

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 048270

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.11.13

(21) Номер заявки
202192093

(22) Дата подачи заявки
2020.01.28

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(54) ПИРАЗОЛОПИРИДИНЫ И ТРИАЗОЛОПИРИДИНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ
A2A/A2B

(31) 62/798,180

(32) 2019.01.29

(33) US

(43) 2021.11.16

(86) PCT/US2020/015294

(87) WO 2020/159905 2020.08.06

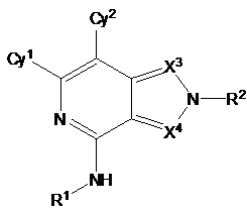
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Хуан Тайшэн, Ван Сяочжао (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2018166493
WO-A1-2011019780
WO-A1-2019168847

(57) Данное изобретение относится к соединениям формулы (I):



(I),

или их фармацевтически приемлемым солям, которые модулируют активность аденозиновых рецепторов, таких как подтипы A2A и A2B рецепторов, и пригодны при лечении заболеваний, связанных с активностью аденозиновых рецепторов, включая, например, рак, воспалительные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания и нейродегенеративные заболевания.

B1

048270

048270

B1

Область техники

В настоящем изобретении предложены слитые гетероциклы и их производные, которые модулируют активность аденозиновых рецепторов, таких как подтипы A2A и A2B, и являются полезными при лечении заболеваний, связанных с активностью аденозиновых рецепторов, включая, например, рак, воспалительные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания и нейродегенеративные заболевания.

Уровень техники

Аденозин представляет собой внеклеточную сигнальную молекулу, которая может модулировать иммунные ответы через многие типы иммунных клеток. Аденозин был впервые признан физиологическим регулятором тонуса коронарных сосудов Drury и Szent-György (Sachdeva, S. и Gupta, M. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2013, 21, 245-253), однако только в 1970 году Sattin и Rall показали, что аденозин регулирует функцию клетки посредством занятия специфических рецепторов на поверхности клетки (Sattin, A. и Rall, T.W., 1970. *Mol. Pharmacol.* 6, 13-23; Hasko', G., et al., 2007, *Pharmacol. Ther.* 113, 264-275).

Аденозин играет жизненно важную роль в различных других физиологических функциях. Он участвует в синтезе нуклеиновых кислот и, когда связан с тремя фосфатными группами, он образует АТФ, неотъемлемый компонент энергетической системы клетки. Аденозин может высвобождаться путем ферментативного расщепления внеклеточного АТФ или также может высвобождаться из поврежденных нейронов и глиальных клеток, при прохождении через поврежденную плазматическую мембрану (Tautenhahn, M. et al. *Neuropharmacology*, 2012, 62, 1756-1766). Аденозин оказывает различные фармакологические эффекты как на периферии, так и в центральной нервной системе (CNS), воздействуя на специфические рецепторы, локализованные на клеточных мембранах (Matsumoto, T. et al. *Pharmacol. Res.*, 2012, 65, 81-90). Описаны альтернативные пути образования внеклеточного аденозина. Эти пути включают производство аденозина из никотинамиддинуклеотида (НАД) вместо АТФ за счет согласованного действия CD38, CD203a и CD73. CD73-независимая продукция аденозина также может происходить с помощью других фосфатов, таких как щелочная фосфатаза или простатоспецифическая фосфатаза.

Существует четыре известных подтипа аденозинового рецептора у человека, включая рецепторы A1, A2A, A2B и A3. A1 и A2A являются рецепторами с высоким сродством, тогда как A2B и A3 являются рецепторами с низким сродством. Аденозин и его агонисты могут действовать через один или несколько из данных рецепторов и могут модулировать активность аденилатциклазы, фермента, ответственного за повышение уровня циклического АМФ (цАМФ). Различные рецепторы оказывают различное стимулирующее и ингибирующее действие на этот фермент. Повышенные внутриклеточные концентрации цАМФ могут подавлять активность иммунных и воспалительных клеток (Livingston, M. et al., *Inflamm. Res.*, 2004, 53, 171-178).

Рецептор аденозина A2A может передавать сигналы на периферии и в ЦНС, при этом агонисты исследуются как противовоспалительные препараты, а антагонисты исследуются для лечения нейродегенеративных заболеваний (Carlsson, J. et al., *J. Med. Chem.*, 2010, 53, 3748-3755). В большинстве типов клеток подтип A2A подавляет уровень внутриклеточного кальция, тогда как A2B усиливает его. Рецептор A2A обычно подавляет воспалительную реакцию иммунных клеток (Borgmann, T. et al., *J. Med. Chem.*, 2009, 52(13), 3994-4006).

Рецепторы A2B высоко экспрессируются в желудочно-кишечном тракте, мочевом пузыре, легких и тучных клетках (Antonoli, L. et al., *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 842-857). Рецептор A2B, хотя структурно тесно связан с рецептором A2A и способен активировать аденилатциклазу, функционально отличается. Было высказано предположение, что этот подтип может использовать системы передачи сигнала, отличные от аденилатциклазы (Livingston, M. et al., *Inflamm. Res.*, 2004, 53, 171-178). Среди всех аденозиновых рецепторов рецептор аденозина A2B представляет собой рецептор с низким сродством, который, как полагают, остается безмолвным в физиологических условиях и активируется вследствие повышенных внеклеточных уровней аденозина (Ryzhov, S. et al. *Neoplasia*, 2008, 10, 987-995). Активация аденозинового рецептора A2B может стимулировать аденилатциклазу и фосфолипазу C за счет активации белков Gs и Gq, соответственно. Также описано связывание с митоген-активированными протеинкиназами (Borgmann, T. et al., *J. Med. Chem.*, 2009, 52(13), 3994-4006).

В иммунной системе включение передачи сигналов аденозина может быть важным регуляторным механизмом, который защищает ткани от чрезмерных иммунных реакций. Аденозин может отрицательно модулировать иммунные ответы через многие типы иммунных клеток, включая Т-клетки, естественные клетки-киллеры, макрофаги, дендритные клетки, тучные клетки и клетки-супрессоры миелоидного происхождения (Allard, B. et al. *Current Opinion in Pharmacology*, 2016, 29, 7-16).

В опухолях этот путь захватывается микросредой опухоли и саботирует противоопухолевую способность иммунной системы, способствуя прогрессированию рака. В микросреде опухоли аденозин в основном вырабатывался из внеклеточного АТФ с помощью CD39 и CD73. Множественные типы клеток могут генерировать аденозин, экспрессируя CD39 и CD73. Это относится к опухолевым клеткам, Т-эффекторным клеткам, Т-регуляторным клеткам, опухоль-ассоциированным макрофагам, подавляющим клеткам миелоидного происхождения (MDSC), эндотелиальным клеткам, связанным с раком фибробластам (CAF) и мезенхимальным стромальным/стволовым клеткам (MSC). Гипоксия, воспаление и другие

иммуносупрессивные сигналы в микросреде опухоли могут индуцировать экспрессию CD39, CD73 и последующее производство аденозина. В результате уровень аденозина в солидных опухолях необычно высок по сравнению с нормальными физиологическими условиями.

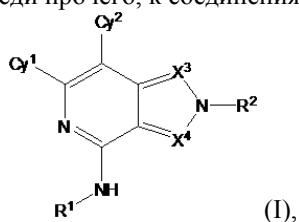
A2A в основном экспрессируется на клетках лимфоидного происхождения, включая Т-эффекторные клетки, Т-регуляторные клетки и естественные киллеры. Блокирование рецептора A2A может предотвратить нижестоящие иммуносупрессивные сигналы, которые временно инактивируют Т-клетки. Рецепторы A2B в основном экспрессируются на клетках, происходящих из моноцитов, включая дендритные клетки, опухолевые макрофаги, подавляющие клетки миелоидного происхождения (MDSC) и мезенхимные стромальные/стволовые клетки (MSC). Блокирование рецептора A2B в доклинических моделях может подавлять рост опухоли, блокировать метастазирование и увеличивать презентацию опухолевых антигенов.

С точки зрения профиля безопасности блокирования ADORA2A/ADORA2B (A2A/A2B), мыши с нокаутом (KO) рецепторов A2A и A2B являются жизнеспособными, не демонстрируют аномалий роста и являются фертильными (Allard, B. et al. *Current Opinion in Pharmacology*, 2016, 29, 7-16). Мыши A2A KO демонстрировали повышенные уровни провоспалительных цитокинов только после заражения LPS и без признаков воспаления на исходном уровне (Antonioli, L. et al., *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 842-857). Мыши A2B KO показали нормальное количество тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов, но увеличили воспаление на исходном уровне (TNF-альфа, IL-6) у наивных мышей A2B KO (Antonioli, L. et al., *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 842-857). Повышенную продукцию TNF-альфа и IL-6 обнаруживали после лечения LPS. У мышей A2B KO также наблюдали повышенное содержание молекул адгезии сосудистого эндотелия, которые опосредуют воспаление, а также адгезию/скручивание лейкоцитов; усиленная активация тучных клеток; повышенная чувствительность к IgE-опосредованной анафилаксии и повышенная утечка из сосудов и приток нейтрофилов при гипоксии (Antonioli, L. et al., *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 842-857).

Таким образом, существует необходимость в разработке новых селективных лигандов аденозиновых рецепторов, таких как подтипы A2A и A2B, для лечения таких заболеваний, как рак, воспалительные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания и нейродегенеративные заболевания. Данная заявка направлена на удовлетворение этой и других потребностей.

Сущность изобретения

Данное изобретение относится, среди прочего, к соединениям формулы (I)



или его фармацевтически приемлемым солям, где составные члены определены в данном документе.

В настоящем изобретении также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение также относится к способам ингибирования активности аденозинового рецептора, включающим приведение данного рецептора в контакт с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью.

В настоящем изобретении также предложены способы лечения заболевания или расстройства, связанного с аномальной экспрессией аденозиновых рецепторов, включающие введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

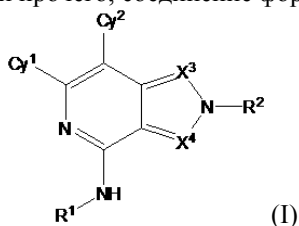
Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в любом из способов, описанных в данном документе.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для применения в любом из способов, описанных в данном документе.

Подробное описание сущности изобретения

Соединения.

В данной заявке предложено, среди прочего, соединение формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X³ представляет собой N или CR³;

X⁴ представляет собой N или CR⁴;

Su¹ выбирают из C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила, причем C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил из Su¹ каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6, независимо выбранными заместителями R⁵;

Su² выбирают из C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила, причем C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил из Su² каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6, независимо выбранными заместителями R⁶;

R¹ выбирают из H, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} и S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, причем C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил и C₂₋₆ алкинил из R¹ каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1A};

каждый R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} и R^{d1} независимо выбирают из H, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила и C₁₋₆ галогеналкила, причем C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, и C₂₋₆ алкинил из R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} и R^{d1}, каждый, необязательно, замещены 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1A};

каждый R^{e1} независимо выбирают из H, OH, CN, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкила и C₁₋₆ галогеналкокси;

каждый R^{1A} независимо выбирают из OH, CN, галогена, C₁₋₃ алкила, C₂₋₃ алкенила, C₂₋₃ алкинила, C₁₋₃ галогеналкила, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ галогеналкокси, amino, C₁₋₃ алкиламино и ди(C₁₋₃ алкил)амино;

R² выбирают из H, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкила-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкила-, (5-10-членного гетероарила)-C₁₋₆ алкила-, (4-10-членного гетероциклоалкила)-C₁₋₆ алкила-, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, C(=NR^{e2})R^{b2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} и S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, причем C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- из R² каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6 независимо выбранными заместителями R^{2A};

каждый R^{a2}, R^{b2}, R^{c2} и R^{d2} независимо выбирают из H, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкила-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкила-, (5-10-членного гетероарила)-C₁₋₆ алкила- и (4-10-членного гетероциклоалкила)-C₁₋₆ алкила-, причем C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- из R^{a2}, R^{b2}, R^{c2} и R^{d2} каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6 независимо выбранными заместителями R^{2A};

или любой R^{c2} и R^{d2}, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3, 4, 5 или 6 независимо выбранными заместителями R^{2A};

каждый R^{e2} независимо выбирают из H, OH, CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₂₋₆ алкенила и C₂₋₆ алкинила;

каждый R^{2A} независимо выбирают из D, галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкила-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкила-, (5-10-членного гетероарила)-C₁₋₆ алкила-, (4-10-членного гетероциклоалкила)-C₁₋₆ алкила-, CN, NO₂, OR^{a21}, SR^{a21}, NHOR^{a21}, C(O)R^{b21}, C(O)NR^{c21}R^{d21}, C(O)NR^{e21}(OR^{a21}), C(O)OR^{a21}, OC(O)R^{b21}, OC(O)NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}C(O)R^{b21}, NR^{c21}C(O)OR^{a21}, NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}, C(=NR^{e21})R^{b21}, C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}C(=NR^{e21})R^{b21}, NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}S(O)R^{b21}, NR^{c21}S(O)₂R^{b21}, NR^{c21}S(O)(=NR^{e21})R^{b21},

каждый R^{h22} и R^{i22} независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкила-, (5-10-членного гетероарила)- C_{1-6} алкила- и (4-10-членного гетероциклоалкила)- C_{1-6} алкила-;

каждый R^{j22} и R^{k22} независимо выбирают из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любой R^{j22} и R^{k22} , присоединенные к тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{2C} независимо выбирают из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкила-, (5-10-членного гетероарила)- C_{1-6} алкила-, (4-10-членного гетероциклоалкила)- C_{1-6} алкила-, CN, NO_2 , OR^{a23} , SR^{a23} , $NHOR^{a23}$, $C(O)R^{b23}$, $C(O)NR^{c23}R^{d23}$, $C(O)NR^{c23}(OR^{a23})$, $C(O)OR^{a23}$, $OC(O)R^{b23}$, $OC(O)NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}C(O)R^{b23}$, $NR^{c23}C(O)OR^{a23}$, $NR^{c23}C(O)NR^{c23}R^{d23}$, $C(=NR^{e23})R^{b23}$, $C(=NR^{e23})NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}C(=NR^{e23})NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}C(=NR^{e23})R^{b23}$, $NR^{c23}S(O)NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}S(O)R^{b23}$, $NR^{c23}S(O)_2R^{b23}$, $NR^{c23}S(O)(=NR^{e23})R^{b23}$, $NR^{c23}S(O)_2NR^{c23}R^{d23}$, $S(O)R^{b23}$, $S(O)NR^{c23}R^{d23}$, $S(O)_2R^{b23}$, $S(O)_2NR^{c23}R^{d23}$, $OS(O)(=NR^{e23})R^{b23}$, $OS(O)_2R^{b23}$, SF_5 , $P(O)R^{f23}R^{g23}$, $OP(O)(OR^{h23})(OR^{i23})$, $P(O)(OR^{h23})(OR^{i23})$, и $BR^{j23}R^{k23}$, причем, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- из R^{2C} каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2D} ;

каждый R^{a23} , R^{b23} , R^{c23} и R^{d23} независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкила-, (5-10-членного гетероарила)- C_{1-6} алкила- и (4-10-членного гетероциклоалкила)- C_{1-6} алкила-, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- из R^{a23} , R^{b23} , R^{c23} и R^{d23} каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2D} ;

или любой R^{c23} и R^{d23} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4, независимо выбранными заместителями R^{2D} ;

каждый R^{e23} независимо выбирают из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

каждый R^{f23} и R^{g23} независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкила-, (5-10-членного гетероарила)- C_{1-6} алкила- и (4-10-членного гетероциклоалкила)- C_{1-6} алкила-;

каждый R^{h23} и R^{i23} независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкила-, (5-10-членного гетероарила)- C_{1-6} алкила- и (4-10-членного гетероциклоалкила)- C_{1-6} алкила-;

каждый R^{j23} и R^{k23} независимо выбирают из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любой R^{j23} и R^{k23} , присоединенные к тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{2D} независимо выбирают из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкила-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкила-, (5-6-членного гетероарила)- C_{1-6} алкила-, (4-7-членного гетероциклоалкила)- C_{1-6} алкила-, CN, NO_2 , OR^{a24} , SR^{a24} , $NHOR^{a24}$, $C(O)R^{b24}$, $C(O)NR^{c24}R^{d24}$, $C(O)NR^{c24}(OR^{a24})$, $C(O)OR^{a24}$, $OC(O)R^{b24}$, $OC(O)NR^{c24}R^{d24}$, $NR^{c24}R^{d24}$, $NR^{c24}NR^{c24}R^{d24}$, $NR^{c24}C(O)R^{b24}$, $NR^{c24}C(O)OR^{a24}$, $NR^{c24}C(O)NR^{c24}R^{d24}$, $C(=NR^{e24})R^{b24}$, $C(=NR^{e24})NR^{c24}R^{d24}$, $NR^{c24}C(=NR^{e24})NR^{c24}R^{d24}$, $NR^{c24}C(=NR^{e24})R^{b24}$, $NR^{c24}S(O)NR^{c24}R^{d24}$, $NR^{c24}S(O)R^{b24}$, $NR^{c24}S(O)_2R^{b24}$, $NR^{c24}S(O)(=NR^{e24})R^{b24}$, $NR^{c24}S(O)_2NR^{c24}R^{d24}$, $S(O)R^{b24}$, $S(O)NR^{c24}R^{d24}$, $S(O)_2R^{b24}$, $S(O)_2NR^{c24}R^{d24}$, $OS(O)(=NR^{e24})R^{b24}$, $OS(O)_2R^{b24}$, SF_5 , $P(O)R^{f24}R^{g24}$, $OP(O)(OR^{h24})(OR^{i24})$, $P(O)(OR^{h24})(OR^{i24})$, и $BR^{j24}R^{k24}$, причем, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- из R^{2D} каждый необязательно замещен 1, 2, 3, или 4, независимо выбранными заместителями R^{2E} ;

каждый R^{a24} , R^{b24} , R^{c24} и R^{d24} независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкила-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкила-, (5-6-членного гетероарила)- C_{1-6} алкила- и (4-7-

членного гетероциклоалкила)-C₁₋₆ алкила-, причем C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, фенил, C₃₋₇ циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- из R^{a24}, R^{b24}, R^{c24} и R^{d24} каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2E};

или любой R^{c24} и R^{d24}, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4, независимо выбранными заместителями R^{2E};

каждый R^{e24} независимо выбирают из H, OH, CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₂₋₆ алкенила и C₂₋₆ алкинила;

каждый R^{f24} и R^{g24} независимо выбирают из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, фенила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил-C₁₋₆ алкила-, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₆ алкила-, (5-6-членного гетероарила)-C₁₋₆ алкила- и (4-7-членного гетероциклоалкила)-C₁₋₆ алкила-;

каждый R^{h24} и Rⁱ²⁴ независимо выбирают из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, фенила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил-C₁₋₆ алкила-, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₆ алкила-, 5-6-членного гетероарил-C₁₋₆ алкила- и 4-7-членного гетероциклоалкил-C₁₋₆ алкила-;

каждый R^{j24} и R^{k24} независимо выбирают из OH, C₁₋₆ алкокси и C₁₋₆ галогеналкокси;

или любой R^{j24} и R^{k24}, присоединенные к тому же атому B, вместе с атомом B, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила;

каждый R^{2E} независимо выбирают из OH, NO₂, CN, галогена, C₁₋₃ алкила, C₂₋₃ алкенила, C₂₋₃ алкинила, C₁₋₃ галогеналкила, циано-C₁₋₃ алкила, HO-C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси-C₁₋₃ алкила, C₃₋₅ циклоалкила, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ галогеналкокси, amino, C₁₋₃ алкиламино, ди(C₁₋₃ алкил)амино, тио, C₁₋₃ алкилтио, C₁₋₃ алкилсульфинила, C₁₋₃ алкилсульфонила, карбамила, C₁₋₃ алкилкарбамила, ди(C₁₋₃ алкил)карбамила, карбокси, C₁₋₃ алкилкарбонила, C₁₋₄ алкоксикарбонила, C₁₋₃ алкилкарбониламино, C₁₋₃ алкоксикарбониламино, C₁₋₃ алкилкарбонилкокси, аминокарбонилкокси, C₁₋₃ алкиламинокарбонилкокси, ди(C₁₋₃ алкил)аминокарбонилкокси, C₁₋₃ алкилсульфониламино, аминосулфонила, C₁₋₃ алкиламиносульфонила, ди(C₁₋₃ алкил)аминосулфонила, аминосулфониламино, C₁₋₃ алкиламиносульфониламино, ди(C₁₋₃ алкил)аминосулфониламино, аминокарбониламино, C₁₋₃ алкиламинокарбониламино и ди(C₁₋₃ алкил)аминокарбониламино;

R³ выбирают из H, D, галогена, OH, CN, NO₂, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, циано-C₁₋₃ алкила, HO-C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси-C₁₋₃ алкила, C₃₋₅ циклоалкила, amino, C₁₋₃ алкиламино, ди(C₁₋₃ алкил)амино, тио, C₁₋₃ алкилтио, C₁₋₃ алкилсульфинила, C₁₋₃ алкилсульфонила, карбамила, C₁₋₃ алкилкарбамила, ди(C₁₋₃ алкил)карбамила, карбокси, C₁₋₃ алкилкарбонила, C₁₋₄ алкоксикарбонила, C₁₋₃ алкилкарбониламино, C₁₋₃ алкоксикарбониламино, C₁₋₃ алкилкарбонилкокси, аминокарбонилкокси, C₁₋₃ алкиламинокарбонилкокси, ди(C₁₋₃ алкил)аминокарбонилкокси, C₁₋₃ алкилсульфониламино, аминосулфонила, ди(C₁₋₃ алкил)аминосулфонила, аминосулфониламино, C₁₋₃ алкиламиносульфониламино, ди(C₁₋₃ алкил)аминосулфониламино, аминокарбониламино, C₁₋₃ алкиламинокарбониламино и ди(C₁₋₃ алкил)аминокарбониламино;

R⁴ выбирают из H, D, галогена, OH, CN, NO₂, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, циано-C₁₋₃ алкила, HO-C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси-C₁₋₃ алкила, C₃₋₅ циклоалкила, amino, C₁₋₃ алкиламино, ди(C₁₋₃ алкил)амино, тио, C₁₋₃ алкилтио, C₁₋₃ алкилсульфинила, C₁₋₃ алкилсульфонила, карбамила, C₁₋₃ алкилкарбамила, ди(C₁₋₃ алкил)карбамила, карбокси, C₁₋₃ алкилкарбонила, C₁₋₄ алкоксикарбонила, C₁₋₃ алкилкарбониламино, C₁₋₃ алкоксикарбониламино, C₁₋₃ алкилкарбонилкокси, аминокарбонилкокси, C₁₋₃ алкиламинокарбонилкокси, ди(C₁₋₃ алкил)аминокарбонилкокси, C₁₋₃ алкилсульфониламино, аминосулфонила, C₁₋₃ алкиламиносульфонила, ди(C₁₋₃ алкил)аминосулфонила, аминосулфониламино, C₁₋₃ алкиламиносульфониламино, ди(C₁₋₃ алкил)аминосулфониламино, аминокарбониламино, C₁₋₃ алкиламинокарбониламино и ди(C₁₋₃ алкил)аминокарбониламино;

каждый R⁵ независимо выбирают из D, галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкила-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкила-, (5-10-членного гетероарила)-C₁₋₆ алкила-, (4-10-членного гетероциклоалкила)-C₁₋₆ алкила-, CN, NO₂, OR^{a5}, SR^{a5}, NHOR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)NR^{c5}(OR^{a5}), C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(=NR^{e5})R^{b5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}, NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)(=NR^{e5})R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}, OS(O)₂R^{b5}, SF₅, P(O)R^{f5}R^{g5}, OP(O)(OR^{h5})(ORⁱ⁵), P(O)(OR^{h5})(ORⁱ⁵), и BR^{j5}R^{k5}, причем, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- из R^{5A} каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6 независимо выбранными заместителями R^{5A};

каждый R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} и R^{d5} независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкила-, (5-10-членного гетероарила)- C_{1-6} алкила- и (4-10-членного гетероциклоалкила)- C_{1-6} алкила-, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- из R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} и R^{d5} каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6 независимо выбранными заместителями R^{5A} ,

или любой R^{c5} и R^{d5} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3, 4, 5 или 6 независимо выбранными заместителями R^{5A} ,

каждый R^{e5} независимо выбирают из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

каждый R^{i5} и R^{j5} независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкила-, (5-10-членного гетероарила)- C_{1-6} алкила- и (4-10-членного гетероциклоалкила)- C_{1-6} алкила-;

каждый R^{h5} и R^{i5} независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкила-, (5-10-членного гетероарила)- C_{1-6} алкила- и (4-10-членного гетероциклоалкила)- C_{1-6} алкила-;

каждый R^{j5} и R^{k5} независимо выбирают из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любой R^{j5} и R^{k5} , присоединенные к тому же атому B, вместе с атомом B, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{5A} независимо выбирают из OH, NO_2 , CN, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, циано- C_{1-6} алкила, $HO-C_{1-6}$ алкила, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, амина, C_{1-6} алкиламина, ди(C_{1-6} алкил)амино, тио, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфинила, C_{1-6} алкилсульфонилла, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, карбокси, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкоксикарбонила, C_{1-6} алкилкарбониламино, C_{1-6} алкоксикарбониламино, C_{1-6} алкилкарбонилокси, аминокрбонилокси, C_{1-6} алкиламинокарбонилокси, ди(C_{1-6} алкил)аминокрбонилокси, C_{1-6} алкилсульфонилламино, аминосульфонилла, C_{1-6} алкиламиносульфонилла, ди(C_{1-6} алкил)аминоссульфонилла, аминосульфонилламино, C_{1-6} алкиламиносульфонилламино, ди(C_{1-6} алкил)аминоссульфонилламино, аминокрбонилламино, C_{1-6} алкиламинокарбонилламино и ди(C_{1-6} алкил)аминокрбонилламино;

каждый R^6 независимо выбирают из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкила-, (5-10-членного гетероарила)- C_{1-6} алкила-, (4-10-членного гетероциклоалкила)- C_{1-6} алкила-, CN, NO_2 , OR^{a6} , SR^{a6} , $NHOR^{a6}$, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)NR^{c6}(OR^{a6})$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(=NR^{e6})R^{b6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $OS(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, $OS(O)_2R^{b6}$, SF_6 , $P(O)R^{f6}R^{g6}$, $OP(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$, $P(O)(OR^{h6})(OR^{i6})$, и $BR^{j6}R^{k6}$, причем, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- из R^6 каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6 независимо выбранными заместителями R^{6A} ;

или две группы R^6 вместе образуют оксогруппу;

каждый R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} и R^{d6} независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкила-, (5-10-членного гетероарила)- C_{1-6} алкила- и (4-10-членного гетероциклоалкила)- C_{1-6} алкила-, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- из R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} и R^{d6} каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6 независимо выбранными заместителями R^{6A} .

или любой R^{c6} и R^{d6} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3, 4, 5 или 6 независимо выбранными заместителями R^{6A} ;

каждый R^{e6} независимо выбирают из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6}

галогеналкокси, C₂₋₆ алкенила и C₂₋₆ алкинила;

каждый R¹⁶ и R⁶⁶ независимо выбирают из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкила-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкила-, (5-10-членного гетероарила)-C₁₋₆ алкила- и (4-10-членного гетероциклоалкила)-C₁₋₆ алкила-;

каждый R^{h6} и Rⁱ⁶ независимо выбирают из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкила-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкила-, (5-10-членного гетероарила)-C₁₋₆ алкила- и (4-10-членного гетероциклоалкила)-C₁₋₆ алкила-;

каждый R^{j6} и R^{k6} независимо выбирают из OH, C₁₋₆ алкокси и C₁₋₆ галогеналкокси;

или любые R^{j6} и R^{k6}, присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила; и

каждый R^{6A} независимо выбирают из OH, NO₂, CN, галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, циано-C₁₋₆ алкила, HO-C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, амина, C₁₋₆ алкиламино, ди(C₁₋₆ алкил)амино, тио, C₁₋₆ алкилтио, C₁₋₆ алкилсульфинила, C₁₋₆ алкилсульфонила, карбамила, C₁₋₆ алкилкарбамила, ди(C₁₋₆ алкил)карбамила, карбокси, C₁₋₆ алкилкарбонила, C₁₋₆ алкоксикарбонила, C₁₋₆ алкилкарбониламино, C₁₋₆ алкоксикарбониламино, C₁₋₆ алкилкарбонилокси, аминокрбонилокси, C₁₋₆ алкиламинокарбонилокси, ди(C₁₋₆ алкил)аминокрбонилокси, C₁₋₆ алкилсульфониламино, аминосульфонила, C₁₋₆ алкиламиносульфонила, ди(C₁₋₆ алкил)аминосульфонила, аминосульфониламино, C₁₋₆ алкиламиносульфониламино, ди(C₁₋₆ алкил)аминосульфониламино, аминокрбониламино, C₁₋₆ алкиламинокарбониламино и ди(C₁₋₆ алкил)аминокрбониламино.

В некоторых вариантах осуществления X³ представляет собой N и X⁴ представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления X³ представляет собой CR³ и X⁴ представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления X³ представляет собой N и X⁴ представляет собой CR⁴.

В некоторых вариантах осуществления R³ выбирают из H и C₁₋₆ алкила.

В некоторых вариантах осуществления R³ выбирают из H и метила.

В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R⁴ выбирают из H и C₁₋₆ алкила.

В некоторых вариантах осуществления R⁴ выбирают из H и метила.

В некоторых вариантах осуществления R⁴ представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления Су¹ представляет собой C₆₋₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил, где C₆₋₁₀ арил и 5-10-членный гетероарил, каждый, необязательно замещены 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R⁵.

В некоторых вариантах осуществления Су¹ представляет собой фенил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R⁵; и

каждый R⁵ независимо выбирают из D, галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкила-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкила-, (5-10-членного гетероарила)-C₁₋₆ алкила-, (4-10-членного гетероциклоалкила)-C₁₋₆ алкила-, CN, NO₂, OR^{a5}, SR^{a5}, NHOR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)NR^{c5}(OR^{a5}), C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(=NR^{e5})R^{b5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}, NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)(=NR^{e5})R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}, и OS(O)₂R^{b5}, причем, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- из R⁵ каждый необязательно замещен 1, 2, 3, или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A};

В некоторых вариантах осуществления Су¹ представляет собой фенил необязательно замещенный 1 или 2 независимо выбранными заместителями R⁵; и

каждый R⁵ независимо выбирают из галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, CN, и NO₂.

В некоторых вариантах осуществления Су¹ представляет собой цианофенил необязательно замещенный фтором.

В некоторых вариантах осуществления Су¹ представляет собой цианофенил.

В некоторых вариантах осуществления Су¹ представляет собой 3-бензонитрил.

В некоторых вариантах осуществления Су¹ представляет собой 3-(2-фторбензонитрил).

В некоторых вариантах осуществления Су² представляет собой 5-10-членный гетероарил или 4-10-членный гетероциклоалкил, причем, каждый 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R⁶.

В некоторых вариантах осуществления Су² представляет собой 5-10-членный гетероарил или 4-10-членный гетероциклоалкил, причем 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил каждый

необязательно замещены 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^6 ; и

каждый R^6 независимо выбирают из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкила-, (5-10-членного гетероарила)- C_{1-6} алкила-, (4-10-членного гетероциклоалкила)- C_{1-6} алкила-, CN, NO_2 , OR^{a6} , SR^{a6} , $NHOR^{a6}$, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)NR^{c6}(OR^{a6})$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(=NR^{c6})R^{b6}$, $C(=NR^{c6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{c6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{c6})R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)(=NR^{c6})R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $OS(O)(=NR^{c6})R^{b6}$, и $OS(O)_2R^{b6}$, причем, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- из R^6 каждый необязательно замещен 1, 2, 3, или 4 независимо выбранными заместителями R^{6A} ;

или две группы R^6 вместе образуют оксогруппу.

В некоторых вариантах осуществления Su^3 представляет собой 5-10-членный гетероарил или 4-10-членный гетероциклоалкил, причем, каждый 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^6 ; и

каждый R^6 независимо выбирают из галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, причем, C_{1-6} алкил необязательно замещен OH.

или две группы R^6 вместе образуют оксогруппу.

В некоторых вариантах осуществления Su^2 выбирают из пиримидинила, пиразолила, пиридинила, дигидропиридинила, оксазолила, хинолинила и хиноксалинила, причем, пиримидинил, пиразолил, пиридинил, дигидропиридинил, оксазолил, хинолинил и хиноксалинил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3, независимо выбранными заместителями R^6 ; и

каждый R^6 независимо выбирают из галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, причем, C_{1-6} алкил необязательно замещен OH.

или две группы R^6 вместе образуют оксогруппу.

В некоторых вариантах осуществления Su^2 выбирают из пиримидин-4-ила, 1-этил-1H-пиразол-5-ила, пиридин-4-ила, 1-изопропил-1H-пиразол-5-ила, 1-метил-1H-пиразол-5-ила, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ила, 3-метилпиридин-4-ила, 4-(гидроксиметил)-2-метилоксазол-5-ила, 4-метилоксазол-5-ила, оксазол-5-ила, хинолин-6-ила и хиноксалин-6-ила.

В некоторых вариантах осуществления, R^1 выбирают из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбирают из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкила-, (5-10-членного гетероарила)- C_{1-6} алкила- и (4-10-членного гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкила-, причем, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A} .

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбирают из C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкила-, (5-10-членного гетероарила)- C_{1-6} алкила- и (4-10-членного гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкила-, причем, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A} ; и

каждый R^{2A} независимо выбирают из D, галогена C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкил C_{6-10} арил- C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкила-, (5-10-членного гетероарила)- C_{1-6} алкила-, (4-10-членного гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкила-, CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$, $S(O)NR^{c21}R^{d21}$, и $S(O)_2R^{b21}$.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой фенил- C_{1-3} алкил- или (5-10-членный гетероарил)- C_{1-3} алкил-, причем, фенил- C_{1-3} алкил- и (5-10-членный гетероарил)- C_{1-3} алкил- каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A} ; и

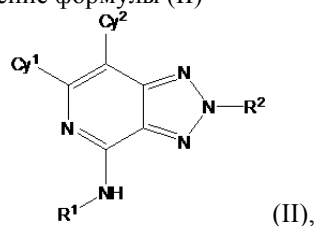
каждый R^{2A} независимо выбирают из галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбирают из бензила, пиридинилметила, пиразолилметила и пиридинилэтила, причем, бензил, пиридинилметил, пиразолилметил и пиридинилэтил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A} ; и

каждый R^{2A} независимо выбирают из галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбирают из пиридин-2-илметила, (1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метила, (3-фторпиридин-2-ил)метила, (6-метилпиридин-2-ил)метила, 1-(пиридин-2-ил)этила, 2-(пиридин-2-ил)этила и 2-фторбензила.

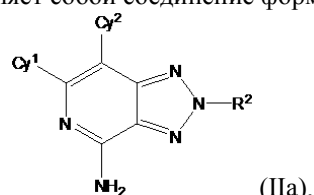
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы (II)



(II),

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные R^1 , R^2 , Cy^1 и Cy^2 определены в соответствии с определениями, приведенными в данном документе, в частности, для соединений формулы (I).

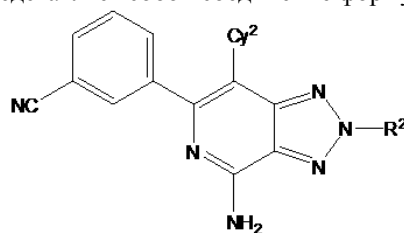
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или формулы (II), или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы (IIa)



(IIa),

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные R^2 , Cy^1 и Cy^2 определены в соответствии с определениями, приведенными в данном документе, в частности, для соединений формулы (I).

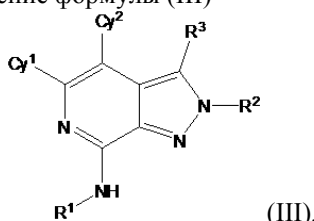
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или формулы (II), или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы (IIb)



(IIb),

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные R^2 и Cy^2 определены в соответствии с определениями, приведенными в данном документе, в частности, для соединений формулы (I).

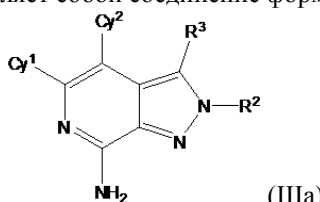
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы (III)



(III),

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные R^1 , R^2 , R^3 , Cy^1 и Cy^2 определены в соответствии с определениями, приведенными в данном документе, в частности, для соединений формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или формулы (III), или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы (IIIa)

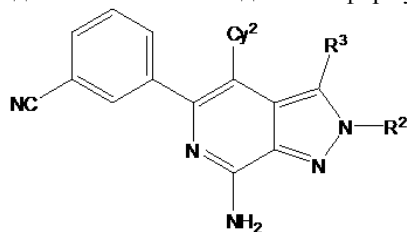


(IIIa),

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные R^2 , R^3 , Cy^1 и Cy^2 определены в соответствии с определениями, приведенными в данном документе, в частности, для соединений формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или формулы (III), или его фарма-

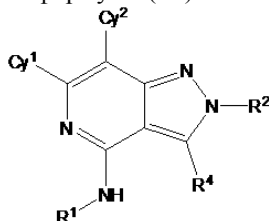
цветически приемлемая соль представляет собой соединение формулы (IIIb)



(IIIb),

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные R^2 , R^3 и Cy^2 определены в соответствии с определениями, приведенными в данном документе, в частности, для соединений формулы (I).

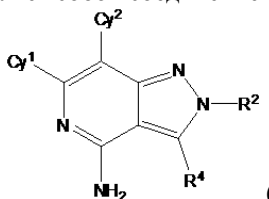
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы (IV)



(IV),

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные R^1 , R^2 , R^4 , Cy^1 и Cy^2 определены в соответствии с определениями, приведенными в данном документе, в частности, для соединений формулы (I).

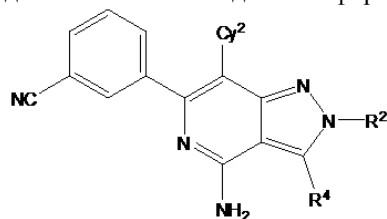
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или формулы (IV), или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы (IVa)



(IVa),

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные R^2 , R^4 , Cy^1 и Cy^2 определены в соответствии с определениями, приведенными в данном документе, в частности, для соединений формулы (I).

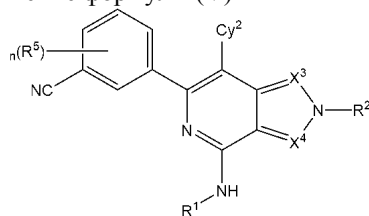
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или формулы (IV), или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы (IVb)



(IVb),

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные R^2 , R^4 и Cy^2 определены в соответствии с определениями, приведенными в данном документе, в частности, для соединений формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы (V)



(V),

или его фармацевтически приемлемую соль;

где n равно 0, 1, или 2; и

переменные X^3 , X^4 , R^1 , R^2 , R^5 , и Cy^2 определены в соответствии с определениями, приведенными в данном документе, в частности, для соединений формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли:

X^3 представляет собой N или CR^3 ;

X^4 представляет собой N или CR^4 ;

Su^1 выбирают из C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила, причем, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный каждый гетероциклоалкил из Su^1 каждый, необязательно замещены 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^5 ;

Su^2 выбирают из C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила, причем C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил из Su^2 каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^6 ;

R^1 выбирают из H и C_{1-6} алкила;

R^2 выбирают из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкила-, (5-10-членного гетероарила)- C_{1-6} алкила- и (4-10-членного гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкила-, причем, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членного гетероарила)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членного гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- из R^2 каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A} .

Каждый R^{2A} независимо выбирают из D, галогена C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкил C_{6-10} арил- C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкила-, (5-10-членного гетероарила)- C_{1-6} алкила-, (4-10-членного гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкила-, CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$, $S(O)NR^{c21}R^{d21}$, и $S(O)_2R^{b21}$;

каждый R^{a21} и R^{b21} , R^{c21} и R^{d21} независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкила-, (5-10-членного гетероарила)- C_{1-6} алкила- и (4-10-членного гетероциклоалкила)- C_{1-6} алкила-;

или любой R^{c21} и R^{d21} , присоединенный к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-10-членную гетероциклоалкильную группу;

R^3 выбирают из H, D, галогена, OH, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, циано- C_{1-3} алкила, HO- C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, C_{3-5} циклоалкила, amino, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, тио, C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфинила, C_{1-3} алкилсульфонила, карбамила, C_{1-3} алкилкарбамила, ди(C_{1-3} алкил)карбамила, карбокси, C_{1-3} алкилкарбонила, C_{1-4} алкоксикарбонила, C_{1-3} алкилкарбониламино, C_{1-3} алкоксикарбониламино, C_{1-3} алкилкарбонил-окси, аминокарбонил-окси, C_{1-3} алкиламинокарбонил-окси, ди(C_{1-3} алкил)аминокарбонил-окси, C_{1-3} алкилсульфонил-амино, аминосульфонила, C_{1-3} алкиламиносульфонила, ди(C_{1-3} алкил)аминоссульфонила, аминосульфониламино, C_{1-3} алкиламиносульфониламино, ди(C_{1-3} алкил)аминоссульфониламино, аминокарбониламино, C_{1-3} алкиламинокарбониламино и ди(C_{1-3} алкил)аминокарбониламино;

R^4 выбирают из H, D, галогена, OH, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, циано- C_{1-3} алкила, HO- C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, C_{3-5} циклоалкила, amino, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, тио, C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфинила, C_{1-3} алкилсульфонила, карбамила, C_{1-3} алкилкарбамила, ди(C_{1-3} алкил)карбамила, карбокси, C_{1-3} алкилкарбонила, C_{1-4} алкоксикарбонила, C_{1-3} алкилкарбониламино, C_{1-3} алкоксикарбониламино, C_{1-3} алкилкарбонил-окси, аминокарбонил-окси, C_{1-3} алкиламинокарбонил-окси, ди(C_{1-3} алкил)аминокарбонил-окси, C_{1-3} алкилсульфонил-амино, аминосульфонила, C_{1-3} алкиламиносульфонила, ди(C_{1-3} алкил)аминоссульфонила, аминосульфониламино, C_{1-3} алкиламиносульфониламино, ди(C_{1-3} алкил)аминоссульфониламино, аминокарбониламино, C_{1-3} алкиламинокарбониламино и ди(C_{1-3} алкил)аминокарбониламино.

Каждый R^5 независимо выбирают из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкила-, (5-10-членного гетероарила)- C_{1-6} алкила-, (4-10-членного гетероциклоалкила)- C_{1-6} алкила-, CN, NO_2 , OR^{a5} , SR^{a5} , $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)NR^{c5}(OR^{a5})$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, и $S(O)_2R^{b5}$, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарила)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- из R^5 каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} ;

каждый R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} и R^{d5} независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкила-, (5-10-членного гетероарила)- C_{1-6} алкила- и (4-10-членного гетероциклоалкила)- C_{1-6} алкила-, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарила)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- из R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} и R^{d5} каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} ;

или любой R^{c5} и R^{d5} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} ;

каждый R^{5A} независимо выбирают из OH, NO_2 , CN, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, циано- C_{1-6} алкила, HO- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, amino, C_{1-6} алкиламино, ди(C_{1-6} алкил)амино, тио, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфинила, C_{1-6} алкилсульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, карбокси, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкоксикарбонила, C_{1-6} алкилкарбониламино, C_{1-6} алкоксикарбониламино, C_{1-6} алкилкарбонилокси, аминокарбонилокси, C_{1-6} алкиламинокарбонилокси, ди(C_{1-6} алкил)аминокарбонилокси, C_{1-6} алкилсульфониламино, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила, аминосульфониламино, C_{1-6} алкиламиносульфониламино, ди(C_{1-6} алкил)аминосульфониламино, аминокарбониламино, C_{1-6} алкиламинокарбониламино и ди(C_{1-6} алкил)аминокарбониламино;

каждый R^6 независимо выбирают из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкила-, (5-10-членного гетероарила)- C_{1-6} алкила-, (4-10-членного гетероциклоалкила)- C_{1-6} алкила-, CN, NO_2 , OR^{a6} , SR^{a6} , $NHOR^{a6}$, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)NR^{c6}(OR^{a6})$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, и $S(O)_2R^{b6}$, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- из R^6 каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{6A} ;

или две группы R^6 вместе образуют оксогруппу;

каждый R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} и R^{d6} независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкила-, (5-10-членного гетероарила)- C_{1-6} алкила- и (4-10-членного гетероциклоалкила)- C_{1-6} алкила-, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- из R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} и R^{d6} каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{6A} ;

или любой R^{c6} и R^{d6} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{6A} ; и

каждый R^{6A} независимо выбирают из OH, NO_2 , CN, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, циано- C_{1-6} алкила, HO- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, amino, C_{1-6} алкиламино, ди(C_{1-6} алкил)амино, тио, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфинила, C_{1-6} алкилсульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, карбокси, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкоксикарбонила, C_{1-6} алкилкарбониламино, C_{1-6} алкоксикарбониламино, C_{1-6} алкилкарбонилокси, аминокарбонилокси, C_{1-6} алкиламинокарбонилокси, ди(C_{1-6} алкил)аминокарбонилокси, C_{1-6} алкилсульфониламино, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила, аминосульфониламино, C_{1-6} алкиламиносульфониламино, ди(C_{1-6} алкил)аминосульфониламино, аминокарбониламино, C_{1-6} алкиламинокарбониламино и ди(C_{1-6} алкил)аминокарбониламино.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли:

X^3 представляет собой N или CR^3 ;

X^4 представляет собой N или CR^4 ;

где по меньшей мере один из X^3 и X^4 представляет собой N;

Su^1 представляет собой C_{6-10} арил необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4, независимо выбранными заместителями R^5 ;

Su^2 выбирают из 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила, причем 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил из Su^2 каждый необязательно, замещены 1, 2, 3, или 4 независимо выбранными заместителями R^6 ;

R^1 выбирают из H и C_{1-6} алкила;

R^2 выбирают из C_{6-10} арил- C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкила-, (5-10-членного гетероарил)- C_{1-6} алкила- и (4-10-членного гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкила-, причем, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- из R^2 каждый, необязательно замещены 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A} ;

каждый R^{2A} независимо выбирают из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6}

алкинила, С₆₋₁₀ арила, С₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, С₆₋₁₀ арил-С₁₋₆ алкила-, С₃₋₁₀ циклоалкил-С₁₋₆ алкила-, (5-10-членного гетероарил)-С₁₋₆ алкила-, (4-10-членного гетероциклоалкил)-С₁₋₆ алкила-, CN, и OR^{a21}, причем, С₁₋₆ алкил, С₂₋₆ алкенил, С₂₋₆ алкинил, С₆₋₁₀ арил, С₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, С₆₋₁₀ арил-С₁₋₆ алкил-, С₃₋₁₀ циклоалкил-С₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-С₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-С₁₋₆ алкил- из R^{2A} каждый, необязательно замещены 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B}.

R^{a21} независимо выбирают из H, С₁₋₆ алкила, С₁₋₆ галогеналкила, С₂₋₆ алкенила, С₂₋₆ алкинила, С₆₋₁₀ арила, С₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила;

каждый R^{2B} выбирают из D, галогена, С₁₋₆ алкила, С₁₋₆ галогеналкила, С₂₋₆ алкенила, С₂₋₆ алкинила, С₆₋₁₀ арила, С₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, С₆₋₁₀ арил-С₁₋₆ алкила-, С₃₋₁₀ циклоалкил-С₁₋₆ алкила-, (5-10-членного гетероарил)-С₁₋₆ алкила-, (4-10-членного гетероциклоалкил)-С₁₋₆ алкила-, CN, и OR^{a22}, причем, С₁₋₆ алкил, С₂₋₆ алкенил, С₂₋₆ алкинил, С₆₋₁₀ арил, С₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, С₆₋₁₀ арил-С₁₋₆ алкил-, С₃₋₁₀ циклоалкил-С₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-С₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-С₁₋₆ алкил- из R^{2B} каждый, необязательно замещены 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2C};

R^{a22} независимо выбирают из H, С₁₋₆ алкила, С₁₋₆ галогеналкила, С₂₋₆ алкенила, С₂₋₆ алкинила, С₆₋₁₀ арила, С₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила;

каждый R^{2C} независимо выбирают из D, галогена, С₁₋₆ алкила, С₁₋₆ галогеналкила, С₂₋₆ алкенила, С₂₋₆ алкинила, С₆₋₁₀ арила, С₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, С₆₋₁₀ арил-С₁₋₆ алкила-, С₃₋₁₀ циклоалкил-С₁₋₆ алкила-, (5-10-членного гетероарил)-С₁₋₆ алкила- и (4-10-членного гетероциклоалкил)-С₁₋₆ алкила-, и OR^{a23};

R^{a23} независимо выбирают из H, С₁₋₆ алкила, С₁₋₆ галогеналкила, С₂₋₆ алкенила, С₂₋₆ алкинила, С₆₋₁₀ арила, С₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила.

R³ выбирают из H и С₁₋₆ алкила;

R⁴ выбирают из H и С₁₋₆ алкила;

каждый R⁵ независимо выбирают из D, галогена, С₁₋₆ алкила, С₁₋₆ галогеналкила, С₂₋₆ алкенила, С₂₋₆ алкинила, С₆₋₁₀ арила, С₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, С₆₋₁₀ арил-С₁₋₆ алкила-, С₃₋₁₀ циклоалкил-С₁₋₆ алкила-, (5-10-членного гетероарил)-С₁₋₆ алкила- и (4-10-членного гетероциклоалкил)-С₁₋₆ алкила-, CN, NO₂, OR^{a5}, и NR^{c5}R^{d5};

каждый R^{a5}, R^{c5} и R^{d5} независимо выбирают из H, С₁₋₆ алкила, С₁₋₆ галогеналкила, С₂₋₆ алкенила, С₂₋₆ алкинила, С₆₋₁₀ арила, С₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, С₆₋₁₀ арил-С₁₋₆ алкила-, С₃₋₁₀ циклоалкил-С₁₋₆ алкила-, (5-10-членного гетероарил)-С₁₋₆ алкила- и (4-10-членного гетероциклоалкил)-С₁₋₆ алкила-;

или любой R^{c5} и R^{d5}, присоединенный к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-10-членную гетероциклоалкильную группу;

R⁶ выбирают из D, галогена, С₁₋₆ алкила, С₁₋₆ галогеналкила, С₂₋₆ алкенила, С₂₋₆ алкинила, С₆₋₁₀ арила, С₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, С₆₋₁₀ арил-С₁₋₆ алкила-, С₃₋₁₀ циклоалкил-С₁₋₆ алкила-, (5-10-членного гетероарил)-С₁₋₆ алкила-, (4-10-членного гетероциклоалкил)-С₁₋₆ алкила-, CN, NO₂, OR^{a6}, и NR^{c6}R^{d6}, причем, С₁₋₆ алкил, С₂₋₆ алкенил, С₂₋₆ алкинил, С₆₋₁₀ арил, С₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, С₆₋₁₀ арил-С₁₋₆ алкил-, С₃₋₁₀ циклоалкил-С₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-С₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-С₁₋₆ алкил- из R⁶ каждый, необязательно замещены 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{6A};

или две группы R⁶ вместе образуют оксогруппу;

каждый R^{a6}, R^{c6} и R^{d6} независимо выбирают из H, С₁₋₆ алкила, С₁₋₆ галогеналкила, С₂₋₆ алкенила, С₂₋₆ алкинила, С₆₋₁₀ арила, С₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, С₆₋₁₀ арил-С₁₋₆ алкила-, С₃₋₁₀ циклоалкил-С₁₋₆ алкила-, (5-10-членного гетероарил)-С₁₋₆ алкила- и (4-10-членного гетероциклоалкил)-С₁₋₆ алкила-;

или любой R^{c6} и R^{d6}, присоединенный к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-10-членную гетероциклоалкильную группу; и

каждый R^{6A} независимо выбирают из OH, NO₂, CN, галогена, С₁₋₆ алкила, С₂₋₆ алкенила, С₂₋₆ алкинила, С₁₋₆ галогеналкила, циано-С₁₋₆ алкила, HO-С₁₋₆ алкила, С₁₋₆ алкокси-С₁₋₆ алкила, С₃₋₆ циклоалкила, С₁₋₆ алкокси, С₁₋₆ галогеналкокси, amino и С₁₋₆ алкиламино.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли:

X³ представляет собой N или CH;

X⁴ представляет собой N или CH;

где по меньшей мере один из X³ и X⁴ представляет собой N;

Su¹ представляет собой фенил, замещенный 1 или 2, независимо выбранными заместителями R⁵;

Su² выбирают из пиримидин-4-ила, 1-этил-1H-пирозол-5-ила, пиридин-4-ила, 1-изопропил-1H-пирозол-5-ила, 1-метил-1H-пирозол-5-ила, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ила, 3-метилпиридин-4-ила, 4-(гидроксиметил)-2-метилоксазол-5-ила, 4-метилоксазол-5-ила, оксазол-5-ила, хинолин-6-ила и

хиноксалин-6-ила.

R^1 представляет собой H;

R^2 выбирают из пиридин-2-илметила, (1-метил-1H-пиразол-3-ил)метила, (3-фторпиридин-2-ил)метила, (6-метилпиридин-2-ил)метила, 1-(пиридин-2-ил)этила, 2-(пиридин-2-ил)этила и 2-фторбензила; и

каждый R^5 независимо выбирают из F и CN.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой (S)-энантиомер одного из предыдущих соединений или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой (R)-энантиомер одного из предыдущих соединений или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов водорода, присоединенных к атомам углерода любых "алкильных", "алкенильных", "алкинильных", "арильных", "фенильных", "циклоалкильных", "гетероциклоалкильных" или "гетероарильных" заместителей или "-C₁₋₆ алкильных-", "алкиленовых", "алкениленовых" и "алкиниленовых" связывающих групп, каждый необязательно, заменен атомом дейтерия.

Кроме того понятно, что некоторые признаки данного изобретения, которые для ясности описаны в контексте различных вариантов осуществления изобретения, также могут быть объединены в один вариант осуществления изобретения. С другой стороны разнообразные признаки данного изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления изобретения, также могут быть предложены отдельно или в любой подходящей подкомбинации.

В различных местах настоящего описания описаны двухвалентные связывающие заместители. В частности предполагается, что каждый двухвалентный соединяющий заместитель включает в себя как прямую, так и обратную формы данного соединяющего заместителя. Например, $-NR(CR'R'')_n-$ включает обе $-NR(CR'R'')_n-$ и $-(CR'R'')_nNR-$. Предполагается, что когда в структуре ясно требуется соединяющая группа, переменные Маркуша, перечисленные для этой группы, являются соединяющими группами.

Термин "n-членный", где n представляет собой целое число, обычно описывает число атомов, образующих кольцо, во фрагменте, где число атомов, образующих кольцо, равно n. Например, пиперидинил является примером 6-членного гетероциклоалкильного кольца, пиразолил является примером 5-членного гетероарильного кольца, пиридил является примером 6-членного гетероарильного кольца, а 1,2,3,4-тетрагидронафталин является примером 10-членной циклоалкильной группы.

В контексте данного документа фраза "необязательно замещенный" означает незамещенный или замещенный. Заместители выбирают независимо, и замещение может находиться в любом химически доступном положении. В контексте данного документа термин "замещенный" означает, что атом водорода удален и заменен заместителем. Единичный двухвалентный заместитель, например, оксо, может заменить два атома водорода. Следует понимать, что замещение у данного атома ограничено валентностью.

В контексте данного документа фразу "каждая переменная" независимо выбирают из означает практически то же, что и "в каждом случае "переменную" выбирают из".

Во всех определениях термин "C_{n-m}" обозначает ряд, который включает в себя конечные точки, где n и m являются целыми числами и указывают на количество атомов углерода. Примеры включают в себя C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₆ и тому подобное.

В контексте данного документа термин "C_{n-m} алкил", использованный индивидуально или в сочетании с другими терминами, относится к насыщенную углеводородной группе, которая может быть неразветвленной или разветвленной, имеющей от n до m атомов углерода. Примеры алкильных фрагментов включают в себя, но не ограничиваясь ими, такие химические группы, как метил (Me), этил (Et), n-пропил (n-Pr), изопропил (iPr), n-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил; высшие гомологи, такие как 2-метил-1-бутил, n-пентил, 3-пентил, n-гексил, 1,2,2-триметилпропил и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода, от 1 до 4 атомов углерода, от 1 до 3 атомов углерода или от 1 до 2 атомов углерода.

В контексте данного документа "C_{n-m} алкенил" относится к алкильной группе, имеющей одну или более двойных углерод-углеродных связей и имеющей от n до m атомов углерода. Примеры алкенильных групп включают в себя, но не ограничиваясь ими, этенил, n-пропенил, изопропенил, n-бутенил, втор-бутенил и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкенильный фрагмент содержит от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа "C_{n-m} алкинил" относится к алкильной группе, имеющей одну или более тройных углерод-углеродных связей и имеющей от n до m атомов углерода. Примеры алкинильных групп включают в себя, но не ограничиваясь ими, этинил, пропин-1-ил, пропин-2-ил и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкинильный фрагмент содержит от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин "C_{n-m} алкокси", использованный индивидуально или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы -O-алкил, где алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. Примеры алкоксигрупп включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, про-

покси (например, н-пропокс и изопропокс), бутокси (например, н-бутокси и трет-бутокси) и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин "амино" относится к группе формулы $-\text{NH}_2$.

В контексте данного документа, термин "арил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к ароматической углеводородной группе, которая может быть моноциклической или полициклической (например, имеющей 2, 3 или 4 конденсированных кольца). Термин " C_{n-m} арил" относится к арильной группе, имеющей от n до m атомов углерода в кольце. Арильные группы включают в себя, например, фенил, нафтил, антраценил, фенантренил, инданил, инденил и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления изобретения арильная группа содержит от 5 до 10 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения арильная группа представляет собой фенил или нафтил. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой фенил.

В контексте данного документа термин "галоген" относится к F, Cl, Br или I. В некоторых вариантах осуществления изобретения галоген представляет собой F, Cl или Br. В некоторых вариантах осуществления изобретения галоген представляет собой F или Cl. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой Cl.

В контексте данного документа " C_{n-m} галогеналкокси" относится к группе формулы $-\text{O}$ -галогеналкил, имеющей от n до m атомов углерода. Пример галогеналкоксигрупп включают OCF_3 и OCHF_2 . В некоторых вариантах осуществления изобретения, галогеналкокси-группа является только фторированной. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин " C_{n-m} галогеналкил", использованный индивидуально или в сочетании с другими терминами, относится к алкильной группе, имеющей от одного атома галогена до $2s+1$ атомов галогена, которые могут быть одинаковыми или разными, где "s" представляет собой число атомов углерода в алкильной группе, где алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения галогеналкильная группа является только фторированной. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода. Пример галогеналкильных групп включают CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CH_2F , CCl_3 , CHCl_2 , C_2Cl_5 и тому подобное.

В контексте данного документа термин "тио" относится к группе формулы $-\text{SH}$.

В контексте данного документа термин "карбамил" относится к группе формулы $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

В контексте данного документа термин "карбонил", использованный индивидуально или в сочетании с другими терминами, относится к группе $-\text{C}(\text{O})-$.

В контексте данного документа термин " C_{n-m} алкиламино" относится к группе формулы $-\text{NH}(\text{алкил})$, где алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин " C_{n-m} алкоксикарбонил" относится к группе формулы $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -алкил, где алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин " C_{n-m} алкилкарбонил" относится к группе формулы $-\text{C}(\text{O})$ -алкил, где алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин " C_{n-m} алкилкарбониламино" относится к группе формулы $-\text{NHC}(\text{O})$ -алкил, где алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин " C_{n-m} алкилсульфониламино" относится к группе формулы $-\text{NHS}(\text{O})_2$ -алкил, где алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин "аминосульфонил" относится к группе формулы $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$.

В контексте данного документа термин " C_{n-m} алкиламиносульфонил" относится к группе формулы $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{алкил})$, где алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин "ди(C_{n-m} алкил)аминосульфонил" относится к группе формулы $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{алкил})_2$, где каждая алкильная группа независимо имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа независимо имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин "аминосульфоиламино" относится к группе формулы $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$.

В контексте данного документа термин " C_{n-m} алкиламиносульфоиламино" относится к группе формулы $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{алкил})$, где алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин "ди(C_{n-m} алкил)аминосульфониламино" относится к группе формулы -NHS(O)₂N(алкил)₂, где каждая алкильная группа независимо имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа независимо имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин "аминокарбониламино", использованный индивидуально или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы -NHC(O)NH₂.

В контексте данного документа термин "C_{n-m} алкиламинокарбониламино" относится к группе формулы -NHC(O)NH(алкил), где алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин "ди(C_{n-m} алкил)аминокарбониламино" относится к группе формулы -NHC(O)N(алкил)₂, где каждая алкильная группа независимо имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа независимо имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин "C_{n-m} алкилкарбамил" относится к группе формулы -C(O)-NH(алкил), где алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин "C_{n-m} алкилтио" относится к группе формулы -S-алкил, где алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин "C_{n-m} алкилсульфинил" относится к группе формулы -S(O)-алкил, где алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин "C_{n-m} алкилсульфонил" относится к группе формулы -S(O)₂-алкил, где алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин "циано-C_{1-n} алкил" относится к группе формулы -(C_{1-n} алкилен)-CN, причем алкильная группа имеет от 1 до n атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет 1-6, 1-4 или 1-3 атомов углерода, например, -(C₁₋₃ алкилен)-CN.

В контексте данного документа термин "НО-C_{1-n} алкил" относится к группе формулы -(C_{1-n} алкилен)-ОН, причем алкильная группа имеет от 1 до n атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет 1-6, 1-4 или 1-3 атомов углерода, например, -(C₁₋₃ алкилен)-ОН.

В контексте данного документа термин "C_{1-n} алкокси-C_{1-n} алкил" относится к группе формулы -(C_{1-n} алкилен)-O(C_{1-n} алкила), причем алкильная группа имеет от 1 до n атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет 1-6, 1-4 или 1-3 атомов углерода, например, -(C₁₋₆ алкилен)-O(C₁₋₆ алкил).

В контексте данного документа термин "карбоксо" относится к группе формулы -C(O)ОН.

В контексте данного документа термин "ди(C_{n-m}-алкил)амино" относится к группе формулы -N(алкил)₂, где каждая из двух алкильных групп независимо имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа независимо имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин "ди(C_{n-m}-алкил)карбамил" относится к группе формулы -C(O)N(алкил)₂, где каждая из двух алкильных групп независимо имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа независимо имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа, термин "C_{n-m} алкилкарбонилокси" представляет собой группу формулы -OC(O)-алкил, причем алкильная группа имеет от n до m атомов углерода.

В контексте данного документа, "аминокарбонилокси" представляет собой группу формулы -OC(O)-NH₂.

В контексте данного документа, "C_{n-m} алкиламинокарбонилокси" представляет собой группу формулы -OC(O)-NH-алкил, причем алкильная группа имеет от n до m атомов углерода.

В контексте данного документа, "ди(C_{n-m} алкил)аминокарбонилокси" представляет собой группу формулы -OC(O)-N(алкил)₂, причем каждая алкильная группа, независимо, имеет от n до m атомов углерода.

В контексте данного документа "C_{n-m} алкоксикарбониламино" относится к группе формулы -NHC(O)O(C_{n-m} алкил), причем алкильная группа имеет от n до m атомов углерода.

В контексте данного документа "циклоалкил" относится к неароматическим циклическим углеводородам, включая циклизированные алкильные и алкенильные группы. Циклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические (например, имеющие 2 конденсированных кольца) группы, спироциклы и мостиковые кольца (например, мостиковая бициклоалкильная группа). Образующие кольцо атомы углерода циклоалкильной группы могут быть обязательно замещены оксо или сульфидо (например, C(O) или C(S)). Также в определение циклоалкила включены фрагменты, которые содержат од-

но или более ароматических колец, конденсированных (т.е. имеющих общую связь) с циклоалкильным кольцом, например бензо- или тиенильные производные циклопентана, циклогексана и тому подобное. Циклоалкильная группа, содержащая конденсированное ароматическое кольцо, может присоединяться по любому атому, образующему кольцо, включая атом, образующий конденсированное ароматическое кольцо. Циклоалкильные группы могут содержать 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода, образующих кольцо (т.е. C₃₋₁₀). В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкил представляет собой C₃₋₁₀ моноциклический или бициклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой C₃₋₇ моноциклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой C₄₋₇ моноциклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой C₄₋₁₀ спироцикл или мостиковый циклоалкил (например, мостиковую бициклоалкильную группу). Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексаденил, циклогептатриенил, норборнил, норпинил, норкарнил, кубан, адамантан, бицикло[1.1.1]пентил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[3.1.1]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил, спиро[3.3]гептанил и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкильная группа представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

В контексте данного документа "гетероарил" относится к моноциклическому или полициклическому (например, имеющему 2 конденсированных кольца) ароматическому гетероциклу, имеющему по меньшей мере один гетероатомный член кольца, выбранный из N, O, S и В. В некоторых вариантах осуществления гетероарильное кольцо имеет 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S, и В. В некоторых вариантах осуществления любой образующий кольцо N в гетероарильном фрагменте может представлять собой N-оксид. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил представляет собой 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил, имеющий 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и В. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил представляет собой 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил, имеющий 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил представляет собой 5-6 моноциклический гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и В. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил представляет собой 5-6 моноциклический гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа содержит 3-10, 4-10, 5-10, 5-7, 3-7 или 5-6 образующих кольцо атомов. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа имеет 1-4 образующих кольцо гетероатомов, 1-3 образующих кольцо гетероатомов, 1-2 образующих кольцо гетероатомов или 1 образующий кольцо гетероатом. Когда гетероарильная группа содержит более одного гетероатомного члена кольца, гетероатомы могут быть одинаковыми или разными. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, пирролил, пиразолил, азолл, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, имидазолил, фурил, тиенил, триазолил (например, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,3,4-триазолил), тетразолил, тиадиазолил (например, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил), хинолинил, изохинолинил, индолил, бензотиенил, бензофуран, бензоксазол, имидазо[1,2-b]тиазолил, пуринил, триазинил, тиено[3,2-b]пиридинил, имидазо[1,2-a]пиридинил, 1,5-нафтиридинил, 1H-пиразоло[4,3-b]пиридинил, и оксадиазолил (например, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил).

В контексте данного документа "гетероциклоалкил" относится к моноциклическим или полициклическим гетероциклам, имеющим по меньшей мере одно неароматическое кольцо (насыщенное или частично ненасыщенное кольцо), где один или более образующих кольцо атомов углерода гетероциклоалкила заменены гетероатомом, выбранным из N, O, S и В и причем образующие кольцо атомы углерода и гетероатомы гетероциклоалкильной группы могут быть необязательно замещены одним или более оксо или сульфидо (например, C(O), S(O), C(S) или S(O)₂, и т.д.). Гетероциклоалкильные группы включают моноциклические и полициклические (например, имеющие 2 конденсированных кольца) системы. В гетероциклоалкил входят моноциклические и полициклические 3-10, 4-10, 5-10, 4-7, 5-7 или 5-6-членные гетероциклоалкильные группы. Гетероциклоалкильные группы могут также включать спироциклы и мостиковые кольца (например, 5-10-членное мостиковое бигетероциклоалкильное кольцо, имеющее один или более образующих кольцо атомов углерода, замененных гетероатомом, независимо выбранным из N, O, S и В). Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена через образующий кольцо атом углерода или образующий кольцо гетероатом. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 3 двойных связей. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 2 двойных связей.

Также в определение гетероциклоалкильной группы включены фрагменты, которые содержат одно или более ароматических колец, конденсированных (т.е. имеющих общую связь) с неароматическим гетероциклическим кольцом, например, бензо- или тиенильные производные пиперидина, морфолина, азепина и т.д. Гетероциклоалкильная группа, содержащая конденсированное ароматическое кольцо, может присоединяться по любому атому, образующему кольцо, включая образующие кольцо атомы конденса-

рованного ароматического кольца. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа содержит от 3 до 10 атомов, образующих кольцо, от 4 до 10 атомов, образующих кольцо, от 3 до 7 атомов, образующих кольцо, или от 5 до 6 атомов, образующих кольцо. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа имеет от 1 до 4 гетероатомов, от 1 до 3 гетероатомов, от 1 до 2 гетероатомов или 1 гетероатом. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой моноциклический 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O, S, и V, и имеющий один или более окисленных членов кольца.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой моноциклический или бициклический 5-10-членный гетероциклоалкил, имеющий 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O, S и V, и имеющий один или более окисленных членов кольца. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой моноциклический или бициклический 5-10-членный гетероциклоалкил, имеющий 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и имеющий один или более окисленных членов кольца. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой моноциклический 5-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и имеющий один или более окисленных членов кольца.

Неограничивающие примеры гетероциклоалкильных групп включают пирролидин-2-он, 1,3-изоксазолидин-2-он, пиранил, тетрагидропиран, оксетанил, азетидинил, морфолино, тиоморфолино, пиперазинил, тетрагидрофуранил, тетрагидроотиенил, пиперидинил, пирролидинил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, имидазолидинил, азепанил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, бензазапен, азабицикло[3.1.0]гексанил, диазабицикло[3.1.0]гексанил, оксабицикло[2.1.1]гексанил, азабицикло[2.2.1]гептанил, диазабицикло[2.2.1]гептанил, азабицикло[3.1.1]гептанил, диазабицикло[3.1.1]гептанил, азабицикло[3.2.1]октанил, диазабицикло[3.2.1]октанил, оксабицикло[2.2.2]октанил, азабицикло[2.2.2]октанил, азаадамантил, диазаадамантил, окса-адамантил, азаспиро[3.3]гептанил, диазаспиро[3.3]гептанил, окса-азаспиро[3.3]гептанил, азаспиро[3.4]октанил, диазаспиро[3.4]октанил, окса-азаспиро[3.4]октанил, азаспиро[2.5]октанил, диазаспиро[2.5]октанил, азаспиро[4.4]нонанил, диазаспиро[4.4]нонанил, окса-азаспиро[4.4]нонанил, азаспиро[4.5]деканил, диазаспиро[4.5]деканил, диазаспиро[4.4]нонанил, окса-диазаспиро[4.4]нонанил и т.п. Другие примеры гетероциклоалкилов включают 1,6-дигидропиридинил (например, 6-оксо-1,6-дигидропиридинил).

В контексте данного документа " C_{o-p} циклоалкил- C_{n-m} алкил-" относится к группе формулы циклоалкил-алкилен-, где циклоалкил имеет от o до p атомов углерода, и алкиленовая связывающая группа имеет от n до m атомов углерода.

В контексте данного документа " C_{o-p} арил- C_{n-m} алкил-" относится к группе формулы арил-алкилен-, где арил имеет от o до p атомов углерода, и алкиленовая связывающая группа имеет от n до m атомов углерода.

В контексте данного документа "гетероарил- C_{n-m} алкил-" относится к группе формулы гетероарил-алкилен-, где алкиленовая связывающая группа имеет от n до m атомов углерода.

В контексте данного документа "гетероциклоалкил- C_{n-m} алкил-" относится к группе формулы гетероциклоалкил-алкилен-, где алкиленовая связывающая группа имеет от n до m атомов углерода.

В контексте данного документа термин "алкильная связывающая группа" представляет собой двухвалентную алкильную группу с прямой или разветвленной цепью ("алкиленовая группа"). Например, " C_{o-p} циклоалкил- C_{n-m} алкил-", " C_{o-p} арил- C_{n-m} алкил-", "фенил- C_{n-m} алкил-", "гетероарил- C_{n-m} алкил-" и "гетероциклоалкил- C_{n-m} алкил-" содержат алкильные связывающие группы. Примеры "алкильных связывающих групп" или "алкиленовых групп" включают метилен, этан-1,1-диил, этан-1,2-диил, пропан-1,3-дилил, пропан-1,2-диил, пропан-1,1-диил и тому подобные.

В некоторых местах определения или варианты осуществления относятся к конкретным кольцам (например, азетидиновому кольцу, пиридиновому кольцу и т.д.). Если не указано иное, эти кольца могут присоединяться через любой член кольца при условии, что валентность атома не превышена. Например, азетидиновое кольцо может присоединяться через любое положение кольца, тогда как пиридин-3-ил присоединяется через положение 3.

В контексте данного документа термин "оксо" относится к атому кислорода (т.е., =O) в качестве двухвалентного заместителя, образующего карбонильную группу при присоединении к углероду (например, C=O или C(O)), или присоединенного к гетероатому азота или серы, образующего нитрозо, сульфинильную или сульфонильную группу.

В контексте данного документа термин "независимо выбранный из" означает, что каждое случай переменной или заместителя, например, R^{2A} , независимо выбирают в каждом случае из подходящего перечня.

Соединения, описанные в данном документе, могут быть асимметрическими (например, имеющими один или более стереоцентров). Предполагаются все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, если не указано иное. Соединения по настоящему изобретению, которые содержат асимметрически замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активной или рацемической формах. Способы получения оптически активных форм из оптически неактивных исходных материалов известны в данной области техники, как, например, разделение рацемических смесей или с помощью стереоселек-

тивного синтеза. В описанных в данном документе соединениях также могут присутствовать многие геометрические изомеры олефинов, C=N двойных связей и тому подобное, и все такие стабильные изомеры рассматриваются в настоящем изобретении. Цис и транс геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм. В некоторых вариантах осуществления соединение имеет конфигурацию (R)-. В некоторых вариантах осуществления соединение имеет конфигурацию (S)-. Формулы (например, формула (I), (II) и т.д.), предложенные в данном документе, включают стереоизомеры соединений.

Разделение рацемических смесей соединений может быть осуществлено любым из многочисленных способов, известных в данной области техники. Пример способа включает фракционную перекристаллизацию с использованием хиральной разделительной кислоты, которая является оптически активной солеобразующей органической кислотой. Подходящие разделяющие агенты для способов фракционной перекристаллизации представляют собой, например, оптически активные кислоты, такие как D- и L-формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты или разнообразных оптически активных камфорсульфоновых кислот, таких как β-камфорсульфовая кислота. Другие разделяющие агенты, пригодные для способов фракционной перекристаллизации, включают в себя стереоизомерно чистые формы α-метилбензиламина (например, S и R формы или диастереомерно чистые формы), 2-фенилглицинола, норэфедрина, эфедрина, N-метилэфедрина, циклогексилэтиламина, 1,2-диаминоциклогексана и тому подобное.

Разделение рацемических смесей также можно проводить элюированием на колонке, содержащей оптически активный разделяющий агент (например, динитробензоилфенилглицин). Подходящую композицию растворителей для элюирования может определить специалист в данной области техники.

Соединения, предложенные в данном документе, также включают в себя таутомерные формы. Таутомерные формы возникают вследствие обмена одинарной связи с соседней двойной связью и сопутствующего перехода протона. Таутомерные формы включают в себя прототропные таутомеры, которые отличаются местом присоединения протона и имеют одинаковую эмпирическую форму и общий заряд. Примеры прототропных таутомеров включают в себя пары кетон-енол, пары амид-имидная кислота, пары лактам-лактим, пары енамин-имин и кольцевые формы, где протон может занимать два или более положений гетероциклической системы, например, 1H- и 3H-имидазол, 1H-, 2H- и 4H-1,2,4-триазол, 1H- и 2H-изоиндол, 2-гидроксипиридин и 2-пиридон и 1H- и 2H-пиразол. Таутомерные формы могут находиться в равновесии или быть стерически заблокированы в одной форме посредством соответствующего замещения.

Все соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут находиться вместе с другими веществами, такими как вода и растворители (например, гидраты и сольваты), или могут быть выделены.

В некоторых вариантах осуществления получение соединений может включать прибавление кислот или оснований, например, для катализа желаемой реакции или образования солевых форм, таких как соли присоединения кислоты.

В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в данном документе, или их соли являются по существу выделенными. Под "по существу выделенным" подразумевается, что соединение, по меньшей мере, частично или в значительной степени отделено от окружающей среды, в которой оно было образовано или обнаружено. Частичное разделение может включать, например, композицию, обогащенную соединениями, предложенными в данном документе. Отделение по существу может включать в себя композиции, содержащие по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97% или по меньшей мере около 99% масс. соединений, предложенных в данном документе, или их солей. Способы выделения соединений и их солей являются обычными в данной области техники.

Под подразумевается, что термин "соединение", в контексте данного документа, включает в себя все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы представленных структур. Предполагается, что соединения, идентифицированные по названию или структуре как одна конкретная таутомерная форма, включают другие таутомерные формы, если не указано иное.

Фраза "фармацевтически приемлемый" используется в данном документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках рационального медицинского решения, являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соразмерно разумному соотношению пользы/риска.

Данная заявка также включает в себя фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в данном документе. В контексте данного документа термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным описанных соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем преобразования существующего кислотного или основного фрагмента в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных ос-

татков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению включают обычные нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, с помощью традиционных химических способов. Как правило, такие соли могут быть получены путем приведения в контакт данных соединений в свободной кислотной или основной формах со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде, или в органическом растворителе или в их смеси; в целом предпочтительными являются неводные среды, такие как простой эфир, этилацетат, спирты (например, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (ACN). Перечни подходящих солей находятся в Remington Pharmaceutical Sciences, 17-е изд., Mack Publishing Company, Истон, Пенсильвания, 1985, стр. 1418 и Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Синтез.

Как будет понятно специалистам в данной области техники, предложенные в данном документе соединения, включая их соли и стереоизомеры, могут быть получены с использованием известных способов органического синтеза и могут быть синтезированы в соответствии с любым из многочисленных возможных путей синтеза, например, представленных на схемах ниже.

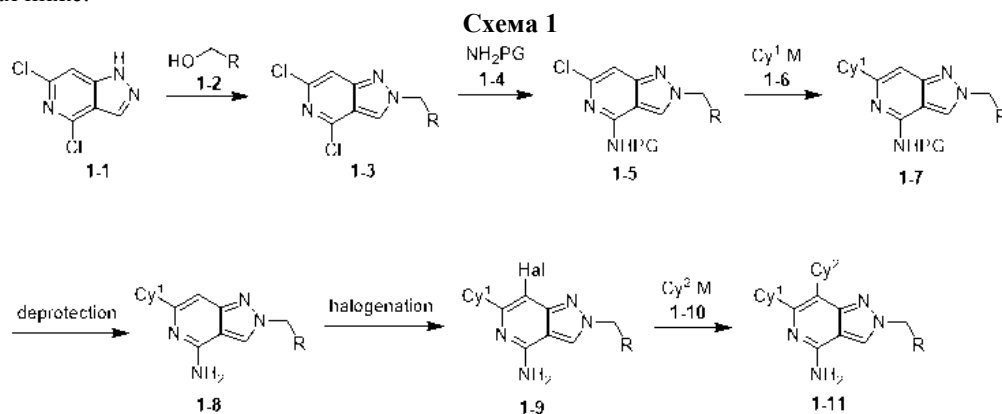
Реакции для получения соединений, описанных в данном документе, могут быть проведены в подходящих растворителях, которые могут быть легко выбраны специалистом в области органического синтеза. Подходящие растворители могут быть практически не реагирующими с исходными материалами (реагентами), промежуточными соединениями или продуктами при температурах, при которых проводят реакции (например, температурах, которые могут варьироваться от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя). Данную реакцию можно проводить в одном растворителе или смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции квалифицированный специалист может выбрать подходящие растворители для конкретной стадии реакции.

Выражения "температура окружающей среды" или "комнатная температура" или "кт" в контексте данного документа являются общепринятыми в данной области техники и относятся в целом к температуре, например, температуре реакции, которая приблизительно равна температуре помещения, в котором проводится реакция, например, температуре от около 20°C до около 30°C.

Получение соединений описанные в данном документе может включать защиту и снятие защиты с различных химических групп. Необходимость защиты и снятия защиты, а также выбор подходящих защитных групп может быть легко определен специалистом в данной области. Химию защитных групп можно найти, например, в T. W. Greene и P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999).

Реакции можно контролировать любым подходящим способом, известным в данной области техники. Например, образование продукта можно контролировать с помощью спектроскопических средств, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например, ¹H или ¹³C), инфракрасная спектроскопия, спектроскопия (например, УФ-видимая), масс-спектрометрия или хроматографические способы, такие как жидкостная хроматография/масс-спектропия (ЖХМС) или тонкослойная хроматография (ТСХ). Специалисты в данной области техники могут очистить соединения различными способами, включая высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) и нормально-фазовую хроматографию на диоксиде кремния.

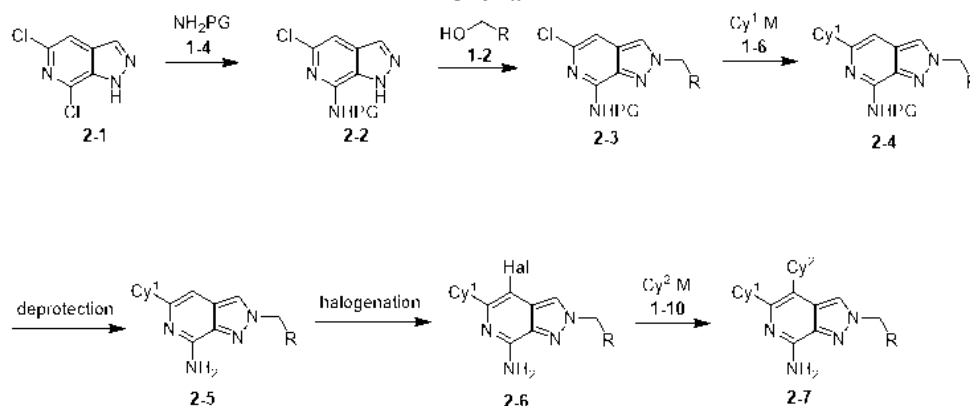
Соединения формулы (I) могут быть получены, например, с использованием способа, приведенного на схемах ниже.



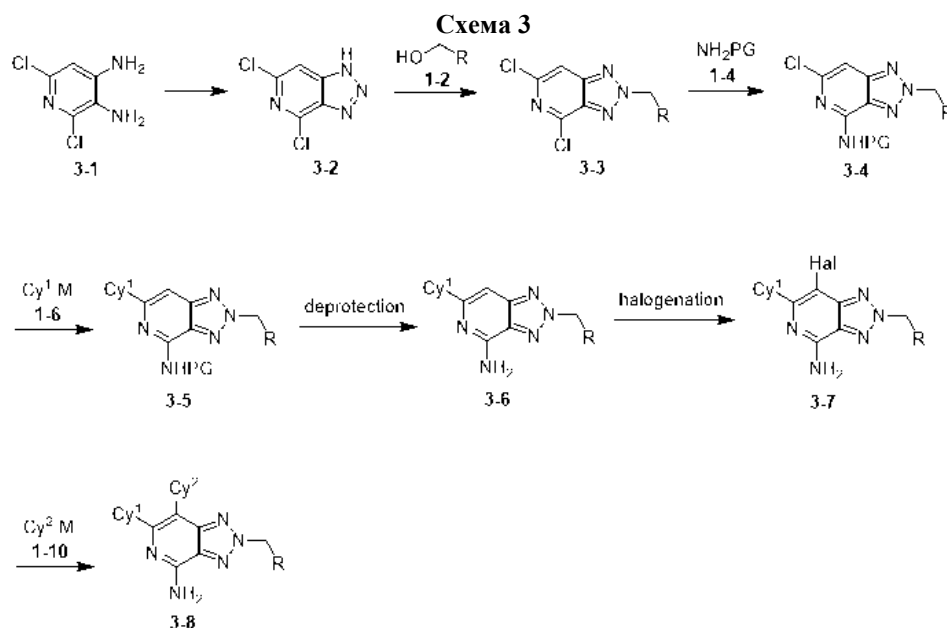
Соединения формулы 1-11 могут быть получены путем синтеза, описанного на схеме 1. Соответствующая реакция, такая как реакция Мицунобу, между исходными материалами 1-1 и 1-2 может быть проведена в подходящих условиях (например, с использованием DEAD и Ph₃P) с образованием промежуточного соединения 1-3. Реакция нуклеофильного ароматического замещения (S_NAr) промежуточного

соединения 1-3 амином 1-4 (PG - подходящая защитная группа, например, 2,4-диметоксибензил) позволяет получить соединение 1-5. Соединение 1-5 затем может быть подвергнуто реакции кросс-сочетания с аддуктом формулы 1-6, в котором М представляет собой бороновую кислоту, эфир бороновой кислоты или соответственно замещенный металл (например, М представляет собой $B(OR)_2$, $Sn(\text{алкил})_3$ или $Zn-Hal$), при стандартных условиях реакции кросс-сочетания Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания) или в стандартных условиях кросс-сочетания Стилле (например, в присутствии палладиевого катализатора) или в стандартных условиях кросс-сочетания Негиши (например, в присутствии палладиевого катализатора) с получением продукта кросс-сочетания, который подвергается удалению защитной группы с образованием промежуточного соединения 1-8. Галогенирование 1-8 подходящим реагентом, таким как N-бромсукцинимид (NBS), приводит к образованию промежуточного продукта 1-9. Затем конечный продукт 1-11 может быть получен путем взаимодействия соединения 1-9 с аддуктом формулы 1-10 с использованием условий реакции, аналогичных описанным, для получения 1-7 из 1-5. Последовательность вышеупомянутых стадий синтеза может быть изменена, если это будет сочтено целесообразным, для соответствия каждому аналоговому синтезу.

Схема 2



Соединения формулы 2-7 могут быть получены путем синтеза, описанного на схеме 2. Реакция нуклеофильного ароматического замещения (S_NAr) исходного материала 2-1 амином 1-4 (где PG представляет собой подходящую защитную группу, такую как 2,4-диметоксибензил) позволяет получить соединение 2-2. Соответствующая реакция, такая как реакция Мицунобу, между 2-2 и спиртом 1-2 затем может быть проведена в подходящих условиях (таких как использование DEAD и Ph_3P) с образованием промежуточного соединения 2-3. Соединение 2-3 затем может быть подвергнуто реакции кросс-сочетания с аддуктом формулы 1-6, в котором М представляет собой бороновую кислоту, эфир бороновой кислоты или соответственно замещенный металл (например, М представляет собой $B(OR)_2$, $Sn(\text{алкил})_3$ или $Zn-Hal$), при стандартных условиях реакции кросс-сочетания Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания) или в стандартных условиях кросс-сочетания Стилле (например, в присутствии палладиевого катализатора) или в стандартных условиях кросс-сочетания Негиши (например, в присутствии палладиевого катализатора) с получением продукта кросс-сочетания, который подвергается удалению защитной группы с образованием промежуточного соединения 2-5. Галогенирование 2-5 подходящим реагентом, таким как N-бромсукцинимид (NBS), приводит к образованию промежуточного продукта 2-6. Затем конечный продукт 2-7 может быть получен путем взаимодействия соединения 2-6 с аддуктом формулы 1-10 с использованием условий реакции, аналогичных описанным, для получения 2-4 из 2-3. Последовательность вышеупомянутых стадий синтеза может быть изменена, если это будет сочтено целесообразным, для соответствия каждому аналоговому синтезу.



Соединения формулы 3-8 могут быть получены путем синтеза, представленного на схеме 3. Реакция циклизации исходного материала 3-1 с использованием подходящих реагентов, таких как NaNO_2 и HCl , позволяет получить бициклическое соединение 3-2. Реакция сочетания, такая как реакция Мицунобу, между 3-2 и спиртом 1-2 затем может быть проведена в подходящих условиях (таких как использование DEAD и Ph_3P) с образованием промежуточного соединения 3-3. Реакция нуклеофильного ароматического замещения ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) 3-3 амином 1-4 (PG представляет собой подходящую защитную группу, такую как 2,4-диметоксипензил) позволяет получить соединение 3-4. Промежуточное соединение 3-4 затем может быть подвергнуто реакции кросс-сочетания с аддуктом формулы 1-6, в котором М представляет собой бороновую кислоту, эфир бороновой кислоты или соответственно замещенный металл (например, М представляет собой $\text{B}(\text{OR})_2$, $\text{Sn}(\text{алкил})_3$ или $\text{Zn}-\text{Hal}$), при стандартных условиях реакции кросс-сочетания Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания) или в стандартных условиях кросс-сочетания Стилле (например, в присутствии палладиевого катализатора) или в стандартных условиях кросс-сочетания Негиши (например, в присутствии палладиевого катализатора) с получением продукта кросс-сочетания 3-5, который подвергается удалению защитной группы с образованием 3-6. Галогенирование 3-6 подходящим реагентом, таким как N-бромсукцинимид (NBS), приводит к образованию соединения 3-7. Затем конечный продукт 3-8 может быть получен путем взаимодействия соединения 3-7 с аддуктом формулы 1-10 с использованием условий реакции, аналогичных описанным, для получения 3-5 из 3-4. Последовательность вышеупомянутых стадий синтеза может быть изменена, если это будет сочтено целесообразным, для соответствия каждому аналоговому синтезу.

Способы использования.

Соединения по настоящему раскрытию могут модулировать активность аденозиновых рецепторов, таких как рецепторы подтипов A_2A и A_2B . Соответственно, соединения, соли или стереоизомеры, описанные в данном документе, могут применяться в способах ингибирования аденозиновых рецепторов (например, рецепторов A_2A и/или A_2B) путем приведения в контакт данного рецептора с любым одним или более соединениями, солями или композициями, описанными в данном документе. В некоторых вариантах осуществления соединения или соли могут применяться в способах ингибирования активности аденозинового рецептора у индивидуума/пациента, нуждающегося в ингибировании, путем введения эффективного количества соединения или соли, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления модулирование представляет собой ингибирование. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт происходит *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт осуществляют *ex vivo* или *in vitro*.

Описанные в данном документе соединения или соли могут быть селективными. Под "селективным" подразумевается, что соединение связывается или ингибирует аденозиновый рецептор с большей аффинностью или активностью, соответственно, по сравнению, по меньшей мере, с одним другим рецептором, киназой и т.д. Соединения по настоящему изобретению также могут быть двойными антагонистами (т.е. ингибиторами) аденозиновых рецепторов, например, аденозиновых рецепторов A_2A и A_2B .

Другой аспект настоящего изобретения относится к способам лечения заболевания или расстройства, связанного с аденозиновым рецептором, у индивидуума (например, пациента) путем введения индивидууму, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества или дозы одного или более соединений по настоящему изобретению или его фармацевтической композиции. Заболевание или расстройство, связанное с аденозиновым рецептором, может включать в себя любое заболевание,

расстройство или патологическое состояние, которое прямо или косвенно связано с экспрессией или активностью аденозиновым рецептором, включая уровни сверхэкспрессии и/или аномальной активности.

Соединения по настоящему изобретению пригодны при лечении заболеваний, связанных с активностью аденозиновых рецепторов, включая, например, рак, воспалительные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, нейродегенеративные заболевания, иммуномодулирующие расстройства, заболевания центральной нервной системы и диабет.

Основываясь на неотъемлемой роли аденозиновых рецепторов, например, A2A, A2B, во множестве иммуносупрессивных механизмов, разработка ингибиторов может усилить иммунную систему для подавления прогрессирования опухоли. Ингибиторы аденозиновых рецепторов можно применять для лечения, отдельно или в сочетании с другими видами лечения, рака мочевого пузыря, рака легких (например, немелкоклеточного рака легких (НМРЛ), метастазов в легкие), меланомы (например, метастатической меланомы), рака груди, рака шейки матки, рака яичников, колоректального рака, рака поджелудочной железы, рака пищевода, рака простаты, рака почек, рака кожи, рака щитовидной железы, рака печени, рака матки, рака головы и шеи и почечно-клеточной карциномы (Antonioli, L. et al., *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 842-857). Также см, <https://globenewswire.com/news-release/2017/04/04/954192/0/en/Corvus-Pharmaceuticals-Announces-Interim-Results-from-Ongoing-Phase-1-1b-Study-Demonstrating-Safety-and-Clinical-Activity-of-Lead-Checkpoint-Inhibitor-CPI-444-in-Patients-with-Adva.html>; Cekic C. et al., *J Immunol*, 2012, 188:198-205; Iannone, R. et al., *Am. J. Cancer Res.* 2014, 4:172-181 (исследование показывает, что блокада как A2A, так и CD73 усиливает противоопухолевую активность терапии анти-CTLA-4 mAb на модели мышиной меланомы B16F10); Iannone, R. et al., *Neoplasia*, 2013, 15:1400-1410 и Beavis PA., et al., *Proc Natl Acad Sci. США*, 2013, 110:14711-14716 (исследование показывает, что блокада A2A и CD73 снижает метастазирование в модели опухоли молочной железы 4T1 с высокой экспрессией CD73). В некоторых вариантах осуществления рак простаты представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (mCRPC). В некоторых вариантах осуществления колоректальный рак представляет собой колоректальную карциному (CRC).

В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак легких (например, немелкоклеточный рак легкого), меланому, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак простаты, рак печени, рак толстой кишки, рак эндометрия, рак мочевого пузыря, рак кожи, рак матки, рак почки, рак желудка или саркому. В некоторых вариантах осуществления саркома представляет собой опухоль Аскина, гроздевидную саркому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную гемангиоэндотелиому, злокачественную шванному, остеосаркому, альвеолярную мягкотканную саркому, ангиосаркому, филлоидную кистосаркому, взрывающую дерматофибросаркому, десмоидную опухоль, десмопластическую мелкокруглоклеточную опухоль, эпителиоидную саркому, внескелетную хондросаркому, внескелетную остеосаркому, фибросаркому, гастроинтестинальную стромальную опухоль (GIST), гемангиоперицитому, гемангиосаркому, саркому Капоши, лейомиосаркому, липосаркому, лимфангиосаркому, лимфосаркому, злокачественную опухоль периферических нервных оболочек (MPNST), нейрофибросаркому, рабдомиосаркому, синовиальную саркому или недифференцированную плеоморфную саркому.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой мезотелиому или аденокарциному. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой мезотелиому. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой аденокарциному.

MDSC (супрессорные клетки миелоидного происхождения) представляют собой гетерогенную группу иммунных клеток миелоидного происхождения (семейство клеток, происходящих из стволовых клеток костного мозга). MDSC сильно распространяются в патологических ситуациях, таких как хронические инфекции и рак, в результате измененного гематопоза. MDSC отличаются от других типов миелоидных клеток, в которых они обладают сильной иммуносупрессивной активностью, а не иммуностимулирующими свойствами. Подобно другим миелоидным клеткам, MDSC взаимодействуют с другими типами иммунных клеток, включая Т-клетки, дендритные клетки, макрофаги и естественные клетки-киллеры, чтобы регулировать их функции. В некоторых вариантах осуществления соединения и т.д., описанные в данном документе, можно применять в способах, относящихся к раковой ткани (например, опухолям) с высокой инфильтрацией MDSC, включая солидные опухоли с высоким базальным уровнем макрофага и/или инфильтрации MDSC.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно применять для лечения воспаления легких, включая индуцированный блеомицином фиброз легких и повреждение, связанное с дефицитом аденозиндезаминазы (Baraldi, et al., *Chem. Rev.*, 2008, 108, 238-263).

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно применять для лечения воспалительного заболевания, такого как аллергические реакции (например, аллергические реакции, зависящие от аденозинового рецептора A2B) и других иммунных реакций, зависящих от аденозинового рецептора. Дополнительные воспалительные заболевания, которые можно лечить с помощью соединений по настоящему изобретению, включают респираторные расстройства, сепсис, реперфузионное повреждение и тромбоз.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно применять для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда, стенокардия, сердечная недостаточность), цереброваскулярное заболевание (инсульт, транзиторная ишемическая атака), заболевание периферических артерий и атеросклероз аорты и аневризма. Атеросклероз является основным этиологическим фактором многих типов сердечно-сосудистых заболеваний. Атеросклероз начинается в подростковом возрасте с липидных полосок, которые в зрелом возрасте прогрессируют до бляшек и, наконец, приводят к тромботическим явлениям, которые вызывают закупорку сосудов, что приводит к клинически значимой заболеваемости и смертности. Антагонисты аденозинового рецептора A_{2B} и аденозинового рецептора A_{2A} могут быть пригодны для предотвращения образования атеросклеротических бляшек (Eisenstein, A. et al., *J. Cell Physiol.*, 2015, 230(12), 2891-2897).

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно применять для лечения нарушений двигательной активности; дефицита, вызванного дегенерацией дофаминной системы полосатого тела; и болезни Паркинсона; некоторых из мотивационных симптомов депрессии (Collins, L. E. et al. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2012, 100, 498-505.).

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно применять для лечения диабета и связанных с ним расстройств, таких как инсулинорезистентность. Диабет влияет на выработку аденозина и экспрессию аденозиновых рецепторов A_{2B} (A_{2BR}), которые стимулируют выработку IL-6 и CRP, инсулинорезистентность и связь между A_{2B}R однонуклеотидными полиморфизмами генов (ADORA2B SNP) и маркерами воспаления. Повышенная передача сигналов A_{2BR} при диабете может частично повышать инсулинорезистентность за счет повышения провоспалительных медиаторов. Селективные блокаторы A_{2BR} могут быть пригодны для лечения инсулинорезистентности (Figler, R. A. et al. *Diabetes*, 2011, 60 (2), 669-679).

Полагают, что соединения, представленные в данном документе, например, соединения формулы (I) или любые их варианты осуществления, могут обладать удовлетворительным фармакологическим профилем и многообещающими биофармацевтическими свойствами, такими как токсикологический профиль, метаболизм и фармакокинетические свойства, растворимость и проницаемость. Следует понимать, что определение соответствующих биофармацевтических свойств находится в пределах компетенции специалиста в данной области, например, определение цитотоксичности в клетках или ингибирование определенных мишеней или каналов для определения потенциальной токсичности.

Термины "индивид" или "пациент", используемые взаимозаменяемо, относятся к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышам, крысам, другим грызунам, кроликам, собакам, котам, свиньям, крупному рогатому скоту, овцам, лошадям или приматам и наиболее предпочтительно людям.

Фраза "терапевтически эффективное количество" относится к количеству активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или медицинский отклик в ткани, системе, животном, индивиде или человеке, необходимый исследователю, ветеринару, врачу или другому клиницисту.

В контексте данного документа, термин "лечение" относится к одному или более количеству из (1) ингибирования заболевания; например, ингибирования заболевания, патологического состояния или расстройства у индивида, который ощущает или демонстрирует патологию или симптоматологию заболевания, патологического состояния или расстройства (т.е. прекращение дальнейшего развития патологии и/или симптоматологии); и (2) ослабления заболевания; например, ослабления заболевания, патологического состояния или расстройства у индивида, который ощущает или демонстрирует патологию или симптоматологию заболевания, патологического состояния или расстройства (т.е. обратное развитие патологии и/или симптоматологии), такого как уменьшение тяжести заболевания.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению пригодны для предотвращения или снижения риска развития любого из заболеваний, упомянутых в данном документе; например, предотвращения или снижения риска развития заболевания, состояния или расстройства у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или расстройству, но еще не испытывает или не демонстрирует патологию или симптоматику заболевания.

Комбинированная терапия.

I. Терапевтические средства, влияющие на иммунные контрольные точки.

В некоторых вариантах осуществления двойные ингибиторы A_{2A} и A_{2B}, предложенные в данном документе, можно использовать в комбинации с одним или более ингибиторами иммунной контрольной точки для лечения рака, как описано в данном документе. В одном варианте осуществления комбинацию с одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек, как описано в данном документе, можно использовать для лечения меланомы. Соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек. Иллюстративные примеры ингибиторов иммунных контрольных точек включают в себя ингибиторы, направленные на молекулы иммунных контрольных точек, такие как CD20, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, GITR, CSF1R, JAK, PI3K дельта, PI3K гамма, TAM, аргиназа, HPK1, CD137 (также известный как 4-1BB), ICOS, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, TIGIT, PD-1, PD-L1 и PD-L2. В некоторых вариантах осу-

ществления молекула иммунной контрольной точки представляет собой молекулу, стимулирующую контрольную точку, выбранную из CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR и CD137. В некоторых вариантах осуществления молекула иммунной контрольной точки представляет собой молекулу, ингибирующую контрольную точку, выбранную из A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT и VISTA. В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в данном документе, можно использовать в комбинации с одним или более агентами, выбранными из ингибиторов KIR, ингибиторов TIGIT, ингибиторов LAIR1, ингибиторов CD160, ингибиторов 2B4 и ингибиторов TGF β .

В некоторых вариантах осуществления двойные ингибиторы A2A и A2B, предложенные в данном документе, можно использовать в комбинации с одним или более агонистами молекул иммунной контрольной точки, например, OX40, CD27, OX40, GITR и CD137 (также известный как 4-1BB).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой антитело анти-PD1, антитело анти-PD-L1 или антитело анти-CTLA-4.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1, например моноклональное антитело анти-PD-1. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело анти-PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб (также известный как МК-3475), дурвалумаб (Imfinzi®), пидилизумаб, SHR-1210, PDR001, MGA012, PDR001, AB122 или AMP-224. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело анти-PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело анти-PD1 представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело анти-PD-1 представляет собой MGA012. В некоторых вариантах осуществления антитело анти-PD1 представляет собой SHR-1210. Другое противораковое средство(-а) включает терапевтические антитела, такие как 4-1BB (например, урелумаб, утомилумаб).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1, например моноклональное антитело анти-PD-L1. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело анти-PD-L1 представляет собой BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (также известный как RG7446) или MSB0010718C. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело анти-PD-L1 представляет собой MPDL3280A или MEDI4736.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1 и PD-L1, например моноклональное антитело анти-PD-1/PD-L1. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1/PD-L1 представляет собой MCLA-136.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор представляет собой MCLA-145.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4, например, антитело анти-CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления антитело анти-CTLA-4 представляет собой ипилимумаб, тремелимумаб, AGEN1884 или CP-675,206.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор LAG3, например, антитело анти-LAG3. В некоторых вариантах осуществления антитело анти-LAG3 представляет собой BMS-986016, LAG525 или INCAGN2385.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TIM3, например, антитело анти-TIM3. В некоторых вариантах осуществления антитело анти-TIM3 представляет собой INCAGN2390, MBG453 или TSR-022.

В некоторых вариантах осуществления молекула ингибитора иммунной контрольной точки является ингибитором GITR, например, антитело анти-GITR. В некоторых вариантах осуществления антитело анти-GITR представляет собой TRX518, МК-4166, INCAGN1876, МК-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323 или MEDI1873.

В некоторых вариантах осуществления молекула ингибитора иммунной контрольной точки является агонистом OX40, например, агонистом антитела OX40 или слитого белка OX40L. В некоторых вариантах осуществления антитело анти-OX40 представляет собой MEDI0562, MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998 или BMS-986178. В некоторых вариантах осуществления слитый белок OX40L представляет собой MEDI6383.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD20, например, антитело анти-CD20. В некоторых вариантах осуществления антитело анти-CD20 представляет собой обинутумаб или ритуксимаб.

Соединения по настоящему изобретению можно применять в комбинации с биспецифичными антителами. В некоторых вариантах осуществления один из доменов биспецифических антител нацеливается на PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3, опухолеспецифические антигены (например, CD70) или рецептор TGF β .

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно применять в комбинации с одним или более ингибиторами метаболических ферментов. В некоторых вариантах осуществления ингибитор метаболического фермента представляет собой ингибитор IDO1, TDO или

аргиназы. Примеры ингибиторов IDO1 включают эпакадостат, NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 и LY338196.

Как предусмотрено по всему документу, дополнительные соединения, ингибиторы, вещества и т. д. могут быть объединены с соединением по настоящему изобретению в единичной или непрерывной лекарственной форме, или их можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных лекарственных форм.

II. Способы лечения рака.

На рост и выживаемость злокачественных клеток могут влиять многочисленные сигнальные пути. Таким образом, эффективным является объединение различных ингибиторов ферментов/белков/рецепторов, которые изменяют активность различных мишеней, для лечения таких патологических состояний. Нацеливание на более чем один сигнальный путь (или более чем одну биологическую молекулу, вовлеченную в данный сигнальный путь) может уменьшать вероятность возникновения устойчивости к лекарственному средству в клеточной популяции и/или уменьшать токсичность лечения.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с одним или более другими ингибиторами ферментов/белков/рецепторов или одной или более терапий для лечения заболеваний, таких как рак. Примеры заболеваний и показаний, которые можно лечить с помощью комбинированной терапии, включают те, которые описаны в данном документе.

Соединения по настоящему изобретению можно применять в сочетании с одним или более дополнительными фармацевтическими агентами, такими как, например, химиотерапевтические средства, иммуноонкологические агенты, ингибиторы метаболических ферментов, ингибиторы хемокиновых рецепторов и ингибиторы фосфатазы, а также таргетную терапию, такую как Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK, c-MET, VEGFR, PDGFR, c-Kit, IGF-1R, RAF и ингибиторы FAK киназы. Один или более дополнительных фармацевтических агентов можно вводить пациенту одновременно или последовательно.

Например, соединения, описанные в данном документе, могут быть объединены с одним или более ингибиторами следующих киназ для лечения рака и других заболеваний или расстройств, описанных в данном документе: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- β R, PKA, PKG, PKC, CaM-киназа, фосфорилакиназа, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β R, CSF1R, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK и B-Raf. Неограничивающие примеры ингибиторов, которые можно комбинировать с соединениями по настоящему описанию для лечения рака и других заболеваний и расстройств, описанных в данном документе, включают в себя ингибитор FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 или FGFR4, например, INCB54828, INCB62079 и INCB63904), ингибитор JAK (JAK1 и/или JAK2, например, руксолитиниб, барицитиниб или INCB39110), ингибитор IDO (например, эпакадостат, NLG919 или BMS-986205), ингибитор LSD1 (например, INCB59872 и INCB60003), ингибитор TDO, ингибитор PI3K-дельта (например, INCB50797 и INCB50465), ингибитор Pim, ингибитор CSF1R, тирозинкиназы TAM-рецептора (Tуго-3, Axl и Mer), ингибитор гистондеацетилазы (HDAC), такой как ингибитор HDAC8, ингибитор ангиогенеза, ингибитор рецептора интерлейкина, бром и ингибиторы экстраконецевых членов семейства (например, ингибиторы доменов брома или ингибиторы BET, такие как INCB54329 и INCB57643) и антагонист рецептора аденозина или их комбинации.

Примеры антител для применения в комбинированной терапии включают в себя, но не ограничиваются ими, трастузумаб (например, анти-HER2), ранибузумаб (например, анти-VEGF-A), бевацизумаб (торговое наименование авастин, например, анти-VEGF), панитумумаб (например, анти-EGFR), цетуксимаб (например, анти-EGFR), ритуксан (анти-CD20) и антитела, направленные на c-MET.

Один или более из следующих агентов могут быть использованы в сочетании с соединениями по настоящему изобретению и представлены в качестве неограничивающего списка: цитостатический агент, цисплатин, доксорубин, таксотер, таксол, этопозид, иринотекан, камптостар, топотекан, паклитаксел, доцетаксел, эпотилоны, тамоксифен, 5-фторурацил, метотрексат, темозоломид, циклофосфамид, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, IRESSA™ (гефитиниб), TARCEVA™ (эрлотиниб), антитела к EGFR, интрон, ага-С, адриамицин, цитоксан, гемцитабин, урациловый иприт, хлорметин, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтиленмеламин, триэтилендиэтиленфосфороамин, бусульфид, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин, флоксуридин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабин фосфат, оксалиплатин, лейковирин, ELOXATIN™ (оксалиплатин), пентостатин, винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, дактиномицин, даунорубин, доксорубин, эпирубин, идарубин, митрамицин, дезоксикоформицин, митомицин-С, L-аспарагиназа, тенипозид 17 α -этинилэстрадиол, диэтилстилбестрол, тестостерон, преднизон, флуоксиместерон, дромостанолон пропионат, тестолактон, мегестролацетат, метилпреднизолон, метилтестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлортрианизен, гидроксипрогестерон, амилглютетимид, эстрамустин, медроксипрогестерон ацетат, лейпролид, флутамид, торемифен, гозерелин, карбоплатин, гидроксимочевина, амсакрин, прокарбазин, митотан, митоксантрон, левамизол, навельбин, анастрозол, летразол, капецитабин, релоксафин, дролоксафин, гексаметилмеламин, авастин, HERCEPTIN™ (трастузумаб), BEXXAR™ (тозитумомаб), VELCADE™ (бортезомиб),

ZEVALIN™ (ибритумомаб тиуксетан), TRISENOX™ (триоксид мышьяка), XELODA™ (капецитабин), винорелбин, порфирмер, ERBITUX™ (цетуксимаб), тиотепа, альтретамин, мелфалан, трастузумаб, лерозол, фульвестрант, экземестан, ифосфомид, ритуксимаб, C225 (цетуксимаб), кампат (алемтузумаб), клофарабин, кладрибин, афидиколон, ритуксан, сунитиниб, дасатиниб, тезацитабин, Sml1, флударабин, пентостатин, триапин, дидокс, тримидокс, амидокс, 3-AP и MDL-101,731.

Соединения по данному описанию могут дополнительно применяться в комбинации с другими способами лечения рака, например химиотерапией, лучевой терапией, прицельной терапией опухолей, вспомогательной терапией, иммунотерапией или хирургией. Примеры иммунотерапии включают в себя лечение с использованием цитокинов (например, интерфероны, GM-CSF (ГМКСФ), G-CSF (ГКСФ), IL-2 (ИЛ2)), иммунотерапию с использованием CRS-207, противораковую вакцину, моноклональное антитело, адоптивный перенос Т-клеток, агонисты толл-рецепторов, агонисты STING, онколитическую виротерапию и иммуномодулирующие малые молекулы, в том числе талидомид или ингибитор JAK1/2, и тому подобное. Соединения можно вводить в комбинации с одним или более противораковых лекарственных средств, таких как химиотерапевтические препараты. Примеры химиотерапевтических препаратов включают в себя любой из следующего: абареликс, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, алтретамин, анастрозол, трехокись мышьяка, аспарагиназа, азациитидин, бевацизумаб, бексаротен, барицитиниб, блеомицин, бортезомиб, бортезомиб, бусульфид внутривенно, бусульфид перорально, калустерон, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, дальтепарин натрия, даунорубицин, децитабин, денилейкин, денилейкин дифтитокс, дексразоксан, доцетаксел, доксорубицин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, эпирубицин, эрлотиниб, эстрамустин, этопозид фосфат, этопозид, экземестан, фентанила цитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, фторурацил, фульвестрант, гефинитиб, гемцитабин, гемтузумаб озогомицин, гозерелина ацетат, гистрелина ацетат, ибритумомаб тиуксетан, идарубицин ифосфамид, иматиниба мезилат, интерферон альфа-2а, иринотекан, лапатиниба дитозилат, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролида ацетат, левамизол, ломустин, мехлоретамин, мегестрола ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, митомицин С, митотан, митоксантрон, нандролон фенилпропионат, неларабин, нофетумомаб, олапариб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, панитумумаб, пэгаспаргаза, пэгфилграстим, пеметрексед динатрия, пентостатин, пипоброман, пликамицин, прокарбазин, хинакрин, расбуриказа, ритуксимаб, русолитиниб, рукапариб, стрептозоцин, тамоксифен, темозоломид, тенипозид, тестолактон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, урацил мустард, валрубицин, винбластин, винкристин, винорелбин, воринонстат, нирапариб, велипариб, талазопариб, и золедронат.

Дополнительные примеры химиотерапевтических средств включают ингибиторы протеасом (например, бортезомиб), талидомид, ревлимид и агенты, повреждающие ДНК, такие как мелфалан, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, этопозид, кармустин и тому подобное.

Примеры ингибиторов Vcr-Abl включают в себя иматиниб мезилат (GLEEVAC™), нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб и понатиниб и фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов Vcr-Abl включают в себя соединения и их фармацевтически приемлемые соли родов и видов, раскрытых в патенте США № 5521184, WO 04/005281 и заявке США № 60/578,491.

Пример подходящих ингибиторов Flt-3 включают в себя мидостаурин, лестауртиниб, линифаниб, сунитиниб, сунитиниб, малеат, сорафениб, квизартиниб, креноланиб, пакритиниб, тандутиниб, PLX3397 и ASP2215 и их фармацевтически приемлемые соли. Другой пример подходящих ингибиторов Flt-3 включает соединения и их фармацевтически приемлемые соли, раскрытые в WO 03/037347, WO 03/099771 и WO 04/046120.

Пример подходящих ингибиторов RAF включает дабрафениб, сорафениб и вемурафениб, а также их фармацевтически приемлемые соли. Другой пример подходящих ингибиторов RAF включает соединения и их фармацевтически приемлемые соли, как описано в WO 00/09495 и WO 05/028444.

Пример подходящих ингибиторов FAK включает в себя VS-4718, VS-5095, VS-6062, VS-6063, BI853520 и GSK2256098, и их фармацевтически приемлемые соли. Другой пример подходящих ингибиторов FAK включает соединения и их фармацевтически приемлемые соли, как описано в WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 и WO 01/014402

В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению могут применять в комбинации с одним или более другими ингибиторами киназы, включая иматиниб, особенно для лечения пациентов, устойчивых к иматинибу или другими ингибиторами киназы.

В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению могут использоваться в комбинации с химиотерапевтическим средством при лечении рака и может улучшить ответ на лечение по сравнению с ответом на химиотерапевтический агент отдельно, без усиления его токсических эффектов. В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению могут использоваться в комбинации с химиотерапевтическим средством, предложенным в данном документе. Например, дополнительные фармацевтические агенты, используемые при лечении множественной миеломы, могут включать в себя, без ограничения, мелфалан, мелфалан плюс преднизон [MP], доксорубицин, дексаметазон и

велкейд (бортезомиб). Другие дополнительные агенты, используемые при лечении множественной миеломы, включают в себя Vcr-Abl, Flt-3, RAF и ингибиторы киназы FAK. В некоторых вариантах осуществления изобретения агент представляет собой алкилирующий агент, ингибитор протеасомы, кортикостероид или иммуномодулирующий агент. Примеры алкилирующего агента включают в себя циклофосфамид (CY), мелфалан (MEL) и бендамустин. В некоторых вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид представляет собой дексаметазон (DEX). В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующий агент представляет собой леналидомид (LEN) или помалидомид (POM). Аддитивные или синергетические эффекты являются желательными результатами комбинации ингибитора PI3K по настоящему изобретению с дополнительным агентом.

В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению могут применяться в комбинации с ингибитором JAK или PI3Kδ.

Агенты могут быть комбинированы с настоящим соединением в единичной или непрерывной дозированной форме, или агенты могут вводиться одновременно или последовательно в виде отдельных дозированных форм.

Соединения по данному изобретению можно использовать в комбинации с одним или более других ингибиторов или одной или более терапий для лечения инфекций. Примеры инфекций включают в себя вирусные инфекции, бактериальные инфекции, грибковые инфекции или паразитарные инфекции.

В некоторых вариантах осуществления кортикостероид, такой как дексаметазон, вводят пациенту в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, где дексаметазон вводят периодически, а не непрерывно.

Соединения формулы (I) или любой из формул, представленных в данном документе, соединение, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или его соли можно комбинировать с другим иммуногенным агентом, таким как раковые клетки, очищенные опухолевые антигены (включая рекомбинантные белки, пептиды и молекулы углеводов), клетки, а также клетки, трансфицированные генами, кодирующими иммуностимулирующие цитокины. Неограничивающие примеры противоопухолевых вакцин, которые можно использовать, включают в себя пептиды антигенов меланомы, такие как пептиды gp100, антигенов MAGE, Trp-2, MART1 и/или тирозиназы, или опухолевые клетки, трансфицированные так, что экспрессируют цитокин ГМ-КСФ.

Соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединение, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или их соли могут применяться в сочетании со схемой вакцинации для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления опухолевые клетки трансфицированы так, что экспрессируют ГМ-КСФ. В некоторых вариантах осуществления опухолевые вакцины включают белки от вирусов, вовлеченных в рак человека, таких как вирусы папилломы человека (ВПЧ), вирусы гепатита (HBV и HCV) и вирус герпесной саркомы Капоши (KHSV). В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению можно использовать в комбинации с опухолеспецифическим антигеном, таким как белки теплового шока, выделенные из самой опухолевой ткани. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединение, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или их соли могут быть объединены с иммунизацией дендритных клеток для активации мощных противоопухолевых ответов.

Соединения по настоящему изобретению можно применять в комбинации с биспецифическими макроциклическими пептидами, которые нацелены на эффекторные клетки к опухолевым клеткам, экспрессирующие рецептор Fe-альфа или Fe-гамма. Соединения по настоящему изобретению также можно комбинировать с макроциклическими пептидами, которые активируют иммунный ответ хозяина.

В некоторых других вариантах осуществления комбинации соединений по данному изобретению с другими терапевтическими агентами можно вводить пациенту до, во время и/или после трансплантации костного мозга или трансплантации стволовых клеток. Соединения по настоящему изобретению можно применять в сочетании с трансплантатом костного мозга для лечения разнообразных опухолей гематопетической природы.

Соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединение, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или их соли могут применяться в комбинации с вакцинами, стимулировать иммунный ответ на патогены, токсины и собственные антигены. Примеры патогенов, для которых такой терапевтический подход может быть особенно пригодным, включают в себя патогены, для которых на данный момент нет эффективной вакцины, или патогены, для которых традиционно принятые вакцины не являются полностью эффективными. Они включают в себя, но не ограничиваясь ими, ВИЧ, гепатит (А, В и С), грипп, герпес, лямблию, малярию, лейшманию, золотистый стафилококк, синегнойную палочку.

Вирусы, вызывающие инфекции, которые можно лечить с помощью способов по настоящему изобретению, включают, без ограничений, папилломавирус человека, вирус гриппа, вирусы гепатита А, В, С или D, аденовирус, поксвирус, вирус простого герпеса, цитомегаловирус человека, вирус тяжелого острого респираторного синдрома, вирус Эбола, вирус кори, вирус герпеса (например, VZV, HSV-1, HAV-6,

HSV-II и CMV, вирус Эпштейна-Барр), флавивирусы, ЕСНО-вирус, риновирус, вирус Коксаки, корона-вирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус эпидемического паротита, ротавирус, вирус кори, вирус краснухи, парвовирус, вирус коровьей оспы, вирус HTLV, вирус денге, вирус папилломы, вирус моллюсков, вирус полиомиелита, вирус бешенства, вирус JC и вирус арбовирусного энцефалита.

Патогенные бактерии, вызывающие инфекции, которые можно лечить с помощью способов по настоящему изобретению, включают, без ограничений, хламидию, риккетсиозные бактерии, микобактерии, стафилококки, стрептококки, пневмококки, менингококки и кокококки, клебсиеллу, протеус, серратию, псевдомонады, легионеллу, дифтерию, сальмонеллу, бациллы, бактерии, вызывающие холеру, столбняк, ботулизм, сибирскую язву, чуму, лептоспироз и болезнь Лайма.

Патогенные грибы, вызывающие инфекции, которые можно лечить с помощью способов по настоящему изобретению, включают, без ограничений, грибы рода *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis* и т.д.), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger* и т.д.), род *Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizophus*), *Sporothrix schenkii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* и *Histoplasma capsulatum*. Патогенные паразиты, вызывающие инфекции, которые можно лечить с помощью способов по настоящему изобретению, включают, без ограничений, *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleria fowleri*, виды *Acanthamoeba*, *Giardia lamblia*, виды *Cryptosporidium*, *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii* и *Nippostrongylus brasiliensis*.

Способы безопасного и эффективного введения большинства из этих химиотерапевтических агентов известны специалистам в данной области техники. Кроме того, их введение описано в стандартной литературе. Например, введение многих из химиотерапевтических агентов описано в "Physicians' Desk Reference" (PDR, например, издание 1996, Medical Economics Company, Монтвейл, Нью-Джерси), описание которого включено в данный документ посредством ссылки, как если бы оно было изложено полностью.

Фармацевтические составы и лекарственные формы.

Когда соединения по данному изобретению используются как фармацевтические препараты, их можно вводить в форме фармацевтических композиций. Эти композиции можно получить при помощи способов, хорошо известных в области фармации, и можно вводить различными способами в зависимости от того, желательна местная или системная терапия, и от области, подвергаемой лечению. Введение может быть местным (в том числе трансдермальное, эпидермальное, через глаз и в слизистые оболочки, включая интраназальную, вагинальную и ректальную доставку), пульмональным (например, путем ингаляции или инсуффляции порошков или аэрозолей, в частности с помощью распылителя; интратрахеальным или интраназальным), пероральным или парентеральным. Парентеральное введение включает внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутрибрюшинное внутримышечное введение или инъекцию или инфузию; или внутрочерепное, например интратекальное или внутрижелудочковое введение. Парентеральное введение может осуществляться в виде единичной болюсной дозы или, например, непрерывно с помощью перфузионного насоса. Фармацевтические композиции и составы для местного применения могут включать в себя трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, крема, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Необходимыми или желательными могут быть традиционные принятые фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и тому подобное.

Данное изобретение также включает в себя фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента соединение по данному описанию или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей (вспомогательных веществ). В некоторых вариантах осуществления композиция пригодна для местного применения. Для приготовления композиций по настоящему изобретению активный ингредиент, как правило, смешивают со вспомогательным веществом, разбавляют вспомогательным веществом или включают в носитель в форме, например, капсулы, саше, бумажного пакета или другого контейнера. Когда вспомогательное вещество служит разбавителем, оно может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который служит несущей средой, носителем или средой для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут находиться в форме таблеток, драже, порошков, пастилок, саше, крахмальных капсул, настоев, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (твердых или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10 мас.% активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиторий, стерильных инъекционных растворов или стерильных упакованных порошков.

Для получения состава активное соединение можно размалывать, чтобы обеспечить подходящий размер частиц, до объединения с другими ингредиентами. Если активное соединение практически нерастворимо, его можно размалывать до получения частиц, размером менее 200 меш. Если активное соединение по существу растворимо в воде, размер частиц можно регулировать размалыванием, чтобы обеспечить по существу однородное распределение в составе, например, около 40 меш.

Соединения по настоящему изобретению можно размалывать, используя известные способы помола, такие как мокрый помол, для получения частиц с размером, подходящим для формирования таблеток и составов другого типа. Мелкоизмельченные (в форме наночастиц) препараты соединений по данному изобретению можно получать с использованием способов, известных в данной области техники, напри-

мер, см., международную заявку WO 2002/000196.

Некоторые примеры подходящих эксципиентов включают в себя лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно содержать: смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгирующие и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоат; подсластители; и ароматизаторы. Композиции по настоящему изобретению могут быть составлены так, что будут обеспечивать быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с использованием способов, известных в данной области техники.

Композиции могут быть составлены в виде единичной лекарственной формы, причем каждая доза содержит от около 5 до около 1000 мг (1 г), обычно от около 100 до около 500 мг, активного ингредиента. Термин "единичные лекарственные формы" относится к физически дискретным единичным объектам, пригодным в качестве разовых дозировок для людей и других млекопитающих, причем каждый единичный объект содержит заранее заданное количество активного вещества, рассчитанное так, чтобы оно производило желаемый терапевтический эффект, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом.

В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению содержат от около 5 до около 50 мг активного ингредиента. Специалист в данной области техники поймет, что в данном случае используются композиции, содержащие от около 5 до около 10, от около 10 до около 15, от около 15 до около 20, от около 20 до около 25, от около 25 до около 30, от около 30 до около 35, от около 35 до около 40, от около 40 до около 45 или от около 45 до около 50 мг активного ингредиента.

В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению содержат от около 50 до около 500 мг активного ингредиента. Специалист в данной области техники поймет, что в данном случае используются композиции, содержащие от около 50 до около 100, от около 100 до около 150, от около 150 до около 200, от около 200 до около 250, от около 250 до около 300, от около 350 до около 400 или от около 450 до около 500 мг активного ингредиента.

В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению содержат от около 500 до около 1000 мг активного ингредиента. Специалист в данной области техники поймет, что это включает композиции, содержащие от около 500 до около 550, от около 550 до около 600, от около 600 до около 650, от около 650 до около 700, от около 700 до около 750, от около 750 до около 800, от около 800 до около 850, от около 850 до около 900, от около 900 до около 950 или от около 950 до около 1000 мг активного ингредиента.

Подобные дозировки могут быть использованы для соединений, описанных здесь, в способах и применениях по настоящему изобретению.

Активное соединение может быть эффективно в широком интервале дозировок, и его, как правило, вводят в фармацевтически эффективном количестве. Однако понятно, что количество соединения, которое фактически вводят, обычно определяется врачом в соответствии с имеющимися обстоятельствами, в том числе патологическим состоянием, которое подвергается лечению, выбранным путем введения, конкретным вводимым соединением, возрастом, весом и ответом конкретного пациента, тяжестью симптомов пациента и тому подобным.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, главный активный компонент смешивают с фармацевтическим вспомогательным веществом чтобы получить твердую предварительную композицию, содержащую гомогенную смесь соединения по настоящему изобретению. Когда указывают, что эти предварительные композиции гомогенные, понимают, что активный ингредиент, как правило, диспергирован равномерно по всей композиции, так что композицию легко можно разделить на равно эффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, драже и капсулы. Этот твердый предварительный состав затем разделяют на единичные лекарственные формы, представленных выше типов, содержащие от, например, около 0,1 до около 1000 мг активного ингредиента по настоящему изобретению.

Таблетки или драже по настоящему изобретению могут быть покрыты или составлены иным образом для получения лекарственной формы, обладающей преимуществом пролонгированного действия. Например, таблетка или драже может содержать внутренний компонент дозировки и внешний компонент дозировки, причем последний находится в форме оболочки для первого. Два компонента могут разделяться кишечнорастворимым слоем, который препятствует разложению в желудке и позволяет внутреннему компоненту в неизменном виде попасть в двенадцатиперстную кишку или высвободиться отсрочено. Для таких кишечнорастворимых слоев или покрытий можно использовать различные материалы, такие материалы содержат ряд полимерных кислот и смеси полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которые могут быть включены соединения и композиции по настоящему изобретению, для перорального введения или путем инъекции включают в себя водные растворы, пригодным образом ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, сезамовое масло, кокосовое масло или арахисовое

масло, а также настои и подобные фармацевтические среды.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают в себя растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, описанные выше. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят в дыхательные пути через рот или нос для местного или системного эффекта. Композиции можно распылять, используя инертные газы. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из устройства для распыления, или устройство для распыления можно присоединить к маске для лица, кислородной палатке или дыхательному аппарату с перемежающимся положительным давлением. Растворы, суспензии или порошковые композиции можно вводить перорально или через нос, используя устройства, которые доставляют препарат соответствующим образом.

Составы для местного применения могут содержать один или большее количество традиционных носителей. В некоторых вариантах осуществления мази могут содержать воду и один или более гидрофобных носителей, выбранных из, например, жидкого парафина, алкилового эфира полиоксиэтилена, пропиленгликоля, белого вазелина и тому подобного. Носители для композиций кремов могут быть на основе воды в сочетании с глицерином и одним или большим количеством других компонентов, например глицерилмоностеаратом, ПЭГ-глицерилмоностеаратом и цетилстеариловым спиртом. Гели можно приготовить, используя изопропиловый спирт и воду предпочтительно в сочетании с другими компонентами, например глицерином, гидроксипропилцеллюлозой и тому подобным. В некоторых вариантах осуществления составы для местного применения содержат по меньшей мере около 0,1, по меньшей мере около 0,25, по меньшей мере около 0,5, по меньшей мере около 1, по меньшей мере около 2 или по меньшей мере около 5% масс. соединения по настоящему изобретению. Составы для местного применения могут быть упакованы в подходящие тюбики, например, вместимостью 100 г, которые необязательно могут содержать инструкцию по лечению выбранного симптома, например псориаза или другого патологического состояния кожи.

Количество соединения или композиции, вводимое пациенту, будет варьироваться в зависимости от того, что вводят, цели введения, как например профилактика или терапия, состояния пациента, способа введения и тому подобного. Для терапевтических целей композиции можно вводить пациенту, уже страдающему от заболевания, в количестве, достаточном для лечения или по меньшей мере частичного ослабления симптомов заболевания или его осложнений. Эффективные дозы будут зависеть от патологического состояния, которое лечат, а также от решения лечащего врача в зависимости от таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, вес и общее состояние пациента и тому подобное.

Композиции, вводимые пациенту, могут находиться в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Эти композиции могут быть стерилизованы обычными методами стерилизации или могут быть стерильно отфильтрованы. Водные растворы могут быть упакованы для применения как есть или лиофилизированы, причем лиофилизированный состав объединяют со стерильным водным носителем перед введением. Значение pH составов соединений обычно составляет от 3 до 11, более предпочтительно, от 5 до 9 и, наиболее предпочтительно, от 7 до 8. Понятно, что использование некоторых из вышеупомянутых эксципиентов, носителей или стабилизаторов приведет к образованию фармацевтических солей.

Терапевтическая доза соединения по настоящему изобретению может варьироваться в соответствии с, например, конкретным применением, для которого осуществляется лечение, способом введения соединения, состоянием здоровья и патологическим состоянием пациента и заключением лечащего врача. Доля или концентрация соединения по данному изобретению в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, в том числе дозировки, химических характеристик (например, гидрофобности) и способа введения. Например, соединения по настоящему изобретению могут находиться в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от около 0,1 до около 10% мас./об. соединения, для парентерального введения. Некоторые типичные дозы находятся в диапазонах от около 1 мкг/кг до около 1 г/кг массы тела в сутки. В некоторых вариантах осуществления доза находится в диапазоне от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела в сутки. Дозировка, вероятно, будет зависеть от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав вспомогательного вещества и способ его введения. Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых доза-ответ, полученных из тест-систем *in vitro* или на моделях животных.

Композиции по настоящему изобретению могут дополнительно включать один или более дополнительных фармацевтических агентов, таких как химиотерапевтическое, стероидное, противовоспалительное соединение или иммунодепрессант, примеры которых перечислены в данном документе.

Меченые соединения и способы анализа.

Другой аспект настоящего изобретения относится к меченым соединениям по данному изобретению (радиоактивно меченым, флуоресцентно меченым и т.д.), которые были бы полезны не только в методах получения изображения, но также в анализах, как *in vitro* так и *in vivo*, для обнаружения и количественного определения рецепторов A2A и/или A2B в образцах ткани, включая ткань человека, и для

установления ингибиторов A2A и/или A2B по ингибированию связывания меченого соединения. Замещение одного или более атомов соединений по настоящему изобретению также может быть пригодным при создании дифференцированного ADME (адсорбция, распределение, метаболизм и выведение). Соответственно, настоящее изобретение включает в себя анализы аденозинового рецептора (например, A2A и/или A2B), которые содержат такие меченые или замещенные соединения.

Настоящее изобретение дополнительно включает изотопно меченые соединения по настоящему изобретению. "Изотопно-" или "радио-меченое" соединение представляет собой соединение по данному изобретению, в котором один или более атомов заменены или замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, обычно обнаруживаемых в природе (т.е. встречающихся в природе). Подходящие радионуклиды, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению включают, без ограничения, ^2H (также обозначенный как D для дейтерия), ^3H (также обозначенный как T для трития), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I и ^{131}I . Например, один или более атомов водорода в соединении по настоящему изобретению могут быть заменены атомами дейтерия (например, один или более атомов водорода в C_{1-6} алкильной группе формулы (I) может быть необязательно замещен атомами дейтерия, так - CD_3 замещает $-\text{CH}_3$). В некоторых вариантах осуществления алкильные группы в любой из описанных формул, например, формулы (I), могут быть perdeйтерированы.

Один или более составляющих атомов представленных в данном документе соединений могут быть заменены или замещены изотопами атомов в природном или неприродном количестве. В некоторых вариантах осуществления соединение содержит по меньшей мере один атом дейтерия. Например, один или более атомов водорода в представленном в данном документе соединении могут быть заменены или замещены дейтерием (например, один или более атомов водорода C_{1-6} алкильной группы могут быть заменены атомами дейтерия, например $-\text{CD}_3$ полученной при замещении $-\text{CH}_3$). В некоторых вариантах осуществления соединение содержит два или более атомов дейтерия. В некоторых вариантах осуществления соединение содержит 1-2, 1-3, 1-4, 1-5 или 1-6 атомов дейтерия. В некоторых вариантах осуществления все из атомов водорода в соединении могут быть заменены или замещены атомами дейтерия.

В некоторых вариантах осуществления 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов водорода, присоединенных к атомам углерода любых алкильных, алкенильных, алкинильных, арильных, фенильных, циклоалкильных, гетероциклоалкильных или гетероарильных заместителей или $-\text{C}_{1-6}$ алкиловых-, алкиленовых, алкениленовых и алкиниленовых связывающих групп, как описано в данном документе, каждый необязательно, заменен атомом дейтерия.

Синтетические способы включения изотопов в органические соединения известны в данной области (Deuterium Labeling in Organic Chemistry, Alan F. Thomas (Нью-Йорк, Нью-Йорк, Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange, Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey и Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling, James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Изотопно-меченные соединения могут использоваться в различных исследованиях, таких как ЯМР-спектроскопия, эксперименты по метаболизму и/или анализы.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенным *in vivo* периодом полураспада или уменьшенными требованиями к дозировке, и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых условиях (см., например, A. Kerekes et. al. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210; R. Xu et. al. J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312). В частности, замещение в одном или более участках метаболизма может обеспечить одно или более терапевтических преимуществ.

Радионуклид, который включен в настоящие радиоактивно меченые соединения, будет зависеть от конкретного применения этого радиоактивно меченого соединения. Например, для *in vitro* маркировки аденозинового рецептора и конкурентного анализа подходящими могут быть соединения, содержащие ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I или ^{35}S . Для целей радиовизуализации подходящими могут быть ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br или ^{77}Br .

Понятно, что "радиоизотопно-меченое" или "меченое" соединение представляет собой соединение, которое содержит по меньшей мере один радионуклид. В некоторых вариантах осуществления радионуклид выбирают из группы, состоящей из ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S и ^{82}Br .

Настоящее изобретение может дополнительно включать синтетические способы введения радионуклидов в соединения по настоящему изобретению. Синтетические способы включения радионуклидов в органические соединения хорошо известны в данной области техники, и обычный специалист в данной области техники легко поймет способы, применимые для соединений по настоящему изобретению.

Меченое соединение по настоящему изобретению может применяться в скрининговом анализе для идентификации/оценки соединений. Например, для нового синтезированного или обнаруженного соединения (т.е. исследуемого соединения), которое мечено, можно оценить его способность связывать аденозиновый рецептор, наблюдая за изменением его концентрации при контакте с аденозиновым рецептором, по отклику от метки. Например, для исследуемого соединения (меченого) можно оценить его способность уменьшать связывание другого соединения, которое, как известно, связывает аденозиновый рецептор (т.е. стандартное соединение). Соответственно, способность исследуемого соединения конкурировать

вать со стандартным соединением за связывание с аденозиновым рецептором непосредственно коррелирует с его связывающей способностью. И наоборот, в некоторых других скрининговых исследованиях мечено стандартное соединение, а исследуемое соединение не мечено. Соответственно, за концентрацией меченого стандартного соединения наблюдают для того, чтобы оценить конкурирование между стандартным соединением и исследуемым соединением и таким образом определить относительную связывающую способность исследуемого соединения.

Наборы.

Настоящее изобретение также включает фармацевтические наборы, пригодные, например, для лечения или профилактики связанных с аденозиновым рецептором заболеваний или нарушений (таких как, например, рак, воспалительное заболевание, сердечно-сосудистое заболевание или нейродегенеративное заболевание), которые включают один или более контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения по данному изобретению. Такие наборы могут дополнительно содержать, если это желательно, один или более разнообразных компонентов традиционно принятых фармацевтических наборов, таких как, например, контейнеры с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и т.д., что будет легко понятно специалистам в данной области техники. Инструкции, либо в виде вкладышей, либо в виде ярлыков с указанием количества вводимых компонентов, руководств по введению и/или руководств по смешиванию компонентов, также могут быть включены в набор.

Изобретение будет описано более подробно на конкретных примерах. Следующие ниже примеры предлагаются в иллюстративных целях и никоим образом не предназначены для ограничения изобретения. Специалисты в данной области техники легко распознают множество некритических параметров, которые могут быть изменены или модифицированы для получения практически тех же результатов. Было обнаружено, что соединения из Примеров ингибируют активность аденозинового рецептора (например, A2A и/или A2B) согласно по меньшей мере одному анализу, описанному в данном документе.

Примеры

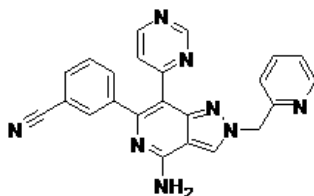
Подготовительные ЖХ-МС очистки некоторых из полученных соединений проводили в системах масс-направленного фракционирования Waters. Основное оборудование, протоколы и управляющее программное обеспечение для эксплуатации этих систем подробно описаны в литературе (см., например, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, J. Combi. Chem., 4, 295 (2002); "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, J. Combi. Chem., 5, 670 (2003); и "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Combi. Chem., 6, 874-883 (2004)). Выделенные соединения обычно подвергали аналитической жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХ-МС) для анализа чистоты в следующих условиях: прибор; Agilent 1100 серия, ЖХ/МСД, колонка: Waters Sunfire™ C₁₈ 5 мкм, 2,1×50 мм, буферы: подвижная фаза А: 0,025% ТФУ в воде и подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент от 2% до 80% В в течение 3 мин при скорости потока 2,0 мл/минута.

Некоторые из полученных соединений также разделяли в препаративной колонке с помощью обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) с детектором МС или флэш-хроматографии (силикагель), как указано в примерах. Типичные условия колонки для препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) следующие:

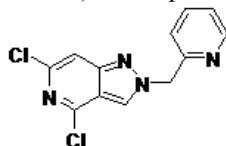
условия очистки pH 2: колонка Waters Sunfire™ C₁₈ 5 мкм, 30×100 мм или Waters Xbridge™ C₁₈ 5 мкм, 30×100 мм, элюирование подвижной фазой А: 0,1% ТФУ (трифторуксусная кислота) в воде и подвижной фазой В: ацетонитрил; скорость потока составляла 60 мл/минута, разделяющий градиент был оптимизирован для каждого соединения, используя типоспецифический протокол оптимизации метода, как описано в литературе (см., например "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004));

условия очистки pH 10: Waters Xbridge™ C₁₈ 5 мкм, 30×100 мм колонка, элюирование подвижной фазой А: 0,1% NH₄OH в воде и подвижной фазой В: ацетонитрил; скорость потока составляла 60 мл/минута, разделяющий градиент был оптимизирован для каждого соединения, используя типоспецифический протокол оптимизации метода, как описано в литературе (см., например "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)).

Пример 1. 3-(4-амино-2-(пиридин-2-илметил)-7-(пиримидин-4-ил)-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)бензонитрил

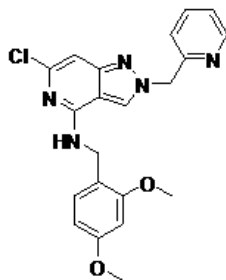


Стадия А. 4,6-дихлор-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин



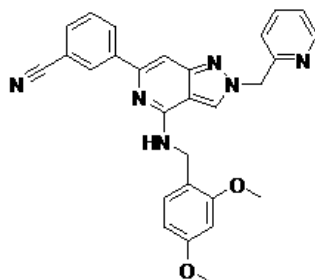
К смеси 4,6-дихлор-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридина (1000 мг, 5,32 ммоль), пиридин-2-илметанола (0,77 мл, 7,98 ммоль) и трифенилфосфина (2790 мг, 10,64 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли диизопропилазодикарбоксилат (1,57 мл, 7,98 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение ночи. Хроматография с нормальными фазами на колонке с силикагелем позволила получить желаемый продукт (571 мг, 39%). ЖХ-МС рассчитано для C₁₂H₉Cl₂N₄: 279,0 (M+H)⁺; определено: 279,3 (M+H)⁺.

Стадия В. 6-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-амин



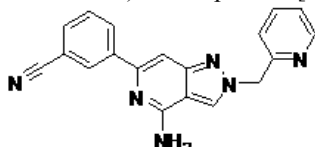
К смеси 4,6-дихлор-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридина (500 мг, 1,791 ммоль), (2,4-диметоксифенил)метанамина (0,30 мл, 1,97 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли триэтиламин (0,30 мл, 2,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение ночи. Хроматография с нормальными фазами на колонке с силикагелем позволила получить желаемый продукт (609 мг, 83%). ЖХ-МС рассчитано для C₂₁H₂₁ClN₅O₂: 410,1 (M+H)⁺; определено: 410,3 (M+H)⁺.

Стадия С. 3-(4-((2,4-диметоксибензил)амино)-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



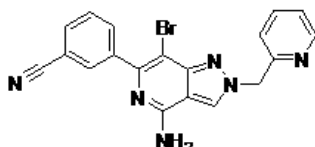
К смеси 6-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-амина (609 мг, 1,486 ммоль), (3-цианофенил)бороновой кислоты (327 мг, 2,229 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воды (1 мл) добавляли карбонат цезия (968 мг, 2,97 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в атмосфере N₂ и затем добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II) (117 мг, 0,149 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в микроволновой печи в течение 90 мин. Реакцию гасили 20 мл этилацетата и 20 мл воды. Органическую фазу отделяли, и водный раствор дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₂₈H₂₅N₆O₂: 477,2 (M+H)⁺; определено: 477,3 (M+H)⁺.

Стадия D. 3-(4-амино-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-пиразоло [4,3-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



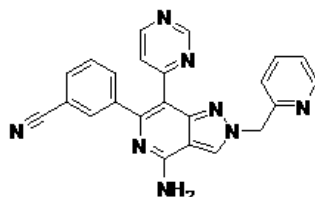
Раствор 3-(4-((2,4-диметоксибензил)амино)-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)бензонитрила (500 мг, 1,049 ммоль) в ТФУ (5,00 мл) перемешивали при 100°C в течение 30 мин. ТФУ выпаривали при пониженном давлении, а затем добавляли 20 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃ и 20 мл этилацетата. Органическую фазу отделяли, и водный раствор дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (273 мг, 80%). ЖХ-МС рассчитано для C₁₉H₁₅N₆: 327,1 (M+H)⁺; определено: 327,3 (M+H)⁺.

Стадия Е. 3-(4-амино-7-бром-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



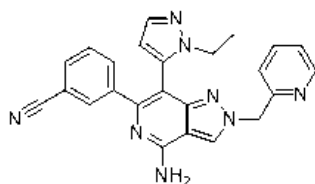
Реакционную смесь 3-(4-амино-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)бензонитрила (273 мг, 0,836 ммоль) и 1-бромпиirroлидин-2,5-дион (156 мг, 0,878 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 0°C в течение 30 мин и гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органическую фазу разделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (251 мг, 74,0%). ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{BrN}_6$: 405,0 (M+H)⁺ и 407,0 (M+H)⁺; определено: 405,2 (M+H)⁺ и 407,3 (M+H)⁺.

Стадия F. 3-(4-амино-2-(пиридин-2-илметил)-7-(пиримидин-4-ил)-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



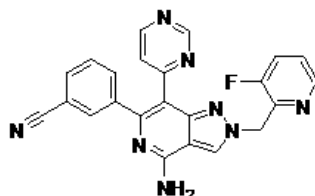
Смесь 3-(4-амино-7-бром-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)бензонитрила (25 мг, 0,062 ммоль), 4-(трибутилстаннил)пиримидина (34,2 мг, 0,093 ммоль) и хлорида меди (I) (7,33 мг, 0,074 ммоль), хлорида лития (3,14 мг, 0,074 ммоль) и тетраакис(трифенилфосфин)палладий(0) (7,13 мг, 6,17 мкмоль) в ТНФ (1 мл) сначала продували N_2 , а затем нагревали и перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом и очищали с помощью препаративной ЖХМС (рН 2) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_8$: 405,2 (M+H)⁺; определено: 405,3 (M+H)⁺.

Пример 2. 3-(4-амино-7-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



К смеси 3-(4-амино-7-бром-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)бензонитрила (20 мг, 0,049 ммоль) и 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (21,92 мг, 0,099 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,2 мл) добавляли карбонат цезия (16,08 мг, 0,049 ммоль). Полученную смесь барботировали N_2 в течение 2 мин, а затем добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (3,88 мг, 4,94 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 1,5 ч и затем разбавляли метанолом. Прямая очистка препаративной ВЭЖХ позволила получить желаемый продукт. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_8$: 421,2 (M+H)⁺; определено: 421,3 (M+H)⁺.

Пример 3. 3-(4-амино-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-7-(пиримидин-4-ил)-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



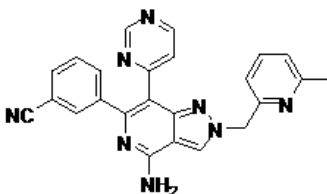
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методиками, описанными в примере 1, за исключением использования (3-фторпиридин-2-ил)метанола вместо (пиридин-2-ил)метанола. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{FN}_8$: 423,1 (M+H)⁺; определено: 423,3 (M+H)⁺.

Пример 4. 3-(4-амино-2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-7-(пиримидин-4-ил)-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



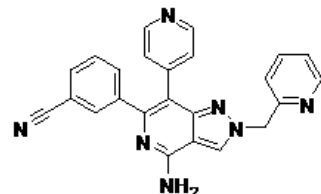
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методиками, описанными в примере 1, за исключением использования (1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метанола вместо (пиридин-2-ил)метанола. ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{18}N_9$: 408,2 (M+H)⁺; определено: 408,3 (M+H)⁺.

Пример 5. 3-(4-амино-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-7-(пиримидин-4-ил)-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



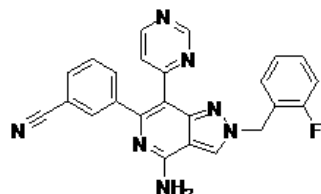
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методиками, описанными в примере 1, за исключением использования (6-метилпиридин-2-ил)метанола вместо (пиридин-2-ил)метанола. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{19}N_8$: 419,2 (M+H)⁺; определено: 419,3 (M+H)⁺.

Пример 6. 3-(4-амино-2-(пиридин-2-илметил)-7-(пиримидин-4-ил)-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



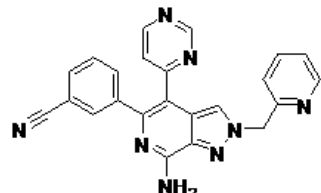
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методиками, описанными в Примере 2, за исключением использования пиридин-4-илбороновой кислоты вместо 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола. ЖХ рассчитано для $C_{24}H_{18}N_7$: 404,2 (M+H)⁺; определено: 404,3 (M+H)⁺.

Пример 7. 3-(4-амино-2-(2-фторбензил)-7-(пиримидин-4-ил)-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)бензонитрил

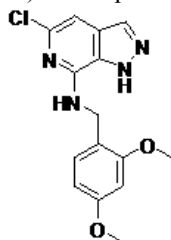


Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методиками, описанными в примере 1, за исключением использования (2-фторфенил)метанола вместо (пиридин-2-ил)метанола. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{17}FN_7$: 422,2 (M+H)⁺; определено: 422,3 (M+H)⁺.

Пример 8. 3-(7-амино-2-(пиридин-2-илметил)-4-(пиримидин-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)бензонитрил

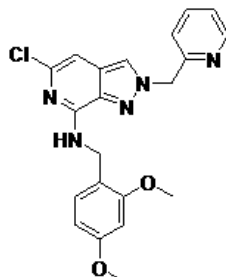


Стадия А. 5-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-амин



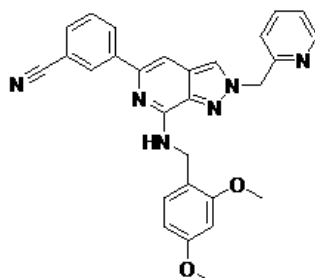
Реакционную смесь 5,7-дихлор-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридина (1000 мг, 5,32 ммоль), (2,4-диметоксифенил)метанамина (0,879 мл, 5,85 ммоль) и триэтиламина (0,890 мл, 6,38 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 110°C в течение 3 дней. Прямая очистка на колонке с силикагелем позволила получить желаемый продукт (1,35 г, 80%). ЖХ-МС рассчитано для C₁₅H₁₆ClN₄O₂: 319,1 (M+H)⁺; определено: 319,3 (M+H)⁺.

Стадия В. 5-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-амин



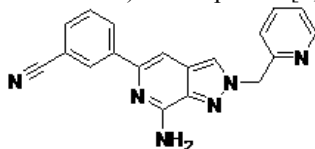
К реакционной смеси 5-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-амина (1350 мг, 4,24 ммоль), пиридин-2-илметанола (555 мг, 5,08 ммоль) и трифенилфосфина (2222 мг, 8,47 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0°C добавили диизопропил азодикарбоксилат (1,0 мл, 5,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение ночи. Прямая очистка на колонке с силикагелем позволила получить желаемый продукт (535 мг, 31%). ЖХ-МС рассчитано для C₂₁H₂₁ClN₅O₂: 410,1 (M+H)⁺; определено: 410,2 (M+H)⁺.

Стадия С. 3-(7-((2,4-диметоксибензил)амино)-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)бензонитрил



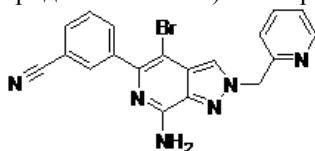
К смеси 5-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-амина (535 мг, 1,305 ммоль) и (3-цианофенил)бороновой кислоты (384 мг, 2,61 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1 мл) добавляли карбонат цезия (851 мг, 2,61 ммоль). Смесь продували N₂ и добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (103 мг, 0,131 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C при микроволновом облучении течение 90 мин. Реакцию гасили 20 мл этилацетата и 20 мл воды. Органическую фазу отделяли, и водный раствор дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (420 мг, 68%). ЖХ-МС рассчитано для C₂₈H₂₅N₆O₂: 477,2 (M+H)⁺; определено: 477,3 (M+H)⁺.

Стадия D. 3-(7-((2,4-диметоксибензил)амино)-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)бензонитрил



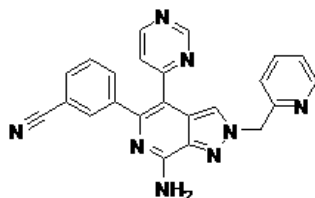
Раствор 3-(7-((2,4-диметоксибензил)амино)-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)бензонитрила (420,3 мг, 0,882 ммоль) в ТФУ (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 30 мин. ТФУ выпаривали при пониженном давлении, а затем добавляли 20 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃ и 20 мл этилацетата. Органическую фазу отделяли, и водный раствор дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (244 мг, 85%). ЖХ-МС рассчитано для C₁₉H₁₅N₆: 327,1 (M+H)⁺; определено: 327,2 (M+H)⁺.

Стадия E. 3-(7-амино-4-бром-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)бензонитрил



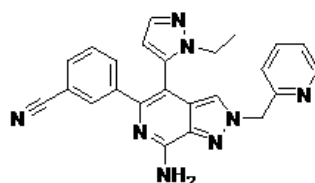
Реакционную смесь 3-(7-амино-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)бензонитрила (357 мг, 1,094 ммоль) и 1-бромпиirroлидин-2,5-дион (204 мг, 1,149 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органическую фазу разделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (314 мг, 71%). ЖХ-МС рассчитано для C₁₉H₁₄BrN₆: 405,0 (M+H)⁺ и 407,0 (M+H)⁺; определено: 405,1 (M+H)⁺ и 407,2 (M+H)⁺.

Стадия F. 3-(7-амино-2-(пиридин-2-илметил)-4-(пиримидин-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)бензонитрил



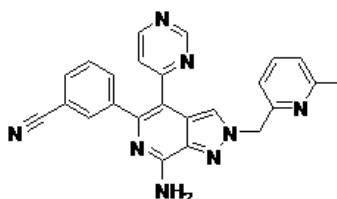
Смесь 3-(7-амино-4-бром-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)бензонитрила (40 мг, 0,099 ммоль), 4-(трибутилстаннил)пиримидина (109 мг, 0,296 ммоль) и хлорида меди (I) (11,73 мг, 0,118 ммоль), хлорида лития (5,02 мг, 0,118 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (11,41 мг, 9,87 мкмоль) в THF (1 мл) сначала продували N₂, а затем нагревали и перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом и очищали с помощью препаративной ЖХМС (pH 2) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₂₃H₁₇N₈: 405,2 (M+H)⁺; определено: 405,3 (M+H)⁺.

Пример 9. 3-(7-амино-4-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)бензонитрил



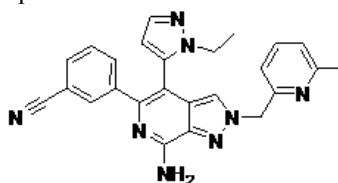
К смеси 3-(7-амино-4-бром-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)бензонитрила (162 мг, 0,400 ммоль) и (1-этил-1Н-пиразол-5-ил)бороновой кислоты (55,9 мг, 0,400 ммоль), 1,4-диоксана (2,0 мл) и воды (0,2 мл) добавляли карбонат цезия (260 мг, 0,799 ммоль). Полученную смесь барботировали N₂ в течение 2 мин и добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (0,040 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C при микроволновом облучении в течение 90 мин. Реакционную смесь разбавляли метанолом. Прямая очистка препаративной ВЭЖХ позволила получить желаемый продукт. ЖХ-МС рассчитано для C₂₄H₂₁N₈: 421,2 (M+H)⁺; определено: 421,3 (M+H)⁺.

Пример 10. 3-(7-амино-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-4-(пиримидин-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)бензонитрил



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методиками, описанными в примере 8, за исключением использования (6-метилпиридин-2-ил)метанола вместо (пиридин-2-ил)метанола. ЖХ-МС рассчитано для C₂₄H₁₉N₈: 419,2 (M+H)⁺; определено: 419,3 (M+H)⁺.

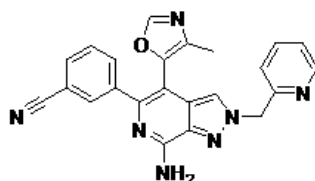
Пример 11. 3-(7-амино-4-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)бензонитрил



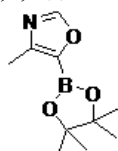
К смеси 3-(7-амино-4-бром-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)бензонитрила (60 мг, 0,143 ммоль) и (1-этил-1Н-пиразол-5-ил)бороновой кислоты (20,03 мг, 0,143 ммоль) в 1,4-диоксане (2,0 мл) и воде (0,2 мл) добавляли карбонат цезия (93 мг, 0,286 ммоль). Полученную смесь барботировали N₂ в течение 1 мин и добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-

триизопропил-1,1'-бифенил][2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (0,014 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C при микроволновом облучении в течение 90 мин. Реакционную смесь разбавляли метанолом. Прямая очистка препаративной ВЭЖХ (рН 2) позволила получить желаемый продукт. ЖХ-МС рассчитано для $C_{25}H_{23}N_8$: 435,2 (M+H)⁺; определено: 435,3 (M+H)⁺.

Пример 12. 3-(7-амино-4-(4-метилоксазол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)бензонитрил

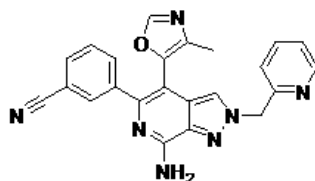


Стадия А. 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазол



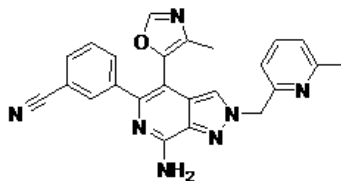
В атмосфере N_2 в колбу загружали $[Ir(OMe)(1,5\text{-под})]_2$ (33 мг, 0,050 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,22 мл, 1,50 ммоль) и пентан (2,0 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10-15 мин. Добавляли 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-дипиридил (dtbpy) (26,8 мг, 0,10 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 20 мин. Затем добавляли 4-метилоксазол (83,1 мг, 1,0 ммоль) в диэтиловом эфире (2,0 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный материал промывали пентаном для получения желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{10}H_{17}BNO_3$: 210,1 (M+H)⁺; определено: 210,1 (M+H)⁺.

Стадия В. 3-(7-амино-4-(4-метилоксазол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)бензонитрил



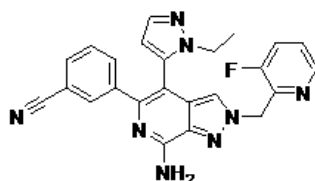
К смеси 3-(7-амино-4-бром-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)бензонитрила (50 мг, 0,123 ммоль) и 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазола (25,8 мг, 0,123 ммоль) в 1,4-диоксане (2,0 мл) и воде (0,2 мл) добавляли карбонат цезия (80 мг, 0,247 ммоль). Полученную смесь барботировали N_2 в течение 2 мин, и добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (9,71 мг, 0,012 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C при микроволновом облучении в течение 90 мин. Реакционную смесь разбавляли метанолом. Прямая очистка препаративной ВЭЖХ позволила получить желаемый продукт. ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{18}N_7O$: 408,2 (M+H)⁺; определено: 408,2 (M+H)⁺.

Пример 13. 3-(7-амино-4-(4-метилоксазол-5-ил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)бензонитрил

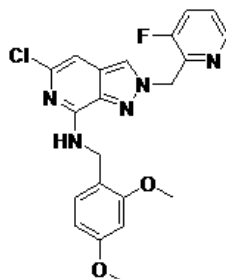


К смеси 3-(7-амино-4-бром-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)бензонитрила (50 мг, 0,119 ммоль), 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазола (24,93 мг, 0,119 ммоль) в 1,4-диоксане (2,0 мл) и воде (0,2 мл) добавляли карбонат цезия (78 мг, 0,239 ммоль), затем реакционную смесь барботировали N_2 в течение 2 мин. После чего добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (0,012 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 1,5 ч под микроволновым облучением. Реакционную смесь разбавляли метанолом. Прямая очистка препаративной ВЭЖХ позволила получить желаемый продукт. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{20}N_7O$: 422,2 (M+H)⁺; определено: 422,2 (M+H)⁺.

Пример 14. 3-(7-амино-4-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)бензонитрил

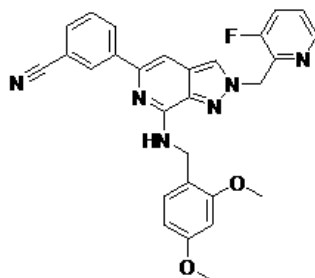


Стадия А. 5-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-амин



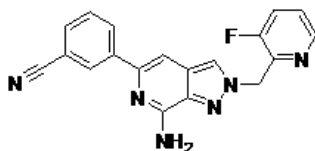
К реакционной смеси 5-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-амина (1000 мг, 3,14 ммоль), (3-фторпиридин-2-ил)метанола (0,379 мл, 3,76 ммоль) и трифенилфосфина (1646 мг, 6,27 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,741 мл, 3,76 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение ночи. Прямая очистка на колонке с силикагелем позволила получить желаемый продукт (477 мг, 36%). ЖХ-МС рассчитано для C₂₁H₂₀ClFN₅O₂: 428,1 (M+H)⁺; определено: 428,2 (M+H)⁺.

Стадия В. 3-(7-((2,4-диметоксибензил)амино)-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)бензонитрил



К смеси 5-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-амина (1150 мг, 2,69 ммоль) и (3-цианофенил)бороновой кислоты (790 мг, 5,38 ммоль) в 1,4-диоксане (10,0 мл) и воде (1,00 мл) добавляли карбонат цезия (1751 мг, 5,38 ммоль). Полученную смесь барботировали N₂ в течение 2 мин, и добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (211 мг, 0,269 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C при микроволновом облучении течение 90 мин. Реакцию гасили 20 мл этилацетата и 20 мл воды. Органическую фазу отделяли, и водный раствор дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого, продукта (647 мг, 49%). ЖХ-МС рассчитано для C₂₈H₂₄FN₆O₂: 495,2 (M+H)⁺; определено: 495,2 (M+H)⁺.

Стадия С. 3-(7-амино-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)бензонитрил



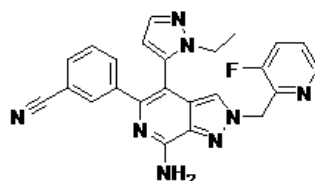
Раствор 3-(7-((2,4-диметоксибензил)амино)-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)бензонитрила (647,3 мг, 1,309 ммоль, выход 48,7%) в ТФУ (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 30 мин. ТФУ выпаривали при пониженном давлении, а затем добавляли 20 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃ и 20 мл этилацетата. Органическую фазу отделяли, и водный раствор дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (374 мг, 83%). ЖХ-МС рассчитано для C₁₉H₁₄FN₆: 345,1 (M+H)⁺; определено: 345,3 (M+H)⁺.

Стадия D. 3-(7-амино-4-бром-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)бензонитрил



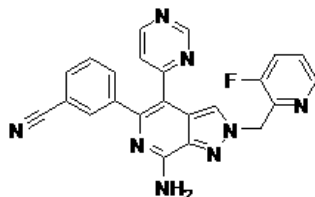
Смесь 3-(7-амино-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)бензонитрила (2000 мг, 5,81 ммоль) и 1-бромпиетролидин-2,5-диона (2067 мг, 11,62 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Прямая очистка на колонке с силикагелем позволила получить желаемый продукт. ЖХ-МС рассчитано для $C_{19}H_{13}BrFN_6$: 423,0 (M+H)⁺ и 425,0 (M+H)⁺; определено: 423,0 (M+H)⁺ и 425,0 (M+H)⁺.

Стадия Е. 3-(7-амино-4-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)бензонитрил



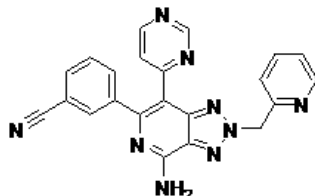
К смеси 3-(7-амино-4-бром-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)бензонитрила (20 мг, 0,047 ммоль) и 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (10,49 мг, 0,047 ммоль) в 1,4-диоксане (2,0 мл) и воде (2 мл) добавляли карбонат цезия (30,8 мг, 0,095 ммоль). Полученную смесь барботировали N_2 в течение 2 мин, а затем добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (4,73 мкмоль). Полученную реакцию смесь перемешивали при 120°C при микроволновом облучении течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом. Прямая очистка препаративной ВЭЖХ позволила получить желаемый продукт. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{20}FN_8$: 439,2 (M+H)⁺; определено: 439,3 (M+H)⁺.

Пример 15. 3-(7-амино-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-4-(пиримидин-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)бензонитрил

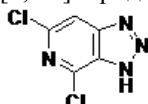


Смесь 3-(7-амино-4-бром-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-2H-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)бензонитрила (20 мг, 0,047 ммоль), 4-(трибутилстаннил)пиримидина (52,3 мг, 0,142 ммоль), хлорида меди (I) (5,61 мг, 0,057 ммоль), хлорида лития (2,404 мг, 0,057 ммоль) и тетра-кис(трифенилфосфин)палладия(0) (5,46 мг, 4,73 мкмоль) в ТГФ (1 мл) сначала продували N_2 , а затем нагревали и перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом и очищали с помощью препаративной ЖХМС (рН 2) с получением конечного желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{16}FN_8$: 423,1 (M+H)⁺; определено: 423,3 (M+H)⁺.

Пример 16. 3-(4-амино-2-(пиридин-2-илметил)-7-(пиримидин-4-ил)-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил

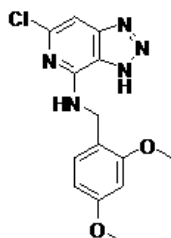


Стадия А. 4,6-дихлор-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин



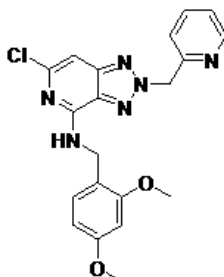
Раствор $NaNO_2$ (3,88 г, 56,2 ммоль) в воде (3 мл) добавляли к раствору 2,6-дихлорпиридин-3,4-диамина (10 г, 56 ммоль) в соляной кислоте, 37% (5 мл) при 0°C. Раствор перемешивали в течение 30 мин. Добавляли воду (20 мл) и белый осадок фильтровали, промывали водой и сушили с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_5H_3Cl_2N_4$: 189,0 (M+H)⁺; определено: 189,0 (M+H)⁺.

Стадия В. 6-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-4-амин



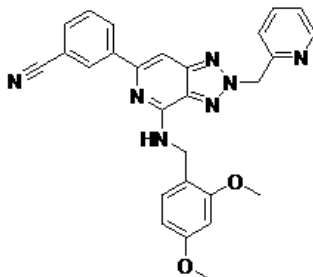
Смесь 4,6-дихлор-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридина (600 мг, 3,17 ммоль), (2,4-диметоксифенил)метанамина (0,53 мл, 3,49 ммоль) и триэтиламина (0,53 мл, 3,81 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 110°C в течение 3 дней. Прямая очистка на колонке с силикагелем позволила получить желаемый продукт (875 мг, 86%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{14}H_{15}ClN_5O_2$: 320,1 (M+H)⁺; определено: 320,3 (M+H)⁺.

Стадия С. 6-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-4-амин



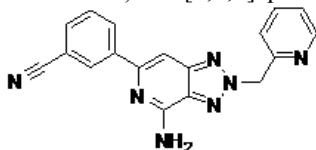
К смеси 6-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-4-амина (875 мг, 2,74 ммоль), пиридин-2-илметанола (0,317 мл, 3,28 ммоль) и трифенилфосфина (1436 мг, 5,47 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли диизопропил азодикарбоксилат (0,647 мл, 3,28 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Прямая очистка на колонке с силикагелем позволила получить желаемый продукт (375 мг, выход 33,4%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{20}ClN_6O_2$: 411,1 (M+H)⁺; определено: 411,2 (M+H)⁺.

Стадия D. 3-(4-((2,4-диметоксибензил)амино)-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



К смеси 6-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-4-амина (375 мг, 0,913 ммоль) и (3-цианофенил)бороновой кислоты (268 мг, 1,825 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1,00 мл) добавляли карбонат цезия (595 мг, 1,825 ммоль). Полученную смесь продували N_2 и затем добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (71,8 мг, 0,091 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C при микроволновом облучении в течение 90 мин. Реакцию гасили 20 мл этилацетата и 20 мл воды. Органическую фазу отделяли, и водный раствор дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (300 мг, 68,9%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{27}H_{24}N_7O_2$: 478,2 (M+H)⁺; определено: 478,3 (M+H)⁺.

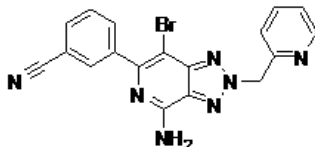
Стадия E. 3-(4-амино-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



Раствор 3-(4-((2,4-диметоксибензил)амино)-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил (300,3 мг, 0,629 ммоль) в ТФУ (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 30 мин. ТФУ выпаривали при пониженном давлении, а затем добавляли 20 мл насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и 20 мл этилацетата. Органическую фазу отделяли, и водный раствор дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пони-

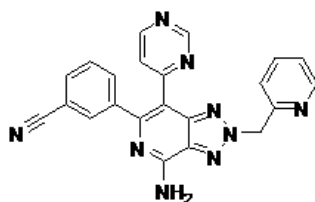
женном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (175 мг, 85%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{18}H_{14}N_7$: 328,1 (M+H)⁺; определено: 328,2 (M+H)⁺.

Стадия F. 3-(4-амино-7-бром-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



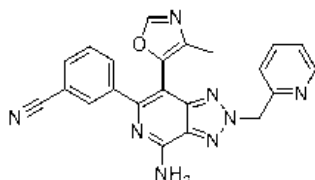
Смесь 3-(4-амино-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрила (175 мг, 0,535 ммоль) и 1-бромпиетролидин-2,5-диона (100 мг, 0,561 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органическую фазу разделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (135 мг, 62,2%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{18}H_{13}BrN_7$: 406,0 (M+H)⁺ и 408,0 (M+H)⁺; определено: 406,1 (M+H)⁺ и 408,2 (M+H)⁺.

Стадия G. 3-(4-амино-2-(пиридин-2-илметил)-7-(пиримидин-4-ил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



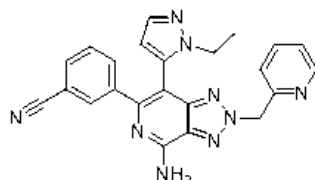
Смесь 3-(4-амино-7-бром-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрила (182 мг, 0,448 ммоль), 4-(трибутилстаннил)пиримидина (496 мг, 1,344 ммоль), хлорида меди(I) (53,2 мг, 0,538 ммоль), хлорида лития (22,79 мг, 0,538 ммоль) и тетра-кис(трифенилфосфин)палладия(0) (51,8 мг, 0,045 ммоль) в ТГФ (1 мл) сначала продували N₂, а затем нагревали и перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом и очищали с помощью препаративной ЖХМС (рН 2) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{16}N_9$: 406,2 (M+H)⁺; определено: 406,2 (M+H)⁺.

Пример 17. 3-(4-амино-7-(4-метилоксазол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



К смеси 3-(4-амино-7-бром-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрила (20 мг, 0,047 ммоль) и 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазола (9,88 мг, 0,047 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,2 мл) добавляли карбонат цезия (30,8 мг, 0,095 ммоль). Полученную смесь барботировали N₂ в течение 2 мин, а затем добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (3,5 мг, 4,73 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C при микроволновом облучении течение 1,5 ч. Смесь разбавляли метанолом. Прямая очистка препаративной ВЭЖХ (рН 2) позволила получить желаемый продукт. ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{17}N_8O$: 409,2 (M+H)⁺; определено: 409,2 (M+H)⁺.

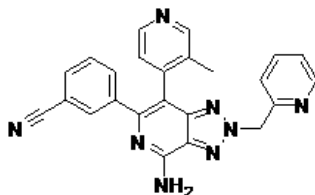
Пример 18. 3-(4-амино-7-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



К смеси 3-(4-амино-7-бром-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрила (182 мг, 0,448 ммоль) и (1-этил-1Н-пиразол-5-ил)бороновой кислоты (62,7 мг, 0,448 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (2 мл) добавляли карбонат цезия (292 мг, 0,896 ммоль). Полученную реакцию смесь барботировали N₂ в течение 2 мин, и затем добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (0,045 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом. Прямая очистка препаративной ВЭЖХ позволила получить желаемый продукт. ЖХ-МС

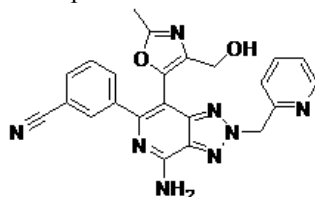
рассчитано для $C_{23}H_{20}N_9$: 422,2 (M+H)⁺; определено: 422,3 (M+H)⁺.

Пример 19. 3-(4-Амино-7-(3-метилпиридин-4-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



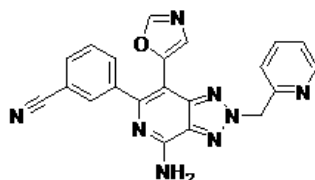
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методиками, описанными в примере 18, за исключением использования (3-метилпиридин-4-ил)бороновой кислоты вместо использования (1-этил-1Н-пиразол-5-ил)бороновой кислоты. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{19}N_8$: 419,2 (M+H)⁺; определено: 419,3 (M+H)⁺.

Пример 20. 3-(4-амино-7-(4-(гидроксиметил)-2-метилоксазол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



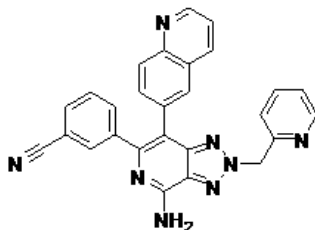
К смеси 3-(4-амино-7-бром-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрила (50 мг, 0,123 ммоль) и (4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метилоксазол-5-ил)бороновой кислоты (66,8 мг, 0,246 ммоль) в 1,4-диоксане (2,0 мл) и воде (0,2 мл) добавляли карбонат цезия (80 мг, 0,246 ммоль). Реакционную смесь барботировали N_2 в течение 1 мин, а затем добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (0,012 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 1,5 ч. Добавляли ТФУ (1,0 мл, 12,98 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 60 мин. Смесь разбавляли метанолом. Прямая очистка препаративной ВЭЖХ позволила получить желаемый продукт. ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{19}N_8O_2$: 439,2 (M+H)⁺; определено: 439,3 (M+H)⁺.

Пример 21. 3-(4-амино-7-(оксазол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



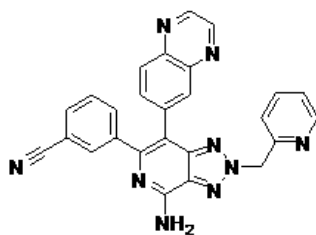
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методиками, описанными в примере 18, за исключением использования оксазол-5-илбороновой кислоты вместо использования (1-этил-1Н-пиразол-5-ил)бороновой кислоты. ЖХ-МС *рассчитано для $C_{21}H_{15}N_8O$: 395,1 (M+H)⁺; определено: 395,3 (M+H)⁺.

Пример 22. 3-(4-амино-2-(пиридин-2-илметил)-7-(хинолин-6-ил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



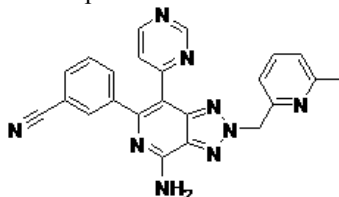
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методиками, описанными в примере 18, за исключением использования хинолин-6-илбороновой кислоты вместо использования (1-этил-1Н-пиразол-5-ил) бороновой кислоты. ЖХ-МС рассчитано для $C_{27}H_{19}N_8$: 455,2 (M+H)⁺; определено: 455,3 (M+H)⁺.

Пример 23. 3-(4-амино-2-(пиридин-2-илметил)-7-(хиноксалин-6-ил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил

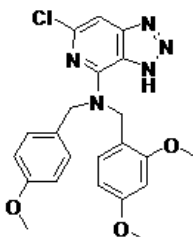


Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методиками, описанными в Примере 18, за исключением использования хинолин-6-илбороновой кислоты вместо использования (1-этил-1Н-пиразол-5-ил)бороновой кислоты. ЖХ-МС рассчитано для $C_{26}H_{18}N_9$: 456,2 (M+H)⁺; определено: 456,3 (M+H)⁺.

Пример 24. 3-(4-амино-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-7-(пиримидин-4-ил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил

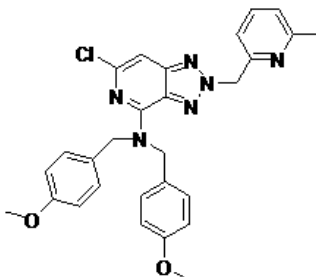


Стадия А. 6-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-N-(4-метоксибензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-4-амин



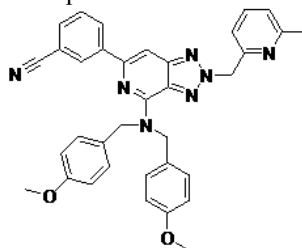
Смесь 4,6-дихлор-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридина (600 мг, 3,17 ммоль), (4-диметоксибензил)амин (899 мг, 3,49 ммоль) и триэтиламина (531 мкл, 3,81 ммоль) в 1,4-диоксане (1,7 мл) перемешивали при 110°C в течение 3 дней. Прямая очистка на колонке с силикагелем позволила получить желаемый продукт (875 мг, 63%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{23}ClN_5O_3$: 440,1 (M+H)⁺; определено: 440,3 (M+H)⁺.

Стадия В. 6-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-4-амин



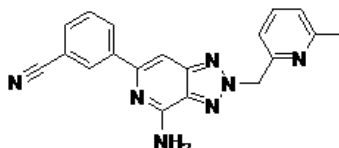
К смеси 6-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-4-амин (875 мг, 2,135 ммоль), (6-метилпиридин-2-ил)метанола (315 мг, 2,56 ммоль) и трифенилфосфина (1120 мг, 4,27 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,504 мл, 2,56 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение ночи. Прямая очистка на колонке с силикагелем позволила получить желаемый продукт (353 мг, 32%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{28}H_{28}ClN_6O_2$: 515,2 (M+H)⁺; определено: 515,2 (M+H)⁺.

Стадия С. 3-(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



К смеси 6-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-4-амин (353 мг, 0,685 ммоль) и (3-цианофенил)бороновой кислоты (201 мг, 1,371 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1,00 мл) добавляли карбонат цезия (447 мг, 1,371 ммоль). Полученную реакционную смесь барботировали N₂ в течение 2 мин, и добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (53,9 мг, 0,069 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C при микроволновом облучении течение 1,5 ч. Реакцию гасили 20 мл этилацетата и 20 мл воды. Органическую фазу отделяли, и водный раствор дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (280 мг, 70,3%). ЖХ-МС рассчитано для C₃₅H₃₂N₇O₂: 582,3 (M+H)⁺; определено: 582,3 (M+H)⁺.

Стадия D. 3-(4-амино-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



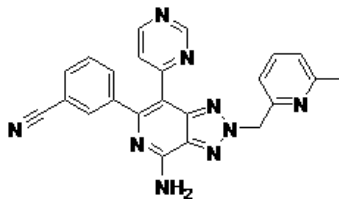
Раствор 3-(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрила (280,3 мг, 0,482 ммоль,) в ТФУ (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. ТФУ выпаривали при пониженном давлении, а затем добавляли 20 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃ и 20 мл этилацетата. Органическую фазу отделяли, и водный раствор дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (136 мг, 58%). ЖХ-МС рассчитано для C₁₉H₁₆N₇: 342,1 (M+H)⁺; определено: 342,3 (M+H)⁺.

Стадия E. 3-(4-амино-7-бром-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



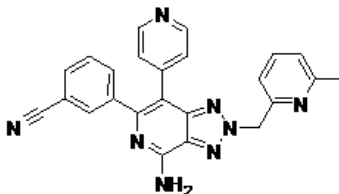
Смесь 3-(4-амино-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрила (136 мг, 0,398 ммоль) и 1-бромпиетролидин-2,5-диона (142 мг, 0,797 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Прямая очистка на колонке с силикагелем позволила получить желаемый продукт (133 мг, 79%). ЖХ-МС рассчитано для C₁₉H₁₅BrN₇: 420,1 (M+H)⁺ и 422,1 (M+H)⁺; определено: 420,1 (M+H)⁺ и 422,2 (M+H)⁺.

Стадия F. 3-(4-амино-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-7-(пиримидин-4-ил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



Смесь 3-(4-амино-7-бром-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрила (182 мг, 0,433 ммоль), 4-(трибутилстаннил)пиримидина (480 мг, 1,299 ммоль), и хлорида меди(I) (51,4 мг, 0,520 ммоль), хлорида лития (22,03 мг, 0,520 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (50,0 мг, 0,043 ммоль). в ТГФ (1 мл) сначала продували N₂, а затем нагревали и перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом и очищали с помощью препаративной ЖХМС (рН 2) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₂₃H₁₈N₉: 420,2 (M+H)⁺; определено: 420,3 (M+H)⁺.

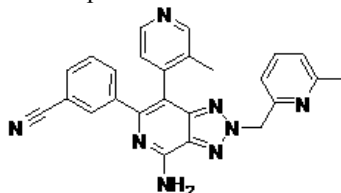
Пример 25. 3-(4-амино-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-7-(пиридин-4-ил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



К смеси 3-(4-амино-7-бромо-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрила (50 мг, 0,119 ммоль) и пиридин-4-илбороновой кислоты (14,62 мг, 0,119 ммоль) в 1,4-

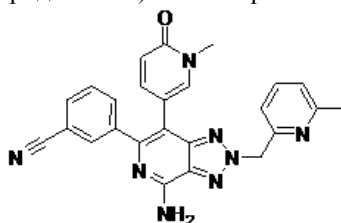
диоксане (2,0 мл) и воде (0,2 мл). добавляли карбонат цезия (78 мг, 0,238 ммоль). Полученную смесь барботировали N_2 в течение 25 мин, и добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (9,36 мг, 0,012 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 1,5 ч при микроволновом излучении. Реакционную смесь разбавляли метанолом. Прямая очистка препаративной ВЭЖХ позволила получить желаемый продукт. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{19}N_8$: 419,2 (M+H)⁺; определено: 419,3 (M+H)⁺.

Пример 26. 3-(4-амино-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-7-(3-метилпиридин-4-ил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



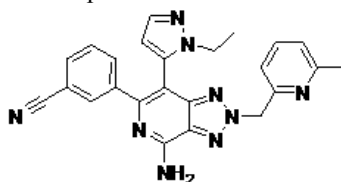
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методиками, описанными в примере 25, за исключением использования (3-метилпиридин-4-ил)бороновой кислоты вместо использования пиридин-4-илбороновой кислоты. ЖХ-МС рассчитано для $C_{25}H_{21}N_8$: 433,2 (M+H)⁺; определено: 433,3 (M+H)⁺.

Пример 27. 3-(4-амино-7-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



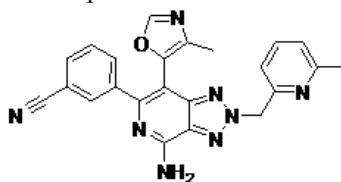
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методиками, описанными в примере 25, за исключением использования (1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бороновой кислоты вместо использования пиридин-4-илбороновой кислоты. ЖХ-МС рассчитано для $C_{25}H_{21}N_8O$: 449,2 (M+H)⁺; определено: 449,3 (M+H)⁺.

Пример 28. 3-(4-амино-7-(1-этил-1Н-пирозол-5-ил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



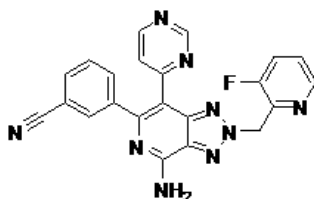
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методиками, описанными в примере 25, за исключением использования (1-этил-1Н-пирозол-5-ил)бороновой кислоты вместо использования пиридин-4-илбороновой кислоты. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{22}N_9$: 436,2 (M+H)⁺; определено: 436,3 (M+H)⁺.

Пример 29. 3-(4-амино-7-(4-метилоксазол-5-ил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил

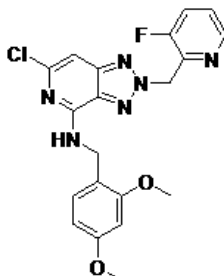


Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методиками, описанными в примере 25, за исключением использования 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазола вместо использования пиридин-4-илбороновой кислоты. ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{19}N_8O$: 423,2 (M+H)⁺; определено: 423,3 (M+H)⁺.

Пример 30. 3-(4-амино-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-7-(пиримидин-4-ил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил

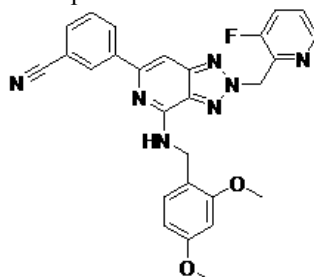


Стадия А. 6-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-4-амин



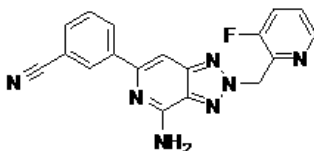
К смеси 6-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-4-амина (1000 мг, 3,13 ммоль), (3-фторпиридин-2-ил)метанола (477 мг, 3,75 ммоль) и трифенилфосфина (1641 мг, 6,25 ммоль) в ДХМ (1,7 мл) добавляли диизопропилазодикарбоксилат (739 мкл, 3,75 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Прямая очистка на колонке с силикагелем позволила получить желаемый продукт (433 мг, 32%). ЖХ-МС рассчитано для C₂₀H₁₉ClFN₆O₂: 429,1 (M+H)⁺; определено: 429,3 (M+H)⁺.

Стадия В. 3-(4-((2,4-диметоксибензил)амино)-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



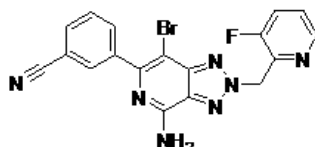
К смеси 6-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-4-амина (433 мг, 1,010 ммоль) и (3-цианофенил)бороновой кислоты (297 мг, 2,019 ммоль) в 1,4-диоксане (10,0 мл) и воде (1,0 мл) добавляли карбонат цезия (658 мг, 2,019 ммоль). Полученную смесь барботировали N₂ в течение 2 мин и добавляли (SP-4-4)-[2'-амино[1,1'-бифенил]-2-ил]хлор[дициклогексил[2',4',6'-трис(1-метилэтил)[1,1'-бифенил]-2-ил]фосфин]палладий (79 мг, 0,101 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 1,5 ч при микроволновом излучении. Реакцию гасили 20 мл этилацетата и 20 мл воды. Органическую фазу отделяли, и водный раствор дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (357 мг, 71%). ЖХ-МС рассчитано для C₂₇H₂₃FN₇O₂: 496,2 (M+H)⁺; определено: 496,3 (M+H)⁺.

Стадия С. 3-(4-амино-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



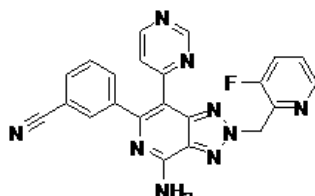
Раствор 3-(4-((2,4-диметоксибензил)амино)-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрила (357,3 мг, 0,721 ммоль) в ТФУ (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. ТФУ выпаривали при пониженном давлении, а затем добавляли 20 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃ и 20 мл этилацетата. Органическую фазу отделяли, и водный раствор дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (213 мг, 61%). ЖХ-МС m/z рассчитано для C₁₈H₁₃FN₇: 346,1 (M+H)⁺; определено: 346,3 (M+H)⁺.

Стадия D. 3-(4-амино-7-бром-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



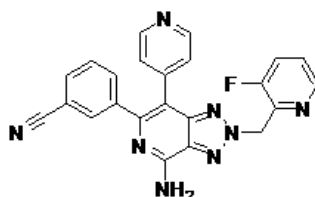
Смесь 3-(4-амино-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил (213 мг, 0,617 ммоль) и 1-бромпиirroлидин-2,5-диола (220 мг, 1,234 ммоль) в ТГФ (5 мл) перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Прямая очистка на колонке с силикагелем позволила получить желаемый продукт (175 мг, 67%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{18}H_{12}BrFN_7$: 424,0 (M+H)⁺ и 426,0 (M+H)⁺; определено: 424,3 (M+H)⁺ и 426,3 (M+H)⁺.

Стадия Е. 3-(4-амино-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-7-(пиримидин-4-ил)-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



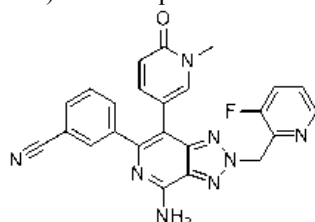
Смесь 3-(4-амино-7-бром-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрила (220 мг, 0,519 ммоль), 4-(трибутилстаннил)пиримидина (383 мг, 1,037 ммоль), и хлорида меди(I) (61,6 мг, 0,622 ммоль), хлорида лития (26,4 мг, 0,622 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (59,9 мг, 0,052 ммоль) в ТГФ (1 мл) сначала продували N_2 , а затем нагревали и перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом и очищали с помощью препаративной ЖХМС (pH 2) с получением желаемого продукта. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСO-d₆) м.д. 8,98 (s, 1H), 8,77 (d, J=5,02 Гц, 1H), 8,38 (dd, J₁=4,60 Гц, J₂=1,32 Гц, 1H), 7,90-8,30 (bs, 2H), 7,76-7,89 (m, 3H), 7,66 (dd, J₁=5,25 Гц, J₂=1,25 Гц, 1H), 7,45-7,58 (m, 3H), 6,25 (s, 2H). ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{15}FN_9$: 424,1 (M+H)⁺; определено: 424,3 (M+H)⁺.

Пример 31. 3-(4-амино-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-7-(пиримидин-4-ил)-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



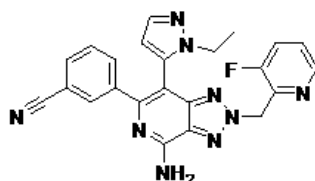
К смеси 3-(4-амино-7-бromo-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрила (30 мг, 0,071 ммоль) и пиридин-4-илбороновой кислоты (17,38 мг, 0,141 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,2 мл) добавляли карбонат цезия (46,1 мг, 0,141 ммоль). Полученную смесь барботировали N_2 в течение 2 мин, и добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (5,56 мг, 7,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 1,5 ч при микроволновом излучении. Реакционную смесь разбавляли метанолом. Прямая очистка препаративной ВЭЖХ позволила получить желаемый продукт. ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{16}FN_8$: 423,1 (M+H)⁺; определено: 423,3 (M+H)⁺.

Пример 32. 3-(4-амино-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-7-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



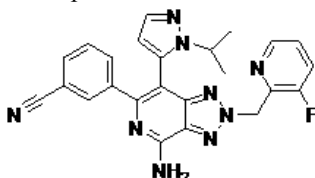
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методиками, описанными в примере 31, за исключением использования (1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бороновой кислоты вместо использования пиридин-4-илбороновой кислоты. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{18}FN_8O$: 453,2 (M+H)⁺; определено: 453,3 (M+H)⁺.

Пример 33. 3-(4-амино-7-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



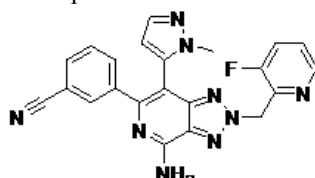
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методиками, описанными в примере 31, за исключением использования (1-этил-1H-пиразол-5-ил)бороновой кислоты вместо использования пиридин-4-илбороновой кислоты. ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{19}FN_9$: 440,2 (M+H)⁺; определено: 440,3 (M+H)⁺.

Пример 34. 3-(4-амино-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-7-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



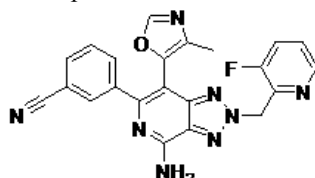
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методиками, описанными в примере 31, за исключением использования (1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)бороновой кислоты вместо использования пиридин-4-илбороновой кислоты. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{21}FN_9$: 454,2 (M+H)⁺; определено: 454,3 (M+H)⁺.

Пример 35. 3-(4-амино-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



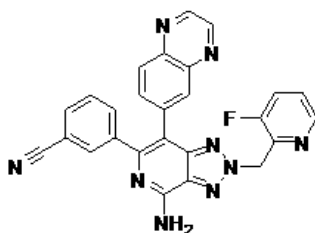
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методиками, описанными в примере 31, за исключением использования (1-метил-1H-пиразол-5-ил)бороновой кислоты вместо использования пиридин-4-илбороновой кислоты. ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{17}FN_9$: 426,2 (M+H)⁺; определено: 426,3 (M+H)⁺.

Пример 36. 3-(4-амино-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-7-(4-метилоксазол-5-ил)-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



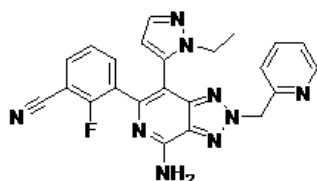
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методиками, описанными в примере 31, за исключением использования 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазола вместо использования пиридин-4-илбороновой кислоты. ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{16}FN_8O$: 427,1 (M+H)⁺; определено: 427,3 (M+H)⁺.

Пример 37. 3-(4-амино-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-7-(хиноксалин-6-ил)-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил

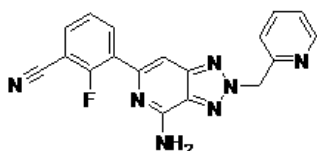


Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методиками, описанными в примере 31, за исключением использования хиноксалин-6-илбороновой кислоты вместо пиридин-4-илбороновой кислоты. ЖХ-МС рассчитано для $C_{26}H_{17}FN_9$: 474,2 (M+H)⁺; определено: 474,3 (M+H)⁺.

Пример 38. 3-(4-амино-7-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2-фторбензонитрил



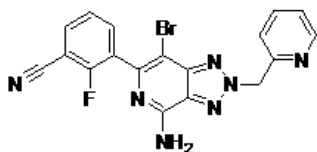
Стадия А. 3-(4-амино-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2-фторбензонитрил



К смеси 6-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-4-амина (300 мг, 0,730 ммоль) и (3-циано-2-фторфенил)бороновой кислоты (241 мг, 1,460 ммоль) добавляли карбонат цезия (476 мг, 1,460 ммоль). Реакционную смесь продували N₂ в течение 2 мин. Реакционную смесь перемешивали при 120°С в течение 1,5 ч. Реакцию гасили 20 мл этилацетата и 20 мл воды. Органическую фазу отделяли, и водный раствор дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (260 мг, 72%).

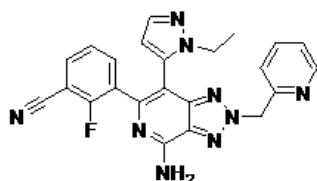
Промежуточное соединение, полученное на предыдущей стадии (260 мг, 0,525 ммоль), в ТФУ (5,0 мл), и реакционную смесь перемешивали при 100°С в течение 1 ч. ТФУ выпаривали при пониженном давлении, а затем добавляли 20 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃ и 20 мл этилацетата. Органическую фазу отделяли, и водный раствор дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (151 мг, 83%). ЖХ-МС рассчитано для C₁₈H₁₃FN₇: 346,1 (M+H)⁺; определено: 346,3 (M+H)⁺.

Стадия В. 3-(4-амино-7-бром-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2-фторбензонитрил



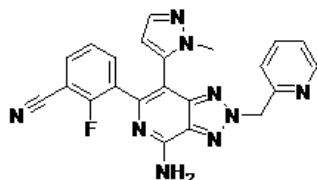
Смесь 3-(4-амино-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2-фторбензонитрила (151 мг, 0,437 ммоль) и 1-бромпиirroлидин-2,5-диона (86 мг, 0,481 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 0°С в течение 1 ч. Прямая очистка на колонке с силикагелем позволила получить желаемый продукт (144 мг, 78%). ЖХ-МС рассчитано для C₁₈H₁₂BrFN₇: 424,0 (M+H)⁺ и 426,0 (M+H)⁺; определено: 424,3 (M+H)⁺ и 426,3 (M+H)⁺.

Стадия С. 3-(4-амино-7-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2-фторбензонитрил



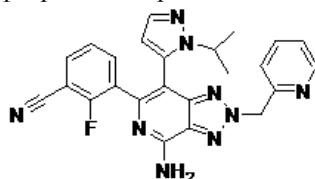
К смеси 3-(4-амино-7-бром-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2-фторбензонитрила (30 мг, 0,071 ммоль) и (1-этил-1Н-пиразол-5-ил)бороновой кислоты (19,79 мг, 0,141 ммоль) в 1,4-диоксане (2,0 мл) и воде (0,2 мл) добавляли карбонат цезия (23,04 мг, 0,071 ммоль). Реакционную смесь барботировали N₂ в течение 2 мин, и добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (7,07 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°С в течение 1,5 ч. Прямая очистка препаративной ВЭЖХ позволила получить желаемый продукт. ЖХ-МС рассчитано для C₂₃H₁₉FN₉: 440,2 (M+H)⁺; определено: 440,3 (M+H)⁺.

Пример 39. 3-(4-амино-7-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2-фторбензонитрил



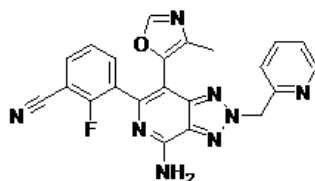
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методиками, описанными в примере 38, за исключением использования (1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бороновой кислоты вместо использования (1-этил-1Н-пиразол-5-ил)бороновой кислоты. ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{17}FN_9$: 426,2 (M+H)⁺; определено: 426,3 (M+H)⁺.

Пример 40. 3-(4-амино-7-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2-фторбензонитрил



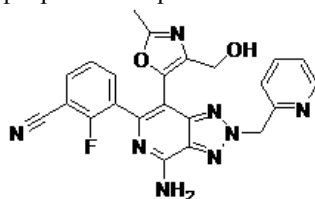
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методиками, описанными в примере 38, за исключением использования (1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)бороновой кислоты вместо использования (1-этил-1Н-пиразол-5-ил)бороновой кислоты. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{21}FN_9$: 454,2 (M+H)⁺; определено: 454,3 (M+H)⁺.

Пример 41. 3-(4-амино-7-(4-метилоксазол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2-фторбензонитрил

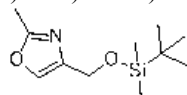


Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методиками, описанными в примере 38, за исключением использования (4-метилоксазол-5-ил)бороновой кислоты вместо использования (1-этил-1Н-пиразол-5-ил)бороновой кислоты. ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{16}FN_8O$: 427,1 (M+H)⁺; определено: 427,3 (M+H)⁺.

Пример 42. 3-(4-амино-7-(4-(гидроксиметил)-2-метилоксазол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2-фторбензонитрил

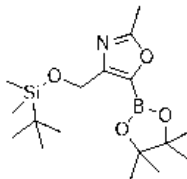


Стадия А. 4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метилоксазол



В круглодонной колбе в атмосфере N_2 раствор 2-метилоксазол-4-ил метанола (5,40 г, 26,8 ммоль) в CH_2Cl_2 (56,0 мл) обрабатывали при комнатной температуре трет-бутилхлордиметилсианом (8,52 г, 53,7 ммоль), а затем имидазолом (3,69 г, 53,67 ммоль), и полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем добавляли воду и смесь экстрагировали CH_2Cl_2 . Органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (гептан/этилацетат) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{11}H_{22}NO_2Si$: 228,1 (M+H)⁺; определено: 228,3 (M+H)⁺.

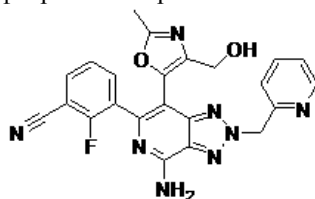
Стадия В. 4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазол



В атмосфере N_2 в колбу загружали $[Ir(OMe)(1,5\text{-цод})_2]$ (13 мг, 0,019 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,085 мл, 0,58 ммоль) и пентан (2,0 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10-15 мин. Добавляли 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-дипиридил (dtbпу) (10,5 мг, 0,039 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 20 мин. Затем добавляли 4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метилоксазол (83 мг, 0,39 ммоль) в диэтиловом эфире (2,0 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. Рас-

творитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный материал промывали пентаном для получения желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{17}H_{13}BNO_4Si$: 354,2 (M+H)⁺; определено: 354,2 (M+H)⁺.

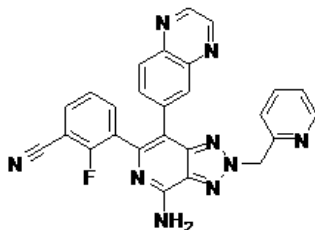
Стадия С. 3-(4-амино-7-(4-(гидроксиметил)-2-метилоксазол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2-фторбензонитрил



К смеси 3-(4-амино-7-бром-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2-фторбензонитрила (50 мг, 0,118 ммоль) и 4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазола (83 мг, 0,236 ммоль) в 1,4-диоксане (2,0 мл) и воде (0,20 мл) добавляли карбонат цезия (77 мг, 0,236 ммоль). Реакционную смесь барботировали N_2 в течение 2 мин, и добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (9,20 мг, 0,012 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 1,5 ч.

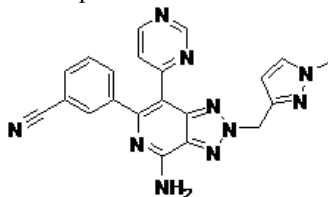
В реакционную смесь добавляли ТФУ (1,0 мл, 12,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом. Прямая очистка препаративной ВЭЖХ позволила получить желаемый продукт. ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{18}FN_8O_2$: 457,2 (M+H)⁺; определено: 457,3 (M+H)⁺.

Пример 43. 3-(4-амино-2-(пиридин-2-илметил)-7-(хиноксалин-6-ил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2-фторбензонитрил

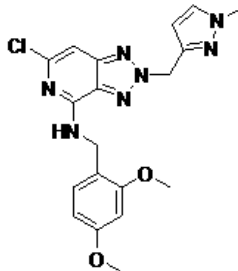


Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методиками, описанными в примере 38, за исключением использования хинолин-6-илбороновой кислоты вместо использования (1-этил-1Н-пиразол-5-ил)бороновой кислоты. ЖХ-МС рассчитано для $C_{26}H_{17}FN_9$: 474,2 (M+H)⁺; определено: 474,3 (M+H)⁺.

Пример 44. 3-(4-амино-2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-7-(пиримидин-4-ил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил

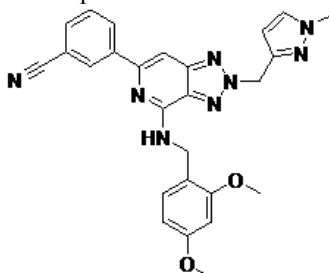


Стадия А. 6-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-4-амин



К смеси 6-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-4-амин (1000 мг, 3,13 ммоль), (1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метанола (421 мг, 3,75 ммоль) и трифенилфосфина (1641 мг, 6,25 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,739 мл, 3,75 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Прямая очистка на колонке с силикагелем позволила получить желаемый продукт (345 мг, 27%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{19}H_{21}ClN_7O_2$: 414,1 (M+H)⁺; определено: 414,2 (M+H)⁺.

Стадия В. 3-(4-((2,4-диметоксибензил)амино)-2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



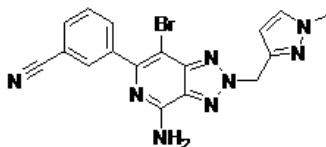
К смеси 6-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-4-амин (345 мг, 0,834 ммоль) и (3-цианофенил)бороновой кислоты (245 мг, 1,667 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1,00 мл) добавляли карбонат цезия (543 мг, 1,667 ммоль). Полученную смесь барботировали N₂ в течение 2 мин, и добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (65,6 мг, 0,083 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 1,5 ч. Реакцию гасили 20 мл этилацетата и 20 мл воды. Органическую фазу отделяли, и водный раствор дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (305 мг, 76%). ЖХ-МС рассчитано для C₂₆H₂₅N₈O₂: 481,2 (M+H)⁺; определено: 481,3 (M+H)⁺.

Стадия С. 3-(4-амино-2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



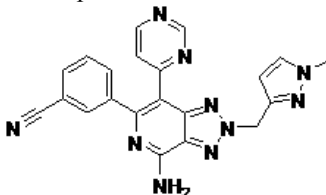
Раствор 3-(4-((2,4-диметоксибензил)амино)-2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрила (305,3 мг, 0,635 ммоль) в ТФУ (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. ТФУ выпаривали при пониженном давлении, а затем добавляли 20 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃ и 20 мл этилацетата. Органическую фазу отделяли, и водный раствор дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (159 мг, 76%). ЖХ-МС рассчитано для C₁₇H₁₅N₈: 331,1 (M+H)⁺; определено: 331,3 (M+H)⁺.

Стадия D. 3-(4-амино-7-бром-2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



Смесь 3-(4-амино-2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрила (159 мг, 0,481 ммоль) и 1-бромпиридин-2,5-диона (90 мг, 0,505 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Прямая очистка на колонке с силикагелем позволила получить желаемый продукт (149 мг, 76%). ЖХ-МС рассчитано для C₁₇H₁₄BrN₈: 409,1 (M+H)⁺ и 411,1 (M+H)⁺; определено: 409,3 (M+H)⁺ и 411,3 (M+H)⁺.

Стадия E. 3-(4-амино-2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-7-(пиримидин-4-ил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил

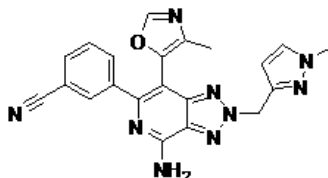


Смесь 3-(4-амино-7-бром-2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил (220 мг, 0,538 ммоль), 4-(трибутилстаннил)пиримидина (50 мг, 0,135 ммоль), и хлорида меди(I) (63,9 мг, 0,645 ммоль), хлорида лития (27,3 мг, 0,645 ммоль) и тетраакис(трифенилфосфин)палладия(0) (62,1 мг, 0,054 ммоль) в ТГФ (1 мл) сначала продували N₂, а затем нагревали и перемешивали при 90°C в течение 2 ч.

Реакционную смесь разбавляли метанолом и очищали с помощью препаративной ЖХМС (pH 2) с получением желаемого соединения. ЖХ-МС рассчитано для C₂₁H₁₇N₁₀: 409,2 (M+H)⁺; определено: 409,3

(M+H)⁺.

Пример 45. 3-(4-амино-2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-7-(4-метилоксазол-5-ил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил

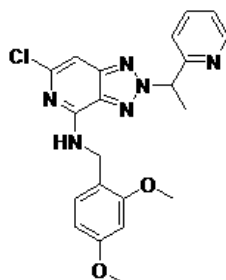


К смеси 3-(4-амино-7-бром-2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил (100 мг, 0,244 ммоль) и 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазола (102 мг, 0,489 ммоль) в 1,4-диоксане (2,0 мл) и воде (0,2 мл) добавляли карбонат цезия (159 мг, 0,489 ммоль). Полученную смесь барботировали N₂ в течение 2 мин, и добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (17 мг, 0,024 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом. Прямая очистка препаративной ВЭЖХ позволила получить желаемый продукт. ЖХ-МС рассчитано для C₂₁H₁₈N₉O: 412,2 (M+H)⁺; определено: 412,3 (M+H)⁺.

Пример 46. 3-(4-амино-7-(4-метилоксазол-5-ил)-2-(1-(пиридин-2-ил)этил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил

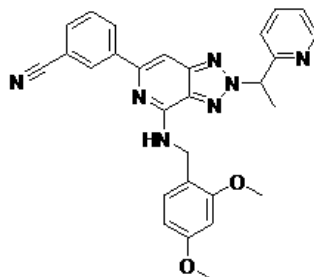


Стадия А. 6-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(1-(пиридин-2-ил)этил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-4-амин



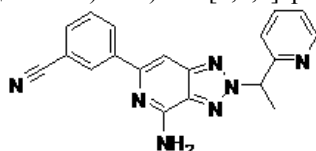
Смесь 6-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-4-амина (1000 мг, 3,13 ммоль), 1-(пиридин-2-ил)этан-1-ола (462 мг, 3,75 ммоль), трифенилфосфина (1641 мг, 6,25 ммоль) и диизопропил азодикарбоксилата (0,739 мл, 3,75 ммоль) перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Прямая очистка на колонке с силикагелем позволила получить желаемый продукт (359 мг, 27%). ЖХ-МС рассчитано для C₂₁H₂₂ClN₆O₂: 425,1 (M+H)⁺; определено: 425,3 (M+H)⁺.

Стадия В. 3-(4-((2,4-диметоксибензил)амино)-2-(1-(пиридин-2-ил)этил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



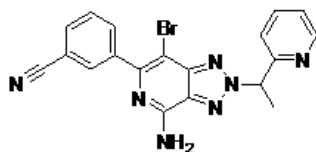
К смеси 6-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(1-(пиридин-2-ил)этил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-4-амина (359 мг, 0,845 ммоль) и (3-цианофенил)бороновой кислоты (248 мг, 1,690 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1,00 мл) добавляли карбонат цезия (551 мг, 1,690 ммоль). Полученную реакционную смесь барботировали N₂ в течение 2 мин, и добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (66,5 мг, 0,084 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 1,5 ч. Реакцию гасили 20 мл этилацетата и 20 мл воды. Органическую фазу отделяли, и водный раствор дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (347 мг, 84%). ЖХ-МС рассчитано для C₂₈H₂₆N₇O₂: 492,2 (M+H)⁺; определено: 492,3 (M+H)⁺.

Стадия С. 3-(4-амино-2-(1-(пиридин-2-ил)этил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



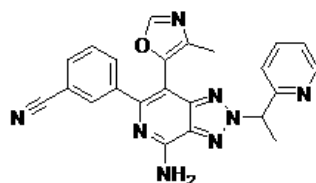
Раствор 3-(4-((2,4-диметоксибензил)амино)-2-(1-(пиридин-2-ил)этил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил (347 мг, 0,707 ммоль) в ТФУ (5,00 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. ТФУ выпаривали при пониженном давлении, а затем добавляли 20 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃ и 20 мл этилацетата. Органическую фазу отделяли, и водный раствор дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (200 мг, 83%). ЖХ-МС рассчитано для C₁₉H₁₆N₇: 342,1 (M+H)⁺; определено: 342,3 (M+H)⁺.

Стадия D. 3-(4-амино-7-бром-2-(1-(пиридин-2-ил)этил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



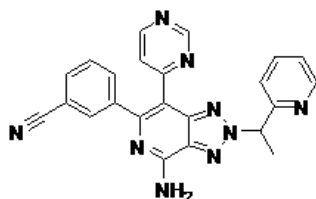
Смесь 3-(4-амино-2-(1-(пиридин-2-ил)этил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрила (200 мг, 0,586 ммоль) и 1-бромпирролидин-2,5-диона (115 мг, 0,644 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Прямая очистка на колонке с силикагелем позволила получить желаемый продукт (197 мг, 80%). ЖХ-МС рассчитано для C₁₉H₁₅BrN₇: 420,1 (M+H)⁺ и 422,1 (M+H)⁺; определено: 420,3 (M+H)⁺ и 422,3 (M+H)⁺.

Стадия E. 3-(4-амино-7-(4-метилоксазол-5-ил)-2-(1-(пиридин-2-ил)этил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



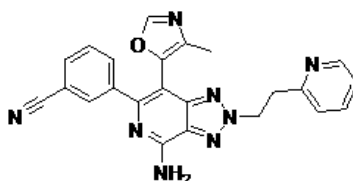
К смеси 3-(4-амино-7-бром-2-(1-(пиридин-2-ил)этил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрила (85 мг, 0,202 ммоль) и 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазола (85 мг, 0,404 ммоль) в 1,4-диоксане (2,0 мл) и воде (0,2 мл) добавляли карбонат цезия (132 мг, 0,404 ммоль). Полученную смесь барботировали N₂ в течение 2 мин и добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (0,020 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом. Прямая очистка препаративной ВЭЖХ позволила получить желаемый продукт. ЖХ-МС рассчитано для C₂₃H₁₉N₈O: 423,2 (M+H)⁺; определено: 423,3 (M+H)⁺.

Пример 47. 3-(4-амино-2-(1-(пиридин-2-ил)этил)-7-(пиримидин-4-ил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



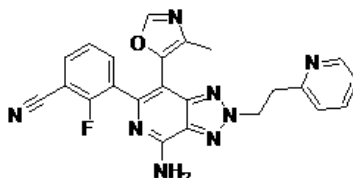
Смесь 3-(4-амино-7-бром-2-(1-(пиридин-2-ил)этил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрила (85 мг, 0,202 ммоль), 4-(трибутилстаннил)пиримидина (50 мг, 0,135 ммоль), и хлорида меди(I) (24,03 мг, 0,243 ммоль), хлорида лития (10,29 мг, 0,243 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (23,37 мг, 0,020 ммоль) в ТГФ (1 мл) сначала продували N₂, а затем нагревали и перемешивали при 90 С в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом и очищали с помощью препаративной ЖХМС (рН 2) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₂₃H₁₈N₉: 420,2 (M+H)⁺; определено: 420,3 (M+H)⁺.

Пример 48. 3-(4-амино-7-(4-метилоксазол-5-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)этил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методиками, описанными в примере 46, за исключением использования 2-(пиридин-2-ил)этан-1-ола вместо использования 1-(пиридин-2-ил)этан-1-ола в стадии А. ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{19}N_8O$: 423,2 (M+H)⁺; определено: 423,3 (M+H)⁺.

Пример 49. 3-(4-амино-7-(4-метилоксазол-5-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)этил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2-фторбензонитрил



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методиками, описанными в примере 48, за исключением использования (2-фтор-3-цианофенил)бороновой кислоты вместо использования (3-цианофенил)бороновой кислоты. ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{18}FN_8O$: 441,2 (M+H)⁺; определено: 441,3 (M+H)⁺.

Пример А. Анализ циклического АМФ GS рецептора аденозина А2А

Стабильно трансфицированные клетки НЕК-293, экспрессирующие человеческий аденозиновый рецептор А2А (Perkin Elmer), поддерживают в культуральной среде MEM с 10% ФБС и 400 мкг/мл генетицина (Life Technologies). За 18-24 ч до анализа генетицин удаляют из культуры. Набор cisbio cAMP-GS Dynamic, использующий технологию FRET (флуоресцентный резонансный перенос энергии), используют для измерения накопления цАМФ в клетках. Соединения по настоящему изобретению в подходящей концентрации смешивают с 10000 клеток/лунку в 96-луночных белых планшетах с половинным объемом лунок (Perkin Elmer) в течение 30 мин при КТ, осторожно встряхивая. Агонист CGS21680 (R&D Technologies) при 4 нМ прибавляют в каждую лунку в течение 60 мин при комнатной температуре, осторожно встряхивая. Реагенты для обнаружения, меченный d2 цАМФ (акцептор) и криптант анти-цАМФ (донор) прибавляют в каждую лунку в течение 60 мин при осторожном встряхивании при комнатной температуре. Планшеты считывают на Pherastar (BMG Labtech), рассчитывают соотношение флуоресценции 665/620 и определение EC₅₀ выполняют путем подбора кривой процента контроля по сравнению с логарифмом концентрации соединения с использованием GraphPad Prism.

Пример В. Анализ циклического АМФ GS рецептора аденозина А2В.

Стабильно трансфицированные клетки НЕК-293, экспрессирующие человеческий аденозиновый рецептор А2В (Perkin Elmer), поддерживали в культуральной среде MEM с 10% ФБС и 100 мкг/мл генетицина (Life Technologies). За 18-24 ч до анализа генетицин удаляют из культуры. Набор cisbio cAMP-GS Dynamic, использующий технологию FRET (флуоресцентный резонансный перенос энергии), использовали для измерения накопления цАМФ в клетках. Соединения по настоящему изобретению в подходящей концентрации смешивают с 10000 клеток/лунку в 96-луночных белых планшетах с половинным объемом лунок (Perkin Elmer) в течение 30 мин при комнатной температуре, осторожно встряхивая. Агонист NECA (R&D Technologies) при 12 нМ прибавляли в каждую лунку в течение 60 мин при комнатной температуре, осторожно встряхивая. Реагенты для обнаружения, меченный d2 цАМФ (акцептор) и криптант анти-цАМФ (донор) прибавляли в каждую лунку в течение 60 мин при КТ при осторожном встряхивании. Планшеты считывали на Pherastar (BMG Labtech), рассчитывали соотношение флуоресценции 665/620 и определение EC₅₀ выполняли путем подбора кривой процента контроля по сравнению с логарифмом концентрации соединения с использованием GraphPad Prism. Данные EC₅₀ для примеров, полученные этим способом, приведены в табл. 1.

Таблица 1

Данные A_{2A_Ki} и данные $A_{2B_цАМФ_EC_{50}}$ приведены ниже. Символ "†" указывает A_{2A_Ki} или $A_{2B_цАМФ_EC_{50}} \leq 10$ нМ, "††" указывает A_{2A_Ki} или $A_{2B_цАМФ_EC_{50}} > 10$ нМ, но ≤ 100 нМ. "†††" указывает A_{2A_Ki} или $A_{2B_цАМФ_EC_{50}} > 100$ нМ, но ≤ 1 мкМ; и "††††" указывает A_{2A_Ki} или $A_{2B_цАМФ_EC_{50}}$ более чем 1 мкМ

Пр. №	A_{2A_Ki} (нМ)	$A_{2B_сАМФ_EC_{50}}$ (нМ)
1	†	††
2	†	†
3	†	††
4	†	††
5	Нет данных	Нет данных
6	†	†
7	†	†
8	†	†
9	†	†
10	†	†
11	†	††
12	†	††
13	†	††
14	†	†
15	Нет данных	Нет данных
16	†	†
17	†	†
18	†	†
19	†	†
20	†	†
21	†	†
22	†	†
23	†	†††
24	†	†
25	†	†
26	†	†
27	†	††
28	†	†
29	†	†
30	†	†
31	†	†
32	†	††
33	†	†
34	†	†
35	†	†
36	†	†
37	†	††
38	†	†
39	†	†
40	†	†
41	†	†
42	†	††
43	†	†††
44	†	†
45	†	†
46	†	†
47	†	†††
48	†	††
49	†	††

Пример С. Анализ A2A Tag-lite® HTRF.

Анализы проводили в черных 384-луночных полистирольных планшетах с малым объемом (Greiner 784076-25) в конечном объеме 10 мкл. Тестируемые соединения вначале последовательно разбавляли в ДМСО и прибавляли 100 нл в лунки планшета до прибавления других компонентов реакции. Конечная концентрация ДМСО составляла 1%. Клетки, меченые Tag-lite® аденозином A2A (CisBio C1TT1A2A) разбавляли 1:5 в буфере Tag-lite (CisBio LABMED) и центрифугировали 1200 г в течение 5 мин. Осадок ресуспендировали в объеме 10,4 X начального объема клеточной суспензии в буфере Tag-lite и прибавляли флуоресцентный лиганд антагониста аденозинового рецептора A2A Red (CisBio L0058RED) в конечной концентрации 12,5 нМ. 10 мкл смеси клеток и лиганда прибавляли в аналитические лунки и инкубировали при комнатной температуре в течение 45 мин перед считыванием на планшет-ридере PHERAstar FS (BMG Labtech) с оптическим модулем HTRF 337/620/665. Рассчитывали процент связывания флуоресцентного лиганда; где 100 нМ контрольного антагониста A2A ZM 241385 (Tocris 1036) замещает лиганд на 100%, а 1% ДМСО имеет замещение 0%. Данные % связывания по сравнению с логарифмом концентрации ингибитора соответствовали модели конкурентного связывания с одним сайтом (GraphPad Prism, версия 7.02), где константа лиганда=12,5 нМ и Kd лиганда=1,85 нМ. Данные K_i для примеров, полученных этим способом, приведены в табл. 1 (пример В).

Пример D. Анализ связывания на фильтре A2B.

Анализы проводят в полипропиленовых планшетах с глубокими лунками (Greiner 786201) в конечном объеме 550 мкл. Тестируемые соединения сначала серийно разводят в ДМСО, затем в лунки планшета прибавляют 5,5 мкл перед прибавлением других компонентов реакции. Конечная концентрация ДМСО составляет 3%. Клеточные мембраны HEK293, сверхэкспрессирующие человеческий аденозиновый рецептор A2B (Perkin Elmer ES-113-M400UA), разбавляют до 40 мкг/мл в 50 мМ HEPES pH 7,0, 5 мМ MgCl₂, 1 мМ ЭДТК (аналитический буфер). [3H] 8-циклопентил-1,3-дипропилксантин (Perkin Elmer NET974001MC) разводят в аналитическом буфере+22% ДМСО до 24,2 нМ, а затем дополнительно разбавляют до 1 нМ прибавлением к разбавленным мембранам. 545 мкл смеси мембраны и лиганда прибавляют в аналитические лунки и инкубируют на шейкере при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем мембранную смесь фильтруют через фильтровальный планшет UniFilter GF/C (Perkin Elmer 6005174), предварительно пропитанный 50 мМ HEPES pH 6,5, 5 мМ MgCl₂, 1 мМ ЭДТК 0,5% BSA, а затем промывают 5 мл ледяным 50 мМ HEPES pH 6,5, 5 мМ MgCl₂, 1 мМ ЭДТК 0,2% BSA. 50 мкл коктейля MicroScint™ (Perkin Elmer 6013621) прибавляют, и планшеты считывают на Topcount NXT FS (Perkin Elmer). Рассчитывают процент связывания [3H] лиганда; где 1000 нМ контроля LUF 5834 (Tocris 4603) замещает лиганд на 100%, а 3% ДМСО имеет замещение 0%. Данные % связывания по сравнению с логарифмом концентрации ингибитора соответствуют модели конкурентного связывания с одним сайтом (GraphPad Prism, версия 7.02), где константа лиганда=2 нМ и Kd лиганда=13 нМ.

Пример E. Анализ связывания A1 и A3 SPA.

Оба анализа проводят в 384-луночных белых полистирольных планшетах (Greiner 781075) в конечном объеме 50 мкл. Ингибиторы сперва серийно разводят в ДМСО и 100 нл прибавляют в лунки планшета перед прибавлением других компонентов реакции. Конечная концентрация ДМСО составляет 2%.

Гранулы SPA из силиката иттрия, покрытые агглютинином ростков пшеницы (Perkin Elmer RPNQ0023), и клеточные мембраны CHO-K1, сверхэкспрессирующие каждый рецептор адеонина человека, инкубируют в 50 мМ HEPES pH 7,0, 5 мМ MgCl₂, 1 мМ ЭДТК (аналитический буфер) на роторной мешалке 2 ч при 4°C. Гранулы осаждают центрифугированием при 6000 г в течение одной минуты, а затем отбрасывают супернатант с несвязанной мембраной. Гранулы повторно суспендируют до исходного объема в аналитическом буфере. Каждый радиолиганд разводят в буфере для анализа+22% ДМСО в 12,2X конечной концентрации, а затем прибавляют к суспензии гранул SPA. 50 мкл реакционной смеси SPA-гранул прибавляют в аналитические лунки и планшеты встряхивают при 600 об/мин в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем гранулам дают осесть в течение 1 ч перед считыванием на Topcount NXT FS (Perkin Elmer). Рассчитывают процент связывания радиоактивно меченного лиганда, где контроль при > 100X K_i замещает лиганд на 100%, а 2% ДМСО имеет замещение 0%. Данные % связывания по сравнению с логарифмом концентрации ингибитора соответствуют модели конкурентного связывания с одним сайтом (GraphPad Prism, версия 7.02). Условия анализа представлены в табл. А ниже.

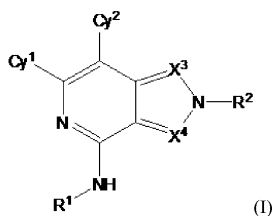
Таблица А

Компоненты анализа	А1	А3
SPA гранулы в буфере Нерес	3 мг/мл	1,25 мг/мл
Мембрана	60 мкг/мл Perkin Elmer ES-010	20 мкг/мл Perkin Elmer ES-012
Радиолиганд	1 нМ [3H] DP-CPX (Perkin Elmer NET974) K _D =1 нМ	0,1 нМ [125I] МЕСА (Perkin Elmer NEX312) K _D =0,8 нМ
Контроль	1 мМ DPCPX (Tocris 0439)	0,1 мМ IB-МЕСА (Tocris 1066)

Разнообразные модификации изобретения, в дополнение к описанным в настоящем документе, будут очевидны квалифицированным специалистам в данной области из предыдущего описания. Предполагается, что такие модификации также входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, включая все патенты, заявки на патенты и публикации, цитируемые в настоящей заявке, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X³ представляет собой N или CR³;

X⁴ представляет собой N или CR⁴;

Su¹ представляет собой фенил, необязательно замещенный 1 или 2 независимо выбранными заместителями R⁵;

Su² представляет собой 5-10-членный гетероарил или 4-7-членный гетероциклоалкил, причем каждый 5-10-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R⁶;

R¹ представляет собой H;

R² представляет собой фенил-C₁₋₃ алкил- или (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₃ алкил-, причем каждый фенил-C₁₋₃ алкил- и (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₃ алкил- необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A};

каждый R^{2A} независимо выбирают из галогена, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила;

R³ представляет собой H;

R⁴ представляет собой H;

каждый R⁵ независимо выбирают из галогена и CN;

каждый R⁶ независимо выбирают из галогена, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила, причем C₁₋₆ алкил необязательно замещен OH;

или две группы R⁶ вместе образуют оксогруппу;

где каждый "гетероарил" относится к моноциклическому или полициклическому ароматическому гетероциклу, имеющему по меньшей мере один гетероатомный член кольца, выбранный из N, O и S; и

где каждый "гетероциклоалкил" относится к моноциклическому или полициклическому гетероциклу, имеющему по меньшей мере одно неароматическое насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, где один или более образующих кольцо атомов углерода гетероциклоалкила заменены гетероатомом, выбранным из N, O и S.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где X³ представляет собой N, и X⁴ представляет собой N.

3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где X³ представляет собой CR³, и X⁴ представляет собой N.

4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где X³ представляет собой N, и X⁴ представляет собой CR⁴.

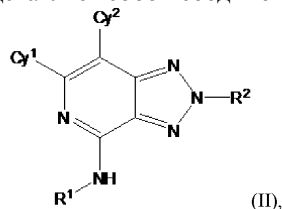
5. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где Su¹ представляет собой цианофенил, необязательно замещенный фтором.

6. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где Su² выбирают

из пиримидин-4-ила, 1-этил-1Н-пиразол-5-ила, пиридин-4-ила, 1-изопропил-1Н-пиразол-5-ила, 1-метил-1Н-пиразол-5-ила, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ила, 3-метилпиридин-4-ила, 4-(гидрокси-метил)-2-метилоксазол-5-ила, 4-метилоксазол-5-ила, оксазол-5-ила, хинолин-6-ила и хиноксалин-6-ила.

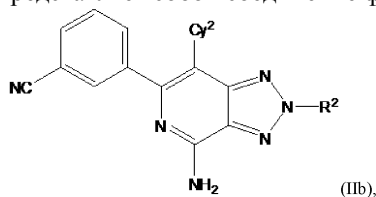
7. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R² выбирают из пиридин-2-илметила, (1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метила, (3-фторпиридин-2-ил)метила, (6-метилпиридин-2-ил)метила, 1-(пиридин-2-ил)этила, 2-(пиридин-2-ил)этила и 2-фторбензила.

8. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение формулы (II):



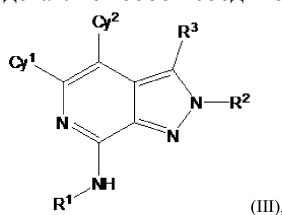
или его фармацевтически приемлемую соль.

9. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение формулы (IIb):



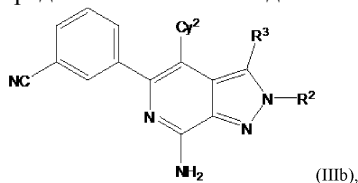
или его фармацевтически приемлемую соль.

10. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение формулы (III):



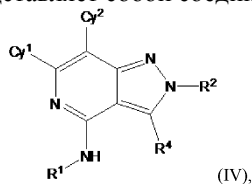
или его фармацевтически приемлемую соль.

11. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение формулы (IIIb):



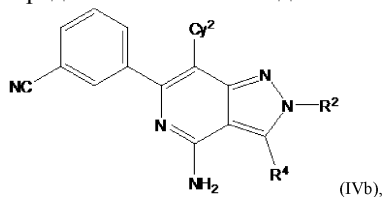
или его фармацевтически приемлемую соль.

12. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение формулы (IV):



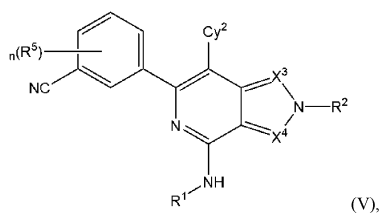
или его фармацевтически приемлемую соль.

13. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение формулы (IVb):



или его фармацевтически приемлемую соль.

14. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение формулы (V):



(V),

или его фармацевтически приемлемую соль,

где n равно 0 или 1.

15. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X^3 представляет собой N или CR^3 ;

X^4 представляет собой N или CR^4 ;

где по меньшей мере один из X^3 и X^4 представляет собой N;

Su^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^5 ;

Su^2 выбирают из 5-10-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила, причем 5-10-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил из Su^2 каждый необязательно замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^6 ;

R^1 представляет собой H;

R^2 представляет собой фенил- C_{1-3} алкил- или (5-6-членный гетероарил)- C_{1-3} алкил-, причем каждый фенил- C_{1-3} алкил- и (5-6-членный гетероарил)- C_{1-3} алкил- необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A} ;

каждый R^{2A} независимо выбирают из галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

R^3 представляет собой H;

R^4 представляет собой H;

каждый R^5 независимо выбирают из галогена и CN;

каждый R^6 независимо выбирают из галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен OH,

или две группы R^6 вместе образуют оксогруппу.

16. Соединение по п.1, выбранное из:

3-(4-амино-2-(пиридин-2-илметил)-7-(пиримидин-4-ил)-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)бензонитрила;

3-(4-амино-7-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)бензонитрила;

3-(4-амино-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-7-(пиримидин-4-ил)-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)бензонитрила;

3-(4-амино-2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-7-(пиримидин-4-ил)-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)бензонитрила;

3-(4-амино-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-7-(пиримидин-4-ил)-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)бензонитрила;

3-(4-амино-2-(пиридин-2-илметил)-7-(пиридин-4-ил)-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)бензонитрила;

3-(4-амино-2-(2-фторбензил)-7-(пиримидин-4-ил)-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)бензонитрила;

3-(7-амино-2-(пиридин-2-илметил)-4-(пиримидин-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)бензонитрила;

3-(7-амино-4-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)бензонитрила;

3-(7-амино-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-4-(пиримидин-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)бензонитрила;

3-(7-амино-4-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)бензонитрила;

3-(7-амино-4-(4-метилоксазол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)бензонитрила;

3-(7-амино-4-(4-метилоксазол-5-ил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)бензонитрила;

3-(7-амино-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)бензонитрила;

3-(7-амино-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-4-(пиримидин-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)бензонитрила;

3-(4-амино-2-(пиридин-2-илметил)-7-(пиримидин-4-ил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрила;

3-(4-амино-7-(4-метилоксазол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-

ил)бензонитрила; и

3-(4-амино-7-(4-метилоксазол-5-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)этил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2-фторбензонитрила,

или его фармацевтически приемлемой соли.

17. Соединение по п.1, которое представляет собой 3-(4-амино-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-7-(пиримидин-4-ил)-2Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)бензонитрил, или его фармацевтически приемлемую соль.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель.

19. Способ лечения заболевания или расстройства у пациента, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой рак мочевого пузыря, рак легких, рак груди, рак яичников, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак простаты или рак головы и шеи, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемой соли.

20. Способ по п.19, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой рак головы и шеи.

21. Способ по п.20, отличающийся тем, что рак головы и шеи представляет собой плоскоклеточный рак головы и шеи.

22. Способ по п.19, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой рак легких.

23. Способ по п.22, отличающийся тем, что рак легких представляет собой немелкоклеточный рак легких (NSCLC).

24. Способ по п.19, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой рак яичников.

25. Способ по п.19, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой рак простаты.

26. Способ по п.25, отличающийся тем, что рак простаты представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

27. Способ по п.19, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой рак груди.

28. Способ по п.19, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой рак мочевого пузыря.

29. Способ по п.19, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой колоректальный рак.

30. Способ по п.19, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой рак поджелудочной железы.

