (b) щонайменше один додатковий терапевтичний агент (наприклад, будь-який з ілюстративних додаткових терапевтичних агентів, описаних у цьому документі або відомих у цій галузі техніки), та (c) необов'язково щонайменше один фармацевтично прийнятний носій для одночасного, роздільного або послідовного застосування для лікування онкологічного захворювання, при цьому кількості сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі та додатковий терапевтичний агент разом ефективні при лікуванні онкологічного захворювання; (ii) фармацевтична композиція, яка містить таку комбінацію; (iii) застосування такої комбінації для приготування лікарського засобу на лікування онкологічного захворювання; та (iv) комерційна упаковка або продукт, що містить таку комбінацію, як комбінований препарат для одночасного, роздільного або послідовного застосування; і до способу лікування онкологічного захворювання у суб'єкта, який цього потребує. У деяких варіантах реалізації онкологічне захворювання являє собою PI3Kα-асоційоване онкологічне захворювання.

Термін "фармацевтична комбінація", що використовується в цьому документі, стосується фармацевтичної терапії, що виникає в результаті змішування або комбінування більш ніж одного активного інгредієнта, і включає як фіксовані, так і нефіксовані комбінації активних інгредієнтів. Термін "фіксована комбінація" означає, що сполука Формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль і щонайменше один додатковий терапевтичний агент (наприклад, хіміотерапевтичний агент) вводяться суб'єкту одночасно у формі єдиної композиції або дозування. Термін "нефіксована комбінація" означає, що сполука Формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль і щонайменше один додатковий терапевтичний агент (наприклад, хіміотерапевтичний агент) складені у вигляді окремих композицій або дозувань, так що їх можна вводити суб'єкту, який потребує цього одночасно, одночасно або послідовно зі змінними годинними інтервалами, при цьому таке введення забезпечує ефективні рівні двох або більше сполук в організмі суб'єкта. Це також стосується коктейльної терапії, наприклад, введення трьох або більше активних інгредієнтів.

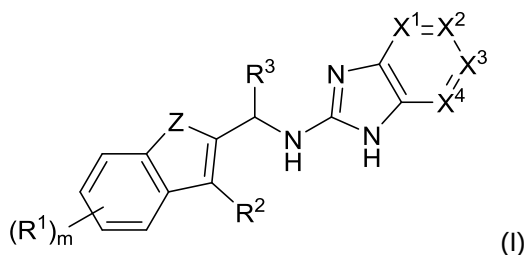
Відповідно, у цьому документі також запропоновано спосіб лікування онкологічного захворювання, що включає введення суб'єкту, що потребує цього, фармацевтичної комбінації для лікування онкологічного захворювання, яка містить (а) сполуку Формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль та (b) додатковий терапевтичний агент, при цьому сполуку Формули (I) та додатковий терапевтичний агент вводять одночасно, окремо або послідовно, при цьому кількості сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі та додаткового терапевтичного агента разом ефективні у лікуванні онкологічного захворювання. У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль та додатковий терапевтичний агент вводяться одночасно у вигляді окремих доз. У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль та додатковий терапевтичний агент вводяться у вигляді окремих дозувань послідовно в будь-якому порядку, у спільно терапевтично ефективних кількостях, наприклад, у щоденних або періодичних дозах. У деяких варіантах

реалізації винаходу сполука Формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль та додатковий терапевтичний агент вводяться одночасно у вигляді комбінованого дозування.

ВАРІАНТИ РЕАЛІЗАЦІЇ

Варіант реалізації 1: Сполука Формули (I):

5



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

Z являє собою O або NR^x;

R^x являє собою гідроген, C1-C6 алкіл або C3-C6 циклоалкіл;

кожен R¹ незалежно обраний з галогену;

m дорівнює 0, 1, 2 або 3;

R² являє собою галоген, C1-C6 алкіл, C1-C6 галогеналкіл, C3-C6 циклоалкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 атомами флуору;

R³ являє собою C1-C6 алкіл, C1-C6 галогеналкіл або C3-C6 циклоалкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 атомами флуору;

X¹, X², X³ та X⁴ кожен незалежно являє собою N, CH або CR⁴, де не більше двох з X¹, X², X³ та X⁴ можуть являти собою N;

кожен R⁴ незалежно вибраний із групи, що складається з: галогену, C1-C6 алкілу, необов'язково заміщеного -NR^AR^B, C1-C6 алкокси, C1-C6 галогеналкілу, гідроксилу, ціано, -CO₂H, -NR^AR^B, -C(=O)NR^CR^D, -SO₂(NR^ER^F), -SO₂(C1-C6 алкілу), -S(=O)(=NH)(C1-C6 алкілу), -C(=O)(C1-C6 алкілу), -CO₂(C1-C6 алкілу), фенілу, 5-6-членного гетероарилу та 3-6-членного гетероциклілу або 3-6-членного циклоалкілу, кожен з яких необов'язково заміщено 1 або 2 незалежно вибраними R^G;

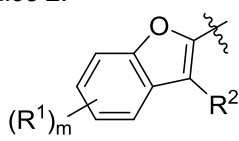
кожен R^A, R^{A1}, R^B, R^{B1}, R^C, R^{C1}, R^D, R^{D1}, R^E та R^F незалежно являє собою гідроген, C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений R^G, C1-C6 галогеналкіл, -C(=O)(C1-C6 алкіл) або -SO₂(C1-C6 алкіл); або

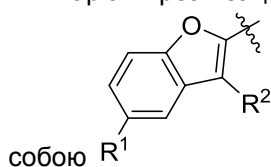
R^C та R^D, разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4-6-членний гетероцикліл; та

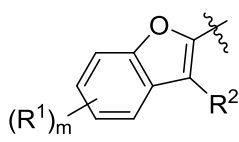
кожен R^G незалежно вибраний із групи, що складається з: флуору, гідроксилу, ціано, C1-C6 алкілу, C1-C6 алкокси, -NR^{A1}R^{B1}, -C(=O)NR^{C1}R^{D1} та -CO₂H.

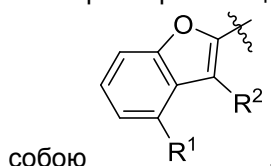
Варіант реалізації 2: сполука за варіантом реалізації 1, де m дорівнює 1.

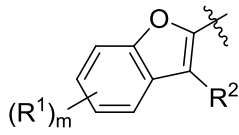
Варіант реалізації 3: сполука за варіантом реалізації 1, де m дорівнює 2.

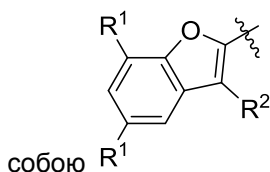
Варіант реалізації 4: сполука за варіантом реалізації 1 або 2, де  являє



Варіант реалізації 5: сполука за варіантом реалізації 1 або 2, де  являє



Варіант реалізації 6: сполука за варіантом реалізації 1 або 3, де  являє



собою R^1 .

Варіант реалізації 7: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-6, де кожен R^1 незалежно вибраний з флуору та хлору.

5 Варіант реалізації 8: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-7, де кожен R^1 являє собою флуор.

Варіант реалізації 9: сполука за варіантом реалізації 1, де m дорівнює 0.

Варіант реалізації 10: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-9, де один з X^1 , X^2 , X^3 та X^4 являє собою CR^4 , а інші три X^1 , X^2 , X^3 та X^4 являють собою N або CH.

10 Варіант реалізації 11: Сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-9, де два з X^1 , X^2 , X^3 та X^4 незалежно вибрані з CR^4 , а два інших X^1 , X^2 , X^3 та X^4 являють собою N або CH.

Варіант реалізації 12: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-9, де один з X^1 , X^2 , X^3 та X^4 являє собою CR^4 , а інші три X^1 , X^2 , X^3 та X^4 являють собою CH.

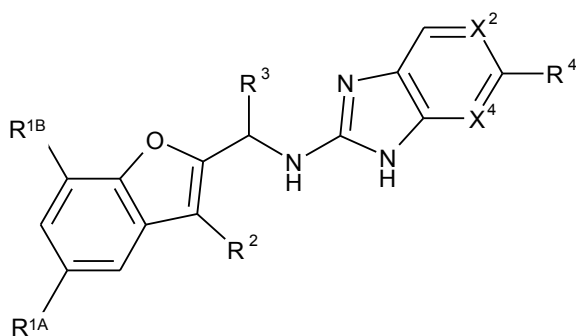
15 Варіант реалізації 13: Сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-9, де два з X^1 , X^2 , X^3 та X^4 незалежно вибрані з CR^4 , а два інших X^1 , X^2 , X^3 та X^4 являють собою CH.

Варіант реалізації 14: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-9, де один з X^1 , X^2 , X^3 та X^4 являє собою CR^4 , а інші три X^1 , X^2 , X^3 та X^4 являють собою N.

Варіант реалізації 15: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-9, де два з X^1 , X^2 , X^3 та X^4 незалежно вибрані з CR^4 , а два інших X^1 , X^2 , X^3 та X^4 являють собою N.

20 Варіант реалізації 16: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-9, де один з X^1 , X^2 , X^3 та X^4 разом з атомами карбону, приєднаними до X^1 та X^4 , утворюють фенільне, піридинільне, піримідинільне, піридазинільне або піразинільне кільце.

Варіант реалізації 17: сполука за варіантом реалізації 1, що має структуру формули (I-a):



(I-a),

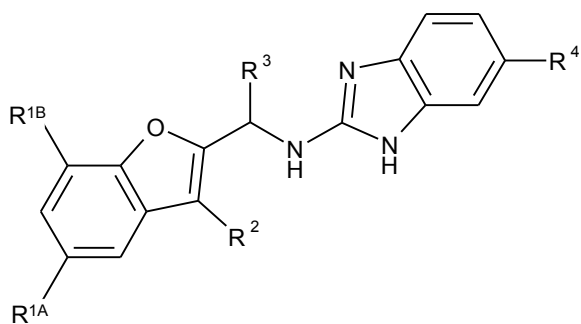
або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R^{1A} являє собою галоген;

R^{1B} являє собою галоген або відсутній;

X^2 та X^4 кожен незалежно являє собою N або CH;

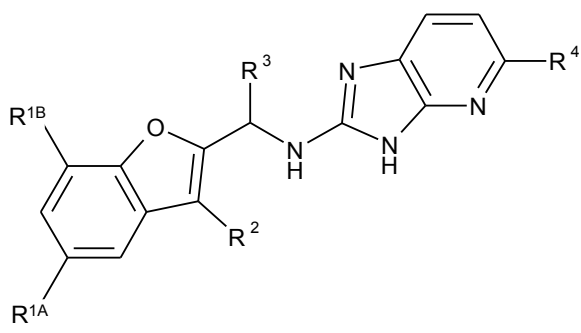
30 Варіант реалізації 18: сполука за варіантом реалізації 17, що має структуру формули (I-b):



або її фармацевтично прийнятна сіль.

Варіант реалізації 19: сполука за варіантом реалізації 17, що має структуру формули (I-c):

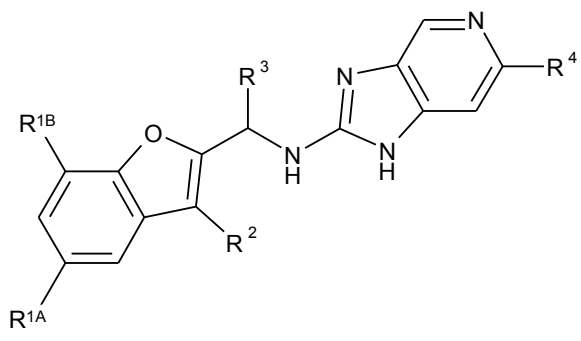
5



або її фармацевтично прийнятна сіль.

Варіант реалізації 20: сполука за варіантом реалізації 17, що має структуру формули (I-d):

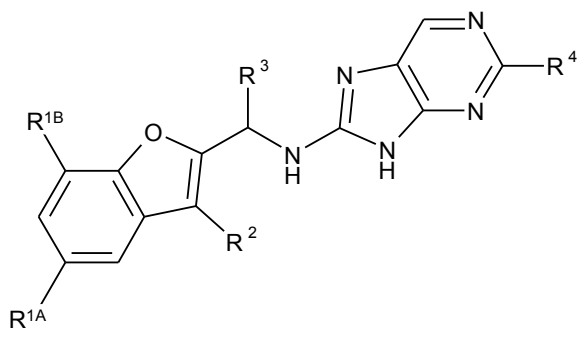
10



або її фармацевтично прийнятна сіль.

Варіант реалізації 21: сполука за варіантом реалізації 17, що має структуру формули (I-e):

15



або її фармацевтично прийнятна сіль.

Варіант реалізації 22: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 17-21, де кожен R^{1A} та R^{1B} незалежно являє собою галоген.

20

Варіант реалізації 23: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 17-21, де кожен R^{1A} та R^{1B}

являє собою флуор.

Варіант реалізації 24: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 17-21, де R^{1A} являє собою флуор та R^{1B} відсутній.

Варіант реалізації 25: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 17-21, де R^{1A} являє собою флуор та R^{1B} являє собою хлор.

Варіант реалізації 26: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-25, де R^2 являє собою C1-C6 алкіл.

Варіант реалізації 27: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-26, де R^2 являє собою метил.

Варіант реалізації 28: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-25, де R^2 являє собою C1-C6 галогеналкіл.

Варіант реалізації 29: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-25 та 28, де R^2 являє собою трифлуорометил.

Варіант реалізації 30: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-25, де R^2 являє собою галоген.

Варіант реалізації 31: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-25 та 30, де R^2 являє собою хлор.

Варіант реалізації 32: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-25, де R^2 являє собою C3-C6 циклоалкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 атомами флуору.

Варіант реалізації 33: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-25 та 32, де R^2 являє собою C3-C6 циклоалкіл, заміщений 1 або 2 атомами флуору.

Варіант реалізації 34: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-25 та 32, де R^2 являє собою незаміщений C3-C6 циклоалкіл.

Варіант реалізації 35: сполука за варіантом реалізації 34, де R^2 являє собою циклопропіл.

Варіант реалізації 36: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-35, де R^3 являє собою C1-C6 алкіл.

Варіант реалізації 37: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-36, де R^3 являє собою C1-C3 алкіл.

Варіант реалізації 38: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-37, де R^3 являє собою метил, етил або ізопропіл.

Варіант реалізації 39: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-38, де R^3 являє собою метил.

Варіант реалізації 40: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-38, де R^3 являє собою етил.

Варіант реалізації 41: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-38, де R^3 являє собою ізопропіл.

Варіант реалізації 42: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-35, де R^3 являє собою C1-C6 галогеналкіл.

Варіант реалізації 43: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-35 та 42, де R^3 являє собою трифлуорометил.

Варіант реалізації 44: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-35, де R^3 являє собою C3-C6 циклоалкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 атомами флуору.

Варіант реалізації 45: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-35 та 44, де R^3 являє собою C3-C6 циклоалкіл, заміщений 1 або 2 атомами флуору.

Варіант реалізації 46: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-35 та 44, де R^3 являє собою незаміщений C3-C6 циклоалкіл.

Варіант реалізації 47: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-35 та 44-46, де R^3 являє собою циклопропіл.

Варіант реалізації 48: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47, де R^4 являє собою галоген.

Варіант реалізації 49: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47, де R^4 являє собою C1-C6 алкіл.

Варіант реалізації 50: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 49, де R^4 являє собою метил.

Варіант реалізації 51: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47, де R^4 являє собою C1-C6 алкокси.

Варіант реалізації 52: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 51, де R^4 являє собою метокси.

Варіант реалізації 53: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47, де R^4 являє собою C1-C6 галогеналкіл.

Варіант реалізації 54: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 53, де R^4 являє собою трифлуорометил.

Варіант реалізації 55: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47, де R^4 являє собою гідроксил.

5 Варіант реалізації 56: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47, де R^4 являє собою ціано або $-CO_2H$.

Варіант реалізації 57: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47, де R^4 являє собою $-NR^A R^B$.

10 Варіант реалізації 58: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 57, де кожен R^A та R^B являють собою гідроген.

Варіант реалізації 59: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 57, де один з R^A та R^B являє собою гідроген та інший R^A та R^B являє собою C1-C6 алкіл, необов'язково заміщений R^G .

15 Варіант реалізації 60: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 57, де один з R^A та R^B являє собою гідроген та інший R^A та R^B являє собою C1-C3 алкіл, заміщений R^G .

Варіант реалізації 61: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 60, де один з R^A та R^B являє собою гідроген та інший R^A та R^B являє собою C1-C3 алкіл, заміщений R^G , вибраний з групи, що складається з флуору, гідроксилу, ціано, C1-C6 алкілу, C1-C6 алкокси, $-NR^{A1}R^{B1}$, $-C(=O)NR^{C1}R^{D1}$ та $-CO_2H$.

20 Варіант реалізації 62: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 57, де один з R^A та R^B являє собою гідроген та інший R^A та R^B являє собою метил.

Варіант реалізації 63: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 57, де кожен R^A та R^B являє собою C1-C6 алкіл.

25 Варіант реалізації 64: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47, 57 та 63, де кожен R^A та R^B являють собою метил.

Варіант реалізації 65: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 57, де один з R^A та R^B являє собою гідроген та інший R^A та R^B являє собою C1-C6 галогеналкіл.

Варіант реалізації 66: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 57, де кожен R^A та R^B являє собою C1-C6 галогеналкіл.

30 Варіант реалізації 67: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 57, де один з R^A та R^B являє собою C1-C6 алкіл та інший з одного R^A та R^B являє собою C1-C6 галогеналкіл.

Варіант реалізації 68: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47, де один R^4 являє собою $-C(=O)NR^C R^D$.

35 Варіант реалізації 69: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 68, де кожен R^C та R^D являють собою гідроген.

Варіант реалізації 70: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 68, де один з R^C та R^D являє собою гідроген та інший R^C та R^D являє собою C1-C6 алкіл.

Варіант реалізації 71: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 68, де один з R^C та R^D являє собою гідроген та інший R^C та R^D являє собою метил.

40 Варіант реалізації 72: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 68, де кожен R^C та R^D являє собою C1-C6 алкіл.

Варіант реалізації 73: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 68, де кожен R^C та R^D являють собою метил.

45 Варіант реалізації 74: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 68, де один з R^C та R^D являє собою гідроген та інший R^C та R^D являє собою C1-C6 галогеналкіл.

Варіант реалізації 75: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 68, де кожен R^C та R^D являють собою C1-C6 галогеналкіл.

Варіант реалізації 76: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 68, де один з R^C та R^D являє собою C1-C6 алкіл та інший R^C та R^D являє собою C1-C6 галогеналкіл.

50 Варіант реалізації 77: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47, де один R^4 являє собою $-SO_2(NR^E R^F)$.

Варіант реалізації 78: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 77, де кожен R^E та R^F являє собою гідроген.

55 Варіант реалізації 79: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 77, де один з R^E та R^F являє собою гідроген та інший R^E та R^F являє собою C1-C6 алкіл.

Варіант реалізації 80: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47, 77 та 79, де один з R^E та R^F являє собою гідроген та інший R^E та R^F являє собою метил.

Варіант реалізації 81: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 77, де кожен R^E та R^F являє собою C1-C6 алкіл.

60 Варіант реалізації 82: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 77, де кожен R^E та

R^F являє собою метил.

Варіант реалізації 83: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 77, де один з R^E та R^F являє собою гідроген та інший R^E та R^F являє собою C1-C6 галогеналкіл.

Варіант реалізації 84: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 77, де кожен R^E та R^F являє собою C1-C6 галогеналкіл.

Варіант реалізації 85: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 77, де один з R^E та R^F являє собою C1-C6 алкіл та інший R^E та R^F являє собою C1-C6 галогеналкіл.

Варіант реалізації 86: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47, де R^4 являє собою -SO₂(C1-C6 алкіл).

Варіант реалізації 87: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 86, де R^4 являє собою -SO₂Me.

Варіант реалізації 88: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 86, де R^4 являє собою -SO₂Et.

Варіант реалізації 89: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47, де R^4 являє собою -S(=O)(=NH)(C1-C6 алкіл).

Варіант реалізації 90: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 89, де R^4 являє собою -S(=O)(=NH)Me.

Варіант реалізації 91: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47, де R^4 являє собою -C(=O)(C1-C6 алкіл).

Варіант реалізації 92: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 91, де R^4 являє собою -C(=O)Me.

Варіант реалізації 93: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47, де R^4 являє собою -CO₂(C1-C6 алкіл).

Варіант реалізації 94: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 93, де R^4 являє собою -CO₂Me.

Варіант реалізації 95: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47, де R^4 являє собою феніл, необов'язково заміщений 1-2 незалежно вибраними R^G .

Варіант реалізації 96: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47, де R^4 являє собою 5-6-членний гетероарил, необов'язково заміщений 1-2 незалежно вибраними R^G .

Варіант реалізації 97: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47, де R^4 являє собою 3-6-членний гетероцикліл, необов'язково заміщений 1 або 2 незалежно вибраними R^G .

Варіант реалізації 98: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 97, де R^4 являє собою 3-6 членний гетероцикліл, заміщений 1 або 2 незалежно вибраними R^G .

Варіант реалізації 99: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 97-98, де один R^4 являє собою 3-6-членний гетероцикліл, заміщений 1 R^G .

Варіант реалізації 100: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 97-98, де один R^4 являє собою 3-6-членний гетероцикліл, заміщений 2 незалежно вибраними R^G .

Варіант реалізації 101: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47, де один R^4 являє собою 3-6-членний циклоалкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 незалежно вибраними R^G .

Варіант реалізації 102: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 97-101, де один R^G являє собою флуор.

Варіант реалізації 103: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 97-101, де один R^G являє собою гідроксил.

Варіант реалізації 104: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 97-101, де один R^G являє собою ціано.

Варіант реалізації 105: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 97-101, де один R^G являє собою C1-C6 алкіл.

Варіант реалізації 106: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 97-101, де один R^G являє собою метил.

Варіант реалізації 107: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 97-101, де один R^G являє собою C1-C6 алкокси.

Варіант реалізації 108: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 97-101, де один R^G являє собою метокси.

Варіант реалізації 109: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 97-101, де один R^G являє собою -CO₂H.

Варіант реалізації 110: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 97-101, де один R^G являє собою -NR^{A1}R^{B1}.

Варіант реалізації 111: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47, 97-101 та 110, де кожен R^{A1} та R^{B1} являє собою гідроген.

Варіант реалізації 112: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47, 97-101 та 110, де

один з R^{A1} та R^{B1} являє собою гідроген та інший R^{A1} та R^{B1} являє собою C1-C6 алкіл.

Варіант реалізації 113: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47, 97-101 та 110, де один з R^{A1} та R^{B1} являє собою гідроген та інший R^{A1} та R^{B1} являє собою метил.

Варіант реалізації 114: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47, 97-101 та 110, де 5 кожен R^{A1} та R^{B1} являє собою C1-C6 алкіл.

Варіант реалізації 115: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47, 97-101 та 110, де кожен R^{A1} та R^{B1} являє собою метил.

Варіант реалізації 116: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47, 97-101 та 110, де один з R^{A1} та R^{B1} являє собою гідроген та інший R^{A1} та R^{B1} являє собою C1-C6 галогеналкіл.

Варіант реалізації 117: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47, 97-101 та 110, де 10 кожен R^{A1} та R^{B1} являє собою C1-C6 галогеналкіл.

Варіант реалізації 118: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47, 97-101 та 110, де один з R^{A1} та R^{B1} являє собою C1-C6 алкіл та інший R^{A1} та R^{B1} являє собою C1-C6 галогеналкіл.

Варіант реалізації 119: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 97-101, де один 15 R^G являє собою $-C(=O)NR^{C1}R^{D1}$.

Варіант реалізації 120: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47, 97-101 та 119, де кожен R^{C1} та R^{D1} являє собою гідроген.

Варіант реалізації 121: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47, 97-101 та 119, де один з R^{C1} та R^{D1} являє собою гідроген та інший R^{C1} та R^{D1} являє собою C1-C6 алкіл.

Варіант реалізації 122: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47, 97-101 та 119, де 20 один з R^{C1} та R^{D1} являє собою гідроген та інший R^{C1} та R^{D1} являє собою метил.

Варіант реалізації 123: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47, 97-101 та 119, де кожен R^{C1} та R^{D1} являє собою C1-C6 алкіл.

Варіант реалізації 124: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47, 97-101 та 119, де 25 кожен R^{C1} та R^{D1} являє собою метил.

Варіант реалізації 125: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47, 97-101 та 119, де один з R^{C1} та R^{D1} являє собою гідроген та інший R^{C1} та R^{D1} являє собою C1-C6 галогеналкіл.

Варіант реалізації 126: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47, 97-101 та 119, де кожен R^{C1} та R^{D1} являє собою C1-C6 галогеналкіл.

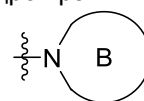
Варіант реалізації 127: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47, 97-101 та 119, де 30 один з R^{C1} та R^{D1} являє собою C1-C6 алкіл та інший R^{C1} та R^{D1} являє собою C1-C6 галогеналкіл.

Варіант реалізації 128: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 97, де R^4 являє собою незаміщений 3-6-членний гетероциклі.

Варіант реалізації 129: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 98, де R^4 являє 35 собою 4-6-членний гетероциклі, необов'язково заміщений 1 або 2 необов'язково вибраними R^G .

Варіант реалізації 130: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 129, де R^4 являє собою азетидинілпіролідиніл, піперидиніл, морфолініл або тетрагідропіраніл.

Варіант реалізації 131: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-47 та 129-130, де R^4 40 являє собою 1-азетидиніл, 1-піролідиніл, 1-піперидиніл, 1-морфолініл або 4-тетрагідропіраніл.



Варіант реалізації 132: сполука за варіантом реалізації 129, де R^4 являє собою ; де Кільце В являє собою азетидиніл, піролідиніл або піперидиніл, кожен з яких необов'язково заміщений 1-2 R^G , незалежно вибраними із флуору, гідроксилу, ціано, $-CONH_2$ або $-CO_2H$.

Варіант реалізації 133: сполука за варіантом реалізації 132, де Кільце В являє собою 45 азетидиніл.

Варіант реалізації 134: сполука за варіантом реалізації 132, де Кільце В являє собою піролідиніл.

Варіант реалізації 135: сполука за варіантом реалізації 132, де Кільце В являє собою піперидиніл.

Варіант реалізації 136: сполука за варіантом реалізації 132, де кільце В є незаміщеним. 50

Варіант реалізації 137: сполука за варіантом реалізації 132, де Кільце В заміщено 1 R^G .

Варіант реалізації 138: сполука за варіантом реалізації 137, де R^G являє собою флуор.

Варіант реалізації 139: сполука за варіантом реалізації 137, де R^G являє собою гідроксил.

Варіант реалізації 140: сполука за варіантом реалізації 137, де R^G являє собою ціано.

Варіант реалізації 141: сполука за варіантом реалізації 137, де R^G являє собою $-CONH_2$. 55

Варіант реалізації 142: сполука за варіантом реалізації 137, де R^G являє собою $-CO_2H$.

Варіант реалізації 143: сполука за варіантом реалізації 132, де кільце В заміщено 2 незалежно вибраними R^G .

Варіант реалізації 144: сполука за варіантом реалізації 143, де один R^G являє собою флуор.

Варіант реалізації 145: сполука за варіантом реалізації 143, де один R^G являє собою гідроксил.

Варіант реалізації 146: сполука за варіантом реалізації 143, де один R^G являє собою ціано.

5 Варіант реалізації 147: сполука за варіантом реалізації 143, де один R^G являє собою – CONH₂.

Варіант реалізації 148: сполука за варіантом реалізації 143, де один R^G являє собою –CO₂H.

Варіант реалізації 149: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 132-148, де кожен R^G зв'язаний із положенням кільця В, дистальним до азоту.

10 Варіант реалізації 150: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-149, де Z являє собою О.

Варіант реалізації 151: сполука за будь-яким із варіантів реалізації 1-149, де Z являє собою NR^x.

15 Варіант реалізації 152: сполука за варіантом реалізації 1, де сполука формули (I) або його фармацевтично прийнятна сіль вибрано зі сполук в Таблиці А, Таблиці В або Таблиці С, або фармацевтично прийнятної солі будь-якого з перерахованих вище сполук.

Варіант реалізації 153: Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з варіантів реалізації 1-152 або її фармацевтично прийнятну сіль та одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин.

20 Варіант реалізації 154: Спосіб лікування онкологічного захворювання у суб'єкта, що потребує цього, при цьому спосіб включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з варіантів реалізації 1-152 або її фармацевтично прийнятної солі, або фармацевтичної композиції варіанта реалізації 153.

25 Варіант реалізації 155: Спосіб лікування онкологічного захворювання у суб'єкта, що потребує цього, включає (а) визначення того, що онкологічне захворювання пов'язане з порушенням регуляції гена PIK3CA, білка PI3Kα або експресії, або активності, або рівня будь-якого з них; і (b) введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із варіантів реалізації 1-152 або його фармацевтично прийнятної солі, або фармацевтичної композиції за варіантом реалізації 153.

30 Варіант реалізації 156: Спосіб лікування PI3Kα-асоційованого онкологічного захворювання у суб'єкта, що включає введення суб'єкту, у якого виявлено або діагностовано PI3Kα-асоційоване онкологічне захворювання, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з варіантів реалізації 1-152 або її фармацевтично прийнятної солі або фармацевтичної композиції за варіантом реалізації 153.

35 Варіант реалізації 157: Спосіб лікування PI3Kα-асоційованого онкологічного захворювання у суб'єкта, що включає:

(а) визначення того, що онкологічне захворювання у суб'єкта є PI3Kα-асоційованим онкологічним захворюванням; та

40 (b) введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із варіантів реалізації 1-152 або його фармацевтично прийнятної солі, або фармацевтичної композиції за варіантом реалізації 153.

45 Варіант реалізації 158: Спосіб лікування суб'єкта, при цьому спосіб включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким варіантом реалізації 1-152 або її фармацевтично прийнятної солі, або фармацевтичної композиції за варіантом реалізації 153 суб'єкту, що має клінічний запис, який вказує на те, що у суб'єкта спостерігається порушення регуляції гена PIK3CA, експресії білка або білка PI3Kα, активності або рівня будь-якого з них.

50 Варіант реалізації 159: Спосіб за будь-яким з варіантів реалізації 155 і 157, при цьому стадія визначення того, що онкологічне захворювання у суб'єкта є PI3Kα-асоційованим онкологічним захворюванням, включає проведення аналізу для виявлення порушення регуляції гена PIK3CA, білка PI3Kα або експресії або активності або рівня будь-якого з них у зразку від суб'єкта.

Варіант реалізації 160: Спосіб за варіантом реалізації 159, що додатково включає отримання зразка від суб'єкта.

Варіант реалізації 161: Спосіб за варіантом реалізації 160, при цьому зразок є зразком біопсії.

55 Варіант реалізації 162: Спосіб за будь-яким з варіантів реалізації 159-161, при цьому аналіз вибраний із групи, що складається з секвенування, імуногістохімії, імуноферментного аналізу та флуоресцентної гібридизації in situ (FISH).

Варіант реалізації 163: Спосіб за варіантом реалізації 162, при цьому FISH є аналіз FISH поділу на частини.

60 Варіант реалізації 164: Спосіб за варіантом реалізації 162, при цьому секвенування є

піросеквенування або секвенування наступного покоління.

Варіант реалізації 165: Спосіб за будь-яким з варіантів реалізації 155, 158 і 159, при цьому порушення регуляції гена PIK3CA, білка PI3Kα або експресії, активності або рівня будь-якого з них є однією або більше точкових мутацій в гені PIK3CA.

5 Варіант реалізації 166: Спосіб за варіантом реалізації 165, при цьому одна або більше точкових мутацій в гені PIK3CA призводить до трансляції білка PI3Kα, що має одну або більше заміни амінокислот в одному або більше з наступних амінокислотних положень, приклади яких представлені в Таблиці 1.

10 Варіант реалізації 167: Спосіб за варіантом реалізації 166, при цьому одна або більше точкових мутацій в гені PIK3CA вибрані з мутацій, представлених у Таблиці 2.

Варіант реалізації 168: Спосіб за варіантом реалізації 166, одна або більше точкових мутацій в гені PIK3CA включають заміну в амінокислотному положенні 1047 білка PI3Kα людини.

15 Варіант реалізації 169: Спосіб за варіантом реалізації 168, при цьому заміна являє собою H1047R.

Варіант реалізації 170: Спосіб за будь-яким з варіантів реалізації 156, 157 і 159-169, при цьому PI3Kα-асоційоване онкологічне захворювання вибрано з групи, що складається з онкологічного захворювання молочної залози, онкологічного захворювання легень, онкологічного захворювання ендометрію, плоскоклітинного захворювання яєчників, колоректального онкологічного захворювання, аденокарциноми стравоходу, онкологічного захворювання сечового міхура, онкологічного захворювання голови та шиї, онкологічного захворювання щитовидної залози, гліоми та онкологічного захворювання шийки матки.

20 Варіант реалізації 171: Спосіб за будь-яким із варіантів реалізації 156, 157 і 159-170, при цьому PI3Kα-асоційоване онкологічне захворювання являє собою онкологічне захворювання молочної залози, колоректальне онкологічне захворювання, онкологічне захворювання легень або онкологічне захворювання ендометрія.

Варіант реалізації 172: Спосіб за будь-яким з варіантів реалізації 154-171, що додатково включає введення суб'єкту додаткової терапії або терапевтичного агента.

30 Варіант реалізації 173: Спосіб за варіантом реалізації 172, при цьому додаткова терапія або терапевтичний агент вибраний з променевої терапії, цитотоксичних хіміотерапевтичних засобів, кіназної терапії, модуляторів апоптозу, інгібіторів сигнальної трансдукції, імунотаргетної терапії та терапії, направленої на ангіогенез.

Варіант реалізації 174: Спосіб за варіантом реалізації 173, при цьому додатковий терапевтичний агент вибраний з одного або більше терапевтичних засобів, націлених на кіназу.

35 Варіант реалізації 175: Спосіб за варіантом реалізації 174, при цьому додатковий терапевтичний агент являє собою інгібітор тирозинкінази.

Варіант реалізації 176: Спосіб за варіантом реалізації 174, при цьому додатковий терапевтичний агент є інгібітором mTOR.

40 Варіант реалізації 177: Спосіб за варіантом реалізації 173, при цьому додатковий терапевтичний агент вибраний з фулвестранту, капецитабіну, трастузумабу, адо-трастузумабу, емтанзину, пертузумабу, паклітакселу, наб-паклітакселу, ензалутаміду, олапарибу, пегільованого ліпосомального доксорубіцину (PLD), траметинібу, рибоциклібу, палбоциклібу, бупарлісібу, AEB071, еверолімусу, ексеместану, цисплатину, летрозолу, AMG 479, LSZ102, LEE011, цетуксимабу, AUY922, BGJ398, MEK162, LJM716, LGH447, іматинібу, гемцитабіну, LGX818, амценестранту та їх комбінації.

45 Варіант реалізації 178: Спосіб за варіантом реалізації 173, при цьому додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, що складається з агоніста рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1), інгібітору натрій-глюкозного транспортного білка 2 (SGLT-2), інгібітору дипептидила пептидази 4 (DPP-4), метформіну та їх комбінації.

50 Варіант реалізації 179: Спосіб за будь-яким з варіантів реалізації 172-178, при цьому сполука за будь-яким з варіантів реалізації 1-152 або її фармацевтично прийнятна сіль, або фармацевтична композиція за варіантом реалізації 153, і додатковий терапевтичний агент вводяться одночасно як окремі варіанти реалізації дозувань.

55 Варіант реалізації 180: Спосіб за будь-яким з варіантів реалізації 172-178, при цьому сполука за будь-яким з варіантів реалізації 1-152 або її фармацевтично прийнятна сіль, або фармацевтична композиція за варіантом реалізації 153, і додатковий терапевтичний агент вводяться у вигляді окремих дозувань послідовно у будь-якому порядку.

60 Варіант реалізації 181: Спосіб модуляції PI3Kα в клітині ссавця, при цьому спосіб включає приведення клітини ссавця в контакт з ефективною кількістю сполуки за будь-яким варіантом реалізації 1-152 або її фармацевтично прийнятною сіллю.

Варіант реалізації 182: Спосіб за варіантом реалізації 181, при цьому приведення в контакт відбувається *in vivo*.

Варіант реалізації 183: Спосіб за варіантом реалізації 181, при цьому приведення в контакт відбувається *in vivo*.

5 Варіант реалізації 184: Спосіб за будь-яким з варіантів реалізації 181-183, при цьому клітина ссавця є клітиною онкологічного захворювання ссавця.

Варіант реалізації 185: Спосіб за варіантом реалізації 184, при цьому клітина онкологічного захворювання ссавця являє собою PI3Kα-асоційовану клітину онкологічного захворювання ссавця.

10 Варіант реалізації 186: Спосіб за будь-яким варіантом реалізації 181-185, при цьому в клітині спостерігається порушення регуляції гена PIK3CA, білка PI3Kα або експресії, активності або рівня будь-якого з них.

Варіант реалізації 187: Спосіб за варіантом реалізації 186, при цьому порушення регуляції гена PIK3CA, білка PI3Kα або експресії, активності або рівня будь-якого з них є однією або

15 більше точкових мутацій в гені PIK3CA. Варіант реалізації 188: Спосіб за варіантом реалізації 187, при цьому одна або більше точкових мутацій в гені PIK3CA призводить до трансляції білка PI3Kα, що має одну або більше замін амінокислот в одному або більше з наступних амінокислотних положень, приклади яких представлені в Таблиці 1.

20 Варіант реалізації 189: Спосіб за варіантом реалізації 188, при цьому одна або більше точкових мутацій в гені PIK3CA вибрані з мутацій, представлених у Таблиці 2.

Варіант реалізації 190: Спосіб за варіантом реалізації 189, одна або більше точкових мутацій в гені PIK3CA включають заміну в амінокислотному положенні 1047 білка PI3Kα людини.

25 Варіант реалізації 191: Спосіб за варіантом реалізації 190, при цьому заміна являє собою H1047R.

ПРИКЛАДИ

Отримання сполуки

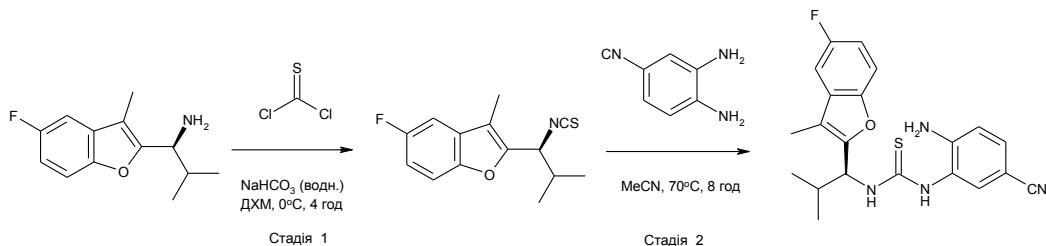
30 Сполуки, розкриті в цьому документі, можуть бути отримані різними способами, використовуючи комерційно доступні вихідні матеріали, сполуки відомі в літературі або з проміжних продуктів, що легко отримуються, використовуючи стандартні синтетичні методи і процедури відомі фахівцям у цій галузі техніки або представлені як приклади в цьому документі. Синтез сполук, розкритих у цьому документі, може бути досягнутий, в цілому, за схемами, представленими в цьому документі, з модифікацією конкретних бажаних замісників.

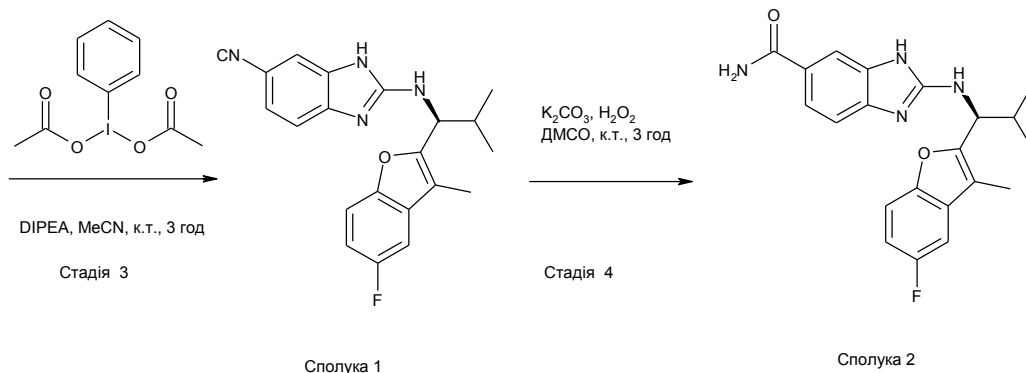
35 Стандартні синтетичні методи та процедури отримання органічних молекул, перетворень та маніпуляцій з функціональними групами можна отримати з відповідної наукової літератури або зі стандартних підручників у цій галузі техніки. Хоча це не обмежується одним або більше джерелами, класичні тексти, такі як R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; i Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999, є корисними та визнаними довідниками з органічного синтезу, відомі фахівцям у цій галузі техніки. Наступні описи методів синтезу призначені для ілюстрації і не для обмеження загальних

45 процедур отримання сполук цього винаходу. Синтетичні методи, розкриті у цьому документі, допускають використання широкого спектра функціональних груп; отже, можна використовувати різні заміщені вихідні матеріали. Способи зазвичай забезпечують бажану кінцеву сполуку в кінці або ближче до кінця всього способу, хоча в деяких випадках може бути бажано додатково перетворити сполуку на її фармацевтично

50 прийнятну сіль.

Приклад 1: Синтез сполук 1 і 2





Стадія 1

До суміші (S)-1-(5-флуоро-3-метилбензофуран-2-іл)-2-метилпропан-1-аміну (1,0 г, 4,52 ммоль) та NaHCO_3 (нас., водн., 4 мл) до ДХМ (10 мл) додавали тіофосген (1,04 г, 9,05 ммоль) за 0 °С. Реакційну суміш перемішували за 0 °С протягом 4 годин. Після завершення отриману суміш розбавляли водою (40 мл) та екстрагували ДХМ (40 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином натрію хлориду (50 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з отриманням (S)-5-флуоро-2-(1-ізотіоціанат-2-метилпропіл)-3-метилбензофурану (1,1 г, 93 %) у вигляді жовтого масла, яке використовували на наступній стадії без подальшого очищення. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,62 (дд, $J=9,0, 4,1$ Гц, 1H), 7,45 (дд, $J=8,7, 2,6$ Гц, 1H), 7,21 – 7,15 (м, 1H), 5,24 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 2,38 – 2,29 (м, 1H), 2,23 (с, 3H), 1,10 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 0,86 (д, $J=6,7$ Гц, 3H).

Стадія 2

Суміш (S)-5-флуоро-2-(1-ізотіоціанат-2-метилпропіл)-3-метилбензофурану (200 мг, 0,76 ммоль) та 3,4-діамінобензонітрилу (112 мг, 0,84 ммоль) у MeCN (5 мл) перемішували за 70 °С протягом 8 год. Після охолодження до кімнатної температури отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали флеш-хроматографією (ДХМ/MeOH від 1 до 5 %) з одержанням (S)-1-(2-аміно-5-ціанофеніл)-3-(1-(5-флуоро-3-метилбензофуран-2-іл)-2-метилпропіл)тіосечовини (260 мг, 86 %) у вигляді жовтої твердої речовини. МС (ЕС): маса розрах. для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{OS}$, 396,14, m/z знайдено 397,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

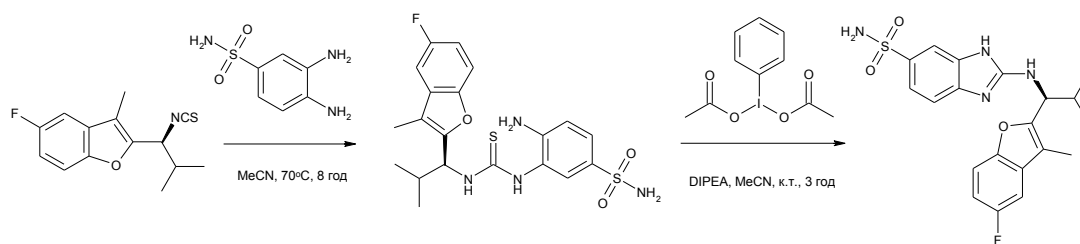
Стадія 3

Розчин (S)-1-(2-аміно-5-ціанофеніл)-3-(1-(5-флуоро-3-метилбензофуран-2-іл)-2-метилпропіл)тіосечовини (260 мг, 0,66 ммоль), феніл- λ^3 -йодоанділдїацетату (318,8 мг, 0,99 ммоль) і DIPEA (425,7 мг, 3,3 ммоль) в MeCN (5 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 3 годин. Після завершення отриману суміш розбавляли водою (30 мл) та екстрагували ДХМ (30 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином натрію хлориду (40 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску і залишок очищали флеш-хроматографією (ДХМ/MeOH від 1 до 5 %) з отриманням (S)-2-((1-(5-флуоро-3-метилбензофуран-2-іл)-2-метилпропіл)аміно)-1H-бензо[d]імідазол-6-карбонітрилу (1, 144 мг, 58,9 %) у вигляді помаранчевої твердої речовини. МС (ЕС): маса розрах. для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}$, 362,15, m/z знайдено 363,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,87 (д, $J=37,8$ Гц, 1H), 7,76 (м, 1H), 7,59 – 7,42 (м, 2H), 7,39 – 7,19 (м, 3H), 7,08 (м, 1H), 4,94 (кв, $J=8,9$ Гц, 1H), 2,35 – 2,28 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 1,07 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 0,84 (д, $J=6,7$ Гц, 3H).

Стадія 4

До розчину (S)-2-((1-(5-флуоро-3-метилбензофуран-2-іл)-2-метилпропіл)аміно)-1H-бензо[d]імідазол-6-карбонітрилу (50 мг, 0,14 ммоль), K_2CO_3 (38,6 мг, 0,28 ммоль) і H_2O_2 (0,2 мл, 30 % (водн.)) у DMSO (2 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 3 годин. Отриману суміш розбавляли водою (10 мл), екстрагували ДХМ (10 мл x 3) і об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином натрію хлориду (30 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску і залишок очищали флеш-хроматографією (ДХМ/MeOH від 1 до 8 %) з отриманням (S)-2-((1-(5-флуоро-3-метилбензофуран-2-іл)-2-метилпропіл)аміно)-1H-бензо[d]імідазол-6-карбонітрилу (2, 30 мг, 56 %) у вигляді помаранчевої твердої речовини. МС (ЕС): маса розрах. для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_2$, 380,16, m/z знайдено 381,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,62 (с, 1H), 7,68 (д, $J=13,1$ Гц, 2H), 7,51 – 7,33 (м, 4H), 7,14 – 6,97 (м, 3H), 4,93 (кв, $J=8,7$ Гц, 1H), 2,34 – 2,31 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 1,08 (д, $J=6,5$ Гц, 3H), 0,84 (д, $J=6,7$ Гц, 3H).

Приклад 2: Синтез сполуки 3



Сполука 3

5 Стадія 1

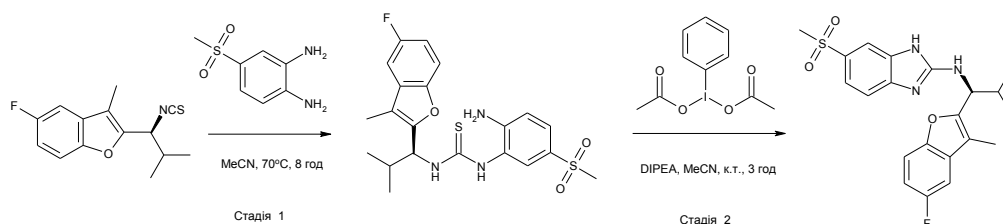
До суміші (S)-5-флуоро-2-(1-ізоціанат-2-метилпропіл)-3-метилбензофурану (200 мг, 0,76 ммоль) та 3,4-діамінобензолсульфонамід (157 мг, 0,84 ммоль) MeCN (5 мл) перемішували за 70 °C протягом 8 год. Після завершення отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали флеш-хроматографією (ДХМ/MeOH від 1 до 5 %) з одержанням (S)-4-аміно-3-(3-(1-(5-флуоро-3-метилбензофуран-2-іл)-2-метилпропіл)тіуреїдо)бензолсульфонамід (270 мг, 79 %) у вигляді білої твердої речовини. МС (ЕС): маса розрах. для $C_{20}H_{23}FN_4O_3S_2$, 450,12, m/z знайдено 451,0 $[M+H]^+$.

Стадія 2

Розчин

(S)-4-аміно-3-(3-(1-(5-флуоро-3-метилбензофуран-2-іл)-2-метилпропіл)тіуреїдо)бензолсульфонамід (170 мг, 0,38 ммоль), феніл-λ³йодоандіілдіацетату (183,5 мг, 0,57 ммоль) і DIPEA (245 мг, 1,9 ммоль) в MeCN (3 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 3 годин. Після завершення отриману суміш розбавляли водою (30 мл) та екстрагували ДХМ (30 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином натрію хлориду (40 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали флеш-хроматографією (ДХМ/MeOH від 1 до 5 %) з одержанням (S)-2-((1-(5-флуоро-3-метилбензофуран-2-іл)-2-метилпропіл)аміно)-1H-бензо[d]імідазол-6-сульфаніламід (3,50 мг, 32 %) у вигляді жовтої твердої речовини. МС (ЕС): маса розрах. для $C_{20}H_{21}FN_4O_3S$, 416,13, m/z знайдено 417,2 $[M+H]^+$. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,77 (д, J=21,0 Гц, 1H), 7,68 – 7,59 (м, 1H), 7,58 – 7,48 (м, 2H), 7,41 – 7,32 (м, 2H), 7,22 – 7,19 (м, 1H), 7,10 – 7,03 (м, 3H), 4,93 (кв, J=9,1 Гц, 1H), 2,34 – 2,30 (м, 1H), 2,28 (д, J=4,9 Гц, 3H), 1,10 – 1,07 (м, 3H), 0,84 (д, J=6,7 Гц, 3H).

Приклад 3: Синтез сполуки 4



Сполука 4

30 Стадія 1

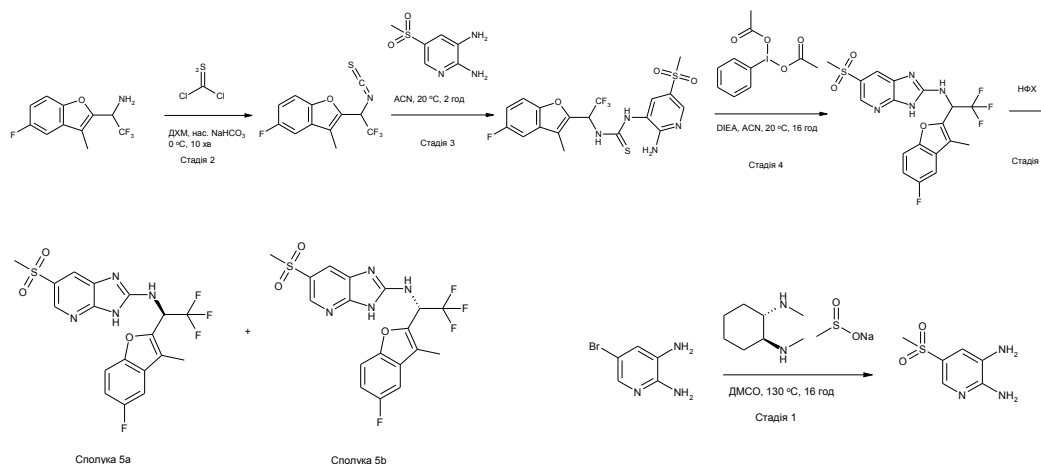
Суміш (S)-5-флуоро-2-(1-ізоціанат-2-метилпропіл)-3-метилбензофурану (220 мг, 0,84 ммоль) і 4-(метилсульфоніл)бензол-1,2-діаміну (171,9 мг, 0,92 ммоль) MeCN (5 мл) перемішували за 70 °C протягом 8 год. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску і залишок очищали флеш-хроматографією (ДХМ/MeOH від 1 до 5 %) з отриманням (S)-1-(2-аміно-5-(метилсульфоніл)феніл)-3-(1-(5-флуоро-3-метилбензофуран-2-іл)-2-метилпропіл)тіосечовини (240 мг, 64 %) у вигляді білої твердої речовини. МС (ЕС): маса розрах. для $C_{21}H_{24}FN_3O_3S_2$, 449,12, m/z знайдено 450,1 $[M+H]^+$.

Стадія 2

Розчин (S)-1-(2-аміно-5-(метилсульфоніл)феніл)-3-(1-(5-флуоро-3-метилбензофуран-2-іл)-2-метилпропіл)тіосечовини (120 мг, 0,27 ммоль), феніл-λ³йодоандіілдіацетату (128,8 мг, 0,4 ммоль) і DIPEA (172,9 мг, 1,34 ммоль) в MeCN (3 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 3 годин. Отриману суміш розбавляли водою (20 мл) та екстрагували ДХМ (20 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином натрію хлориду (30 мл),

сушили над безводним Na_2SO_4 . Після фільтрування фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали флеш-хроматографією (ДХМ/МеОН від 1 до 5 %) з одержанням (S)-N-(1-(5-фтор-3-метилбензофуран-2-іл)-2-метилпропіл)-6-(метилсульфоніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-аміну (4,60 мг, 54 %) у вигляді жовтої твердої речовини. МС (ЕС): маса розрах. для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$, 415,14, m/z знайдено 416,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,95 – 10,81 (м, 1H), 7,85 – 7,58 (м, 2H), 7,50 (м, 1H), 7,46 – 7,23 (м, 3H), 7,08 (м, 1H), 5,01 – 4,88 (м, 1H), 3,09 (д, J=5,4 Гц, 3H), 2,36 – 2,31 (м, 1H), 2,28 (д, J=4,6 Гц, 3H), 1,13 – 1,03 (м, 3H), 0,85 (д, J=6,6 Гц, 3H).

Приклад 3: Синтез сполук 5a і 5b



Стадія 1

До розчину 5-бромопіридин-2,3-діаміну (1,6 г, 8,38 ммоль) в ДМСО (20 мл) додавали (1S, 2S)-1-N, 2-N-диметилциклогексан-1,2-діамін (596 мг, 4,19 ммоль), метансульфінат натрію (1,71 г, 16,7 ммоль), бензолний комплекс трифлуорометансульфонату міді(I) (2 г), реакційну суміш перемішували за 130 °C протягом 13 годин. Реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували ЕА. Органічний шар сушили та концентрували, одержуючи неочищений продукт, який очищали колонковою хроматографією на силікагелі (ЕА) з одержанням 5-(метилсульфоніл)піридин-2,3-діаміну (200 мг, 13 %). МС (ЕС): маса розрах. для $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 187,04, m/z знайдено 188,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 2

До розчину 2,2,2-трифлуоро-1-(5-флуоро-3-метилбензофуран-2-іл)етан-1-аміну (260 мг, 1,05 ммоль) в ДХМ і насич. NaHCO_3 додавали тиофосген (240 мг, 2,1 ммоль) за 0 °C. Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин, ДХМ збирали і сушили, отримуючи неочищений продукт, який очищали колонковою хроматографією на силікагелі (ПЕ) з отриманням 5-флуоро-3-метил-2-(2,2,2-трифлуоро-1-ізотіоціанатетил)бензофурану (200 мг, 69 %) у вигляді масла.

Стадія 3

До розчину 5-флуоро-3-метил-2-(2,2,2-трифлуоро-1-ізотіоціанатетил)бензофурану (200 мг, 0,69 ммоль) в АСН (5 мл) додавали 5-(метилсульфоніл)піридин-2,3-діамін (200 мг, 1,06 ммоль) суміш перемішували протягом 3 годин за 20 °C. Розчинник видаляли, отримуючи неочищений продукт, який очищали на колонці з силікагелем (ПЕ:ЕА=1:1) з отриманням 1-(2-аміно-5-(метилсульфоніл)піридин-3-іл)-3-(2,2,2-трифлуоро-1-(5-флуоро-3-метилбензофуран-2-іл)етил)тіосечовини (100 мг, 30 %). МС (ЕС): маса розрах. для $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$, 476,06, m/z знайдено 477,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 4

До розчину 1-(2-аміно-5-(метилсульфоніл)піридин-3-іл)-3-(2,2,2-трифлуоро-1-(5-флуоро-3-метилбензофуран-2-іл)етил)тіосечовини (100 мг, 0,20 ммоль) в АСН (5 мл) додавали DIEA (200 мг, 1,55 ммоль) і феніл-І3-йодоандіілдіацетат (674 мг, 2,1 ммоль), реакційну суміш перемішували протягом 16 годин за 20 °C. Суміш концентрували з одержанням неочищеного продукту, який очищали преп-ВЕРХ з одержанням 6-(метилсульфоніл)-N-(2,2,2-трифлуоро-1-(5-флуоро-3-метилбензофуран-2-іл)етил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-аміну (25 мг, 26 %). МС (ЕС): маса розрах. для $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 442,07, m/z знайдено 443,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Умови ВЕРХ:

Колонка: WELCH Xtimate C18 21,2*250 мм 10 мкм

Умови: А вода (0,1 % МК) В (Ацетонітрил);

45-75 % В через 9 хвилин, утримувати на рівні 100 % В протягом 1 хвилини, повернутись до 45 % В через 1,5 хвилини, зупинитися на 15 хвилині.

Швидкість потоку: 25 мл/хв

Виявлення: 214

5 Стадія 5

25 мг 6-(метилсульфоніл)-N-(2,2,2-трифлуоро-1-(5-флуоро-3-метилбензофуран-2-іл)етил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-аміну піддавали НФХ з отриманням (R)-6-(метилсульфоніл)-N-(2,2,2-трифлуоро-1-(5-флуоро-3-метилбензофуран-2-іл)етил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-аміну (5а, 7,1 мг) і (S)-6-(метилсульфоніл)-N-(2,2,2-трифлуоро-1-(5-флуоро-3-метилбензофуран-2-іл)етил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-аміну (5b, 6,5 мг).

Умови поділу:

Апарат: SFC 150

Колонка: Daicel CHIRALCEL IF, 250 мм x 30 мм внутрішній діаметр, 10 мкм

Рухомо фаза: CO₂/MeOH [0,2 % NH₃(7М Розчин в MeOH)]= 75/25

15 Швидкість потоку: 80 г/хв

Довжина хвилі: УФ 214 нм;

Температура: 35 °С

Сполука 5а

МС (ЕС): маса розрах. для C₁₈H₁₄F₄N₄O₃S, 442,07, m/z знайдено 443,1 [M+H]⁺.

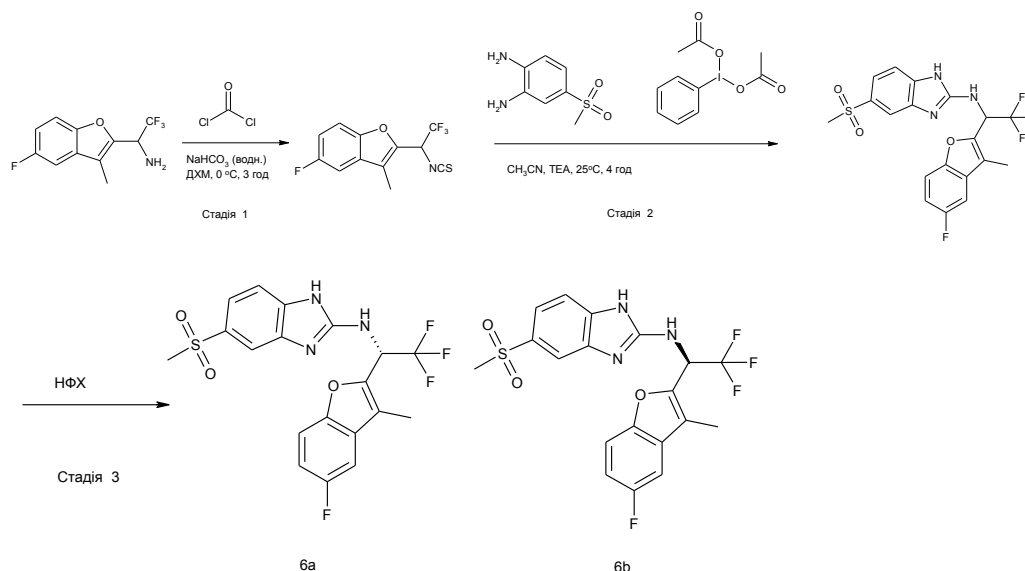
20 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,60 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,50 (дд, J=8,0, 4,0 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=8,0, 4,0 Гц, 1H), 7,14 (тд, J=8,0, 4,0 Гц, 1H), 6,35 – 6,29 (м, 1 H), 3,18 (с, 3 H), 2,40 (с, 3 H).

Сполука 5b

МС (ЕС): маса розрах. для C₁₈H₁₄F₄N₄O₃S, 442,07, m/z знайдено 443,1 [M+H]⁺.

25 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,60 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,50 (дд, J=8,0, 4,0 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=8,0, 4,0 Гц, 1H), 6,99 (тд, J=8,0, 4,0 Гц, 1H), 6,23 – 6,17(м, 1 H), 3,03 (с, 3 H), 2,28 (с, 3 H).

Приклад 4: Синтез сполук 6а і 6b



Стадія 1

До розчину 2,2,2-трифлуоро-1-(5-флуоро-3-метил-1-бензофуран-2-іл)етанаміну (250 мг, 1,01 ммоль) в ДХМ (10 мл) додавали NaHCO₃ (водн.) та хлорометанкарботіолхлорид (232 мг, 2,02 ммоль). Суміш перемішували при 25 °С протягом 3 годин, потім екстрагували ДХМ. Органічний шар промивали насиченим водним розчином натрію хлориду, сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (ЕА/ПЕ від 0~10 %) з отриманням 5-флуоро-3-метил-2-(2,2,2-трифлуоро-1-ізотіоціанатетіл)бензофурану (240 мг, 82 %) вигляді блідо-жовтого масла. МС (ЕС): маса розрах. для C₁₂H₇F₄NOS, 289,0.

Стадія 2

До розчину 5-флуоро-3-метил-2-(2,2,2-трифлуоро-1-ізотіоціанатетіл)бензофурану (240 мг, 0,83 ммоль) в ACN (10 мл) додавали 4-метансульфонілбензол-1,2-діамін (154 мг, 0,83 ммоль). Суміш перемішували за 25 °С протягом 2 годин; потім додавали TEA (419 мг, 4,15 ммоль) та ((Діацетоксид)бензол (1,1 г, 3,32 ммоль). Суміш перемішували при 25 °С протягом 2 годин і

потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (ПЕ/ЕА від 5/1 до 2/1), отримуючи 5-(метилсульфоніл)-N-(2,2,2-трифлуоро-1-(5-флуоро-3-метилбензофуран-2-іл)етил)-1H-бензо[d]імідазол-2-амін (260 мг, 71 %) у вигляді білої твердої речовини. МС (ЕС): маса розрах. для $C_{19}H_{15}F_4N_3O_3S$, 441,1, m/z знайдено 442,1 $[M+H]^+$.

5 Стадія 3

260 мг рацемату відокремлювали за допомогою НФХ, отримуючи (6a, 81,9 мг) у вигляді білої твердої речовини та (6b, 87,0 мг) у вигляді білої твердої речовини.

Умови хірального поділу:

Апарат: SFC 80

10 Колонка: Daicel CHIRALCEL зовнішній діаметр, 250 мм × 30 мм, внутрішній діаметр, 10 мкм

Рухомо фаза: $CO_2/MeOH$ [0,2 % NH_3 (7M Розчин $MeOH$)] = 80/20

Швидкість потоку: 70 г/хв

Довжина хвилі: УФ 214 нм;

Температура: 35 °C

15 Сполука 6a

МС (ЕС): маса розрах. для $C_{19}H_{15}F_4N_3O_3S$, 441,1, m/z знайдено 442,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,13 (с, 1H), 8,80 – 8,67 (м, 1H), 7,81 – 7,68 (м, 1H), 7,63 (дд, J=8,8, 4,0 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=8,8, 2,8 Гц, 2H), 7,42 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,23 (тд, J=9,2, 2,8 Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 3,12 (с, 3H), 2,34 (с, 3H).

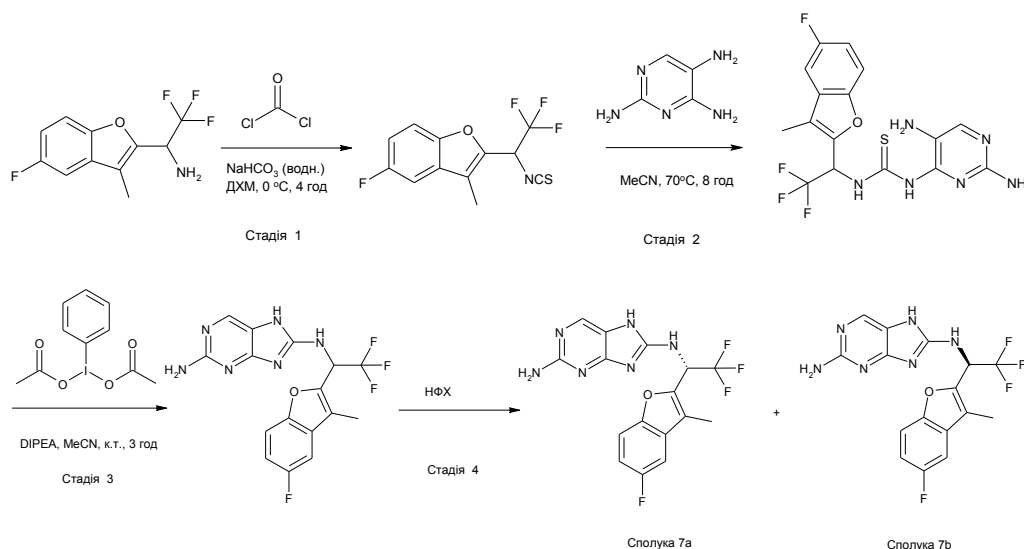
20 Сполука 6b

МС (ЕС): маса розрах. для $C_{19}H_{15}F_4N_3O_3S$, 441,1, m/z знайдено 442,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,17 (с, 0,47 H), 11,05 (с, 0,53 H), 8,74 (д, J=9,2 Гц, 0,54 H), 8,66 (д, J=9,6 Гц, 0,46 H), 7,77 (д, J=1,6 Гц, 0,54 H), 7,73 (д, J=1,2 Гц, 0,46 H), 7,68 – 7,59 (м, 1 H), 7,55 – 7,47 (м, 2 H), 7,43 (д, J=0,4 Гц, 0,60 H), 7,41 (д, J=0,8 Гц, 0,36 H), 7,30 – 7,18 (м, 1 H), 6,40 – 6,24 (м, 1 H), 3,13 (с, 1,45 H), 3,12 (с, 1,53 H), 2,35 (с, 1,41H), 2,34 (с, 1,62 H).

25

Приклад 5: Синтез сполук 7a і 7b



30

Стадія 1

До суміші 2,2,2-трифлуоро-1-(5-флуоро-3-метилбензофуран-2-іл)етан-1-аміну (320 мг, 1,3 ммоль) і $NaHCO_3$ (нас., водн., 1,2 мл) ДХМ (5 мл) додавали тіофосген (299 мг, 2,6 ммоль) за 0 °C. Реакційну суміш перемішували за 0 °C протягом 4 годин і отриману суміш розбавляли водою (40 мл) та екстрагували ДХМ (40 мл × 3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином натрію хлориду (40 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з отриманням 5-флуоро-3-метил-2-(2,2,2-трифлуоро-1-ізотіоціанатетіл)бензофурану (300 мг, 80 %) у вигляді безбарвного масла, яке використовували на наступній стадії без подальшої очищення. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,68 – 7,45 (м, 2H), 7,29 – 7,18 (м, 1H), 6,82 – 6,76 (м, 1H), 2,34 – 2,25 (м, 3H).

40

Стадія 2

Суміш 5-флуоро-3-метил-2-(2,2,2-трифлуоро-1-ізотіоціанатетіл)бензофурану (200 мг, 0,69 ммоль) та піримідин-2,4,5-тріаміну (95 мг, 0,76 ммоль) MeCN (5 мл) перемішували за 70 °C протягом 8 год. Після охолодження до кімнатної температури отриману суміш концентрували

45

при зниженому тиску. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (ДХМ/МеОН від 1 до 5 %) з отриманням 1-(2,5-діамінопіримідин-4-іл)-3-(2,2,2-трифлуоро-1-(5-флуоро-3-метилбензофуран-2-іл)етил)тіосечовини (180 мг, 63 %) у вигляді білої твердої речовини. МС (ЕС): маса розрах. для $C_{16}H_{14}F_4N_6OS$, 414,09, m/z знайдено 415,1 $[M+H]^+$.

5 Стадія 3

Розчин 1-(2,5-діамінопіримідин-4-іл)-3-(2,2,2-трифлуоро-1-(5-флуоро-3-метилбензофуран-2-іл)етил)тіосечовини (180 мг, 0,43 ммоль), фенол- λ^3 -йодоанділідіацетату (209 мг, 0,65 ммоль) і DIPEA (277 мг, 2,15 ммоль) в MeCN (5 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 3 годин. Після завершення отриману суміш розбавляли водою (30 мл) та екстрагували ДХМ (30 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином натрію хлориду (30 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (ДХМ/МеОН від 1 до 5 %) з одержанням N^8 -(2,2,2-трифлуоро-1-(5-флуоро-3-метилбензофуран-2-іл)етил)-7H-пурін-2,8-діаміну (106 мг, 65 %) у вигляді жовтої твердої речовини. МС (ЕС): маса розрах. для $C_{16}H_{12}F_4N_6O$, 380,1, m/z знайдено 381,1 $[M+H]^+$.

15 Стадія 4

Сполуку 7 (106 мг) відокремлювали за допомогою НФХ80 (Daicel CHIRALCEL OX, внутрішній діаметр 250 x 30 мм, 10 мкм 75/25 CO_2 /МеОН [0,2 % NH_3 (7М розчин МеОН)], 70 г/хв, 120 бар, 35 °C), отримуючи два енантіомери: (R)- N^8 -(2,2,2-трифлуоро-1-(5-флуоро-3-метилбензофуран-2-іл)етил)-7H-пурін-2,8-діамін (7a, 30 мг, 28 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини та (S)- N^8 -(2,2,2-трифлуоро-1-(5-флуоро-3-метилбензофуран-2-іл)етил)-7H-пурін-2,8-діамін (7b, 35,2 мг, 33 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини, відповідно.

20 Сполука 7a:

МС (ЕС): маса розрах. для $C_{16}H_{12}F_4N_6O$, 380,1, m/z знайдено 381,1 $[M+H]^+$.
 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,15 – 10,46 (м, 1H), 8,81 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,64 – 7,61 (м, 1H), 7,50 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,22 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,34 – 6,13 (м, 1H), 5,94 – 5,71 (м, 2H), 2,32 (с, 3H).

25 Сполука 7b:

МС (ЕС): маса розрах. для $C_{16}H_{12}F_4N_6O$, 380,1, m/z знайдено 381,1 $[M+H]^+$.
 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,16 – 10,47 (м, 1H), 8,82 – 8,11 (м, 1H), 8,12 – 7,82 (м, 1H), 7,64 – 7,61 (м, 1H), 7,51 – 7,49 (м, 1H), 7,25 – 7,20 (м, 1H), 6,27 (с, 1H), 5,94 – 5,74 (м, 2H), 2,32 (с, 3H).

Гомогенна флуоресценція з тимчасовою роздільною здатністю (HTRF) – pAKT-T47D

Сполуки аналізували з використанням гомогенної флуоресценції з тимчасовим розділенням (HTRF). Див. Таблицю 3.

35 Матеріали, реагенти та обладнання

Gibco RPMI 1640 Середній, без червоного фенолового; Gibco RPMI 1640 Середній; Gibco Трипсин-ЕДТА (0,5 %), без фенолового червоного; Gibco DPBS; Розчин тріпанового синього 0,4 % (Corning); Фетальна бичача сироватка преміум-класу Avantor Seradigm (FBS); Greiner 784080 – 384-лункові білі планшети, оброблені TC; pAKT (Ser473) HTRF; Інсулін людини Gibco, рекомбінантний, розчин цинку; Заморожуюче середовище для клітинних культур Gibco Recovery; Автоматичний лічильник клітин Countess II FL (ThermoFisher); Слайди Countess II (ThermoFisher); Мікроскоп; та пристрій для зчитування мікропланшетів PHERAstar FSX (BMG LABTECH, Inc.).

45 Процедура

Ідентифікатор сцинамічної клітинної лінії був T47D.1, виявлення HTRF було pAKT (S473), була присутня мутація PI3K α H1047R, щільність посіву становила 5000, момент часу становив 1 годину і використовуване середовище було RPMI+10 % FBS (без фенолового червоного) + інсулін бика 0,2 од./мл.

50 Підтримка клітинної культури:

- Щільність клітин не дозволяли досягати 100 % злиття. Клітини розділяли 1:5, коли вони досягали ~80 % злиття.

- Клітини розділяли двічі на тиждень (понеділок та п'ятниця).

- Клітини старші 18 пасажу не використовувалися (~2 місяці підтримки).

55 - Для підтримки тканинних культур чи аналізів антибіотики не використовувалися.

Для заморожування клітин:

1. Трипсинізовані клітини збирали та підраховували. Клітини осаджували при 1000 об/хв протягом 5 хвилин і відсмоктували супернатант.

60 2. Осаджені клітини обережно ресуспендували в концентрації 3e6 клітин/1 мл заморожуючого середовища (середовище заморожування Gibco). Наприклад, якщо всього

клітин було 9e6, осад клітин ресуспендували в 3 мл заморожуючого середовища.

3. Відміряли аліквоту 1 мл ресуспендованих клітин/кріопробірку. Клітини заморожували у відповідному контейнері для заморожування клітин (наприклад, Mr. Frosty або Corning CoolCell Freezing System) за -80 °C.

5 4. Клітини переносили до кріотанку з рідким азотом для тривалого зберігання.

Для розморожування клітин:

1. Клітини видаляли із резервуару з рідким азотом. Кріопробірки відтавали на водяній бані за температури 37 °C, доки не залишалися невеликі "льодові пелети". Потім їх обприскували 70 % етанолом перед переміщенням у витяжку TC/BSC.

10 2. Додавали 9 мл свіжого середовища в конічну пробірку ємністю 15 мл. Додавали 10 мл свіжого середовища у колбу, оброблену T75 TC.

3. Обережно переносили 1 мл клітин у заморожуючому середовищі з кріопробірки в конічну пробірку ємністю 15 мл, що містить середовище.

4. Центрифугували при 1000 об/хв протягом 5 хвилин для осадження клітин.

15 5. Аспіроване середовище/заморожуюче середовище.

6. Обережно ресуспендували осад клітин у 5 мл свіжого середовища та переносили в колбу T75 з 10 мл свіжого середовища. Колби поміщали в інкубатор за 37 °C, 5 % CO₂.

Протокол

1 день

20 Процедура була наступною:

1. Підготовлений ARP:

a. Відштамповано 12,5 нл від вихідної пластини 10 мм до цільової пластини Echo. Планшет негайно запечатували та заморожували за -20°C, якщо він не використовувався того ж дня.

25 b. Якщо використовувався заморожений ARP, планшет розморожували та обертали зі швидкістю 1000 об/хв x 1 хв.

2. Підготовка клітин (адгерентні клітини):

a. Аспірували середовище із клітин. Клітини промивали стерильним 1XPBS. Аспірували PBS та додали відповідну кількість трипсину.

30 b. Після того, як клітини були повністю трипсинізовані, додавали відповідне середовище для ресуспендування клітин. Клітини переносили в конічну пробірку об'ємом 15мл або 50мл.

c. Підрахунок клітин на лічильнику клітин Countess II.

3. Висівання клітин:

35 a. Готували клітини за відповідної щільності покриття. Вносили по 12 мкл розведених клітин на лунку Greiner 784080-384-лункового білого планшету, обробленого TC, з використанням Multidrop Combi в колонки 1-23. Додавали 12 мкл відповідного середовища, що не містить фенолу, тільки колонку 24.

b. Планшети поміщали в інкубатор для тканинних культур за температури 37 °C на відповідний час обробки (див. таблицю "Аналіз").

4. Підготовка лізуючого буфера HTRF

40 a. Розраховували кількість основної суміші буфера для лізису HTRF, необхідної для проведення бажаних експериментів плюс будь-який додатковий мертвий об'єм, необхідний для дозування (потрібно 4 мкл на лунку). Розводив блокуючий реагент у 4-кратному буфері, що лізує, у співвідношенні 1:25 (тобто 0,1 мл розчину блокуючого реагенту плюс 2,4 мл 4-кратного лізуючого буфера).

45 b. Додавали 4 мкл основної суміші лізуючого буфера у всі лунки із зразком або ДМСО. Центрифугували планшети протягом 1 хвилини при 1000 об/хв.

c. Планшети інкубували за кімнатної температури протягом 30 хвилин.

5. Підготовка антитіла HTRF

50 a. Розраховували кількість основної суміші антитіл HTRF, необхідне для проведення бажаних експериментів, плюс будь-який додатковий мертвий об'єм, необхідний для дозування (потрібно 4 мл на лунку). Антитіло Eu Cryptate та антитіло d2 додавали до буфера для детекції, кожне у співвідношенні 1:40 (тобто 100 мкл Eu Cryptate+100 мкл d2 Cryptate+3800 мкл буфера для детекції).

55 b. Кожну лунку, включаючи колонку тільки з середовищем 24, додавали по 4 мкл основної суміші антитіл.

c. Планшети центрифугували протягом 1 хвилини при 1000 об/хв. Накривали кришкою і створювали "камеру вологості", помістивши планшети в пакет із застілкою-блискавкою з вологими паперовими рушниками або чимось подібним і інкубували протягом ночі за кімнатної температури, далеко від світла.

60 2 день

6. Вимірювали на PHERAstar/Envision з використанням протоколу HTRF. При зчитуванні планшетів зчитували всі лунки.

- 5 Біологічна активність деяких сполук з використанням описаних вище аналізів показана у Таблиці 2. Діапазони K_D для T47D pAKT IC_{50} (нМ): А означає <200 нМ; В означає 200 нМ $\leq IC_{50} < 500$ нМ; С означає ≥ 500 нМ. НВ означає значення, не визначене за допомогою цього аналізу для зазначеної сполуки.

Таблиця 3

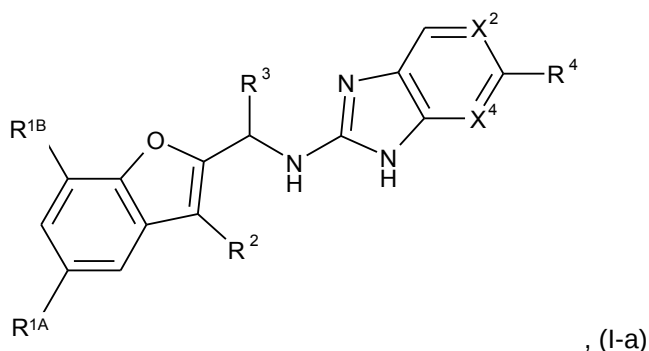
Дані HTRF

№ Сполука	T47D pAKT IC_{50} (нМ)
1	С
2	В
3	А
4	А
5a	В
5b	Н/Д
6a	Н/Д
6b	В
7a	Н/Д
7b	В

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

10

1. Сполука формули (I-a):

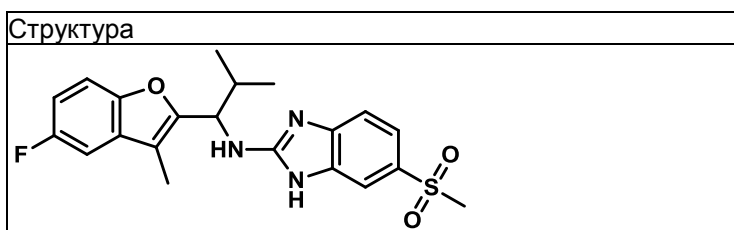


15 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

 R^{1A} являє собою флуор; R^{1B} відсутній; X^2 та X^4 кожен незалежно являє собою N або CH; R^2 являє собою метил;20 R^3 являє собою ізопропіл або трифлуорометил; R^4 являє собою ціано, $-NH_2$, $-C(=O)NH_2$, $-SO_2NH_2$ або $-SO_2CH_3$.

2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, вибрана зі сполук в Таблиці А, Таблиці В або Таблиці С, або їх фармацевтично прийнятних солей:

Таблиця А



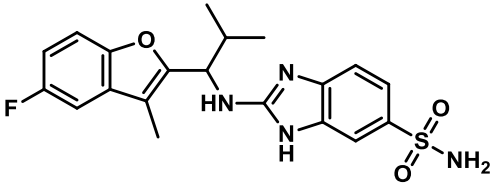
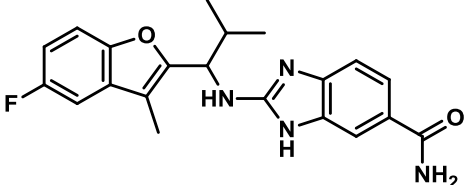
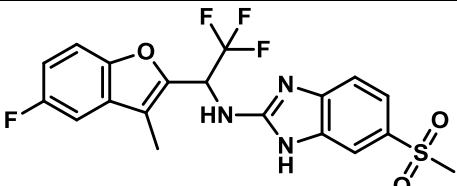
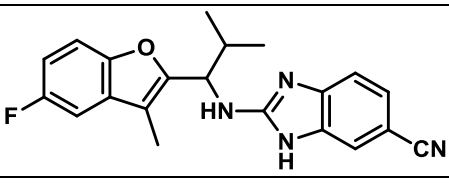
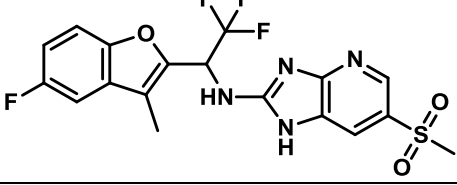
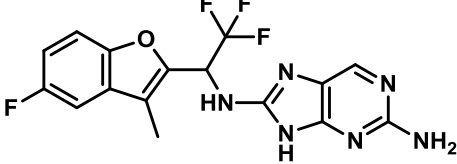







Таблица В

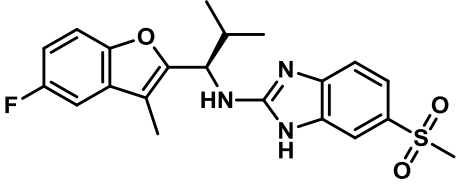
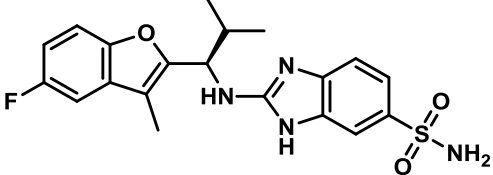
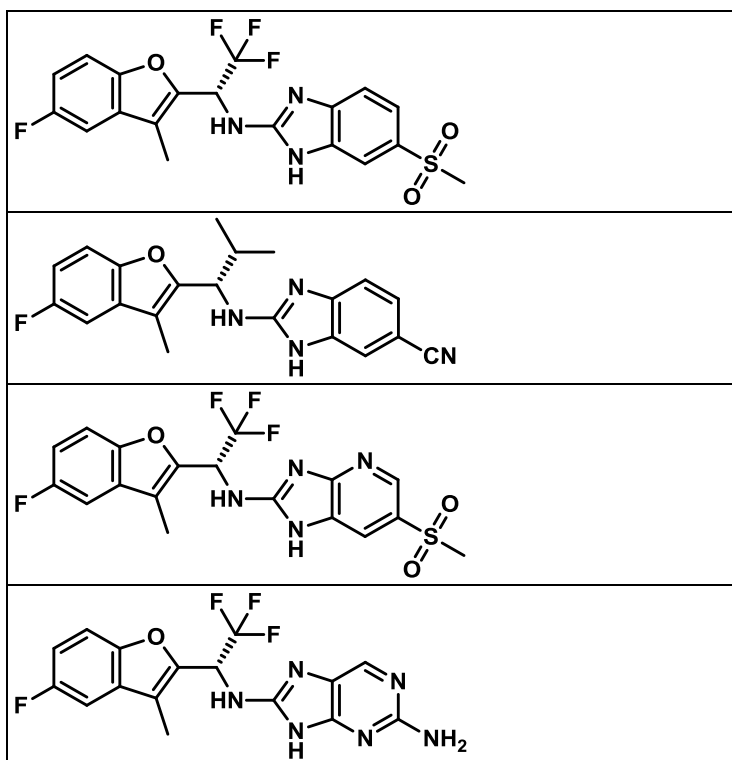
Структура



Таблица С

Структура



3. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний розріджувач або носій.
4. Сполука за п. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у лікуванні
- 5 РІЗK α -асоційованого онкологічного захворювання.