

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992322** (13) **A2**

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

(43) Дата публикации заявки
2020.07.31

(51) Int. Cl. **A61K 31/00** (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.03.30

(54) **СОЕДИНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ
РАССТРОЙСТВ**

(31) **201741011785**

(32) **2017.03.31**

(33) **IN**

(86) **PCT/IB2018/052232**

(87) **WO 2018/178947 2018.10.04**

(71) Заявитель:
**ОРИДЖИН ДИСКАВЕРИ
ТЕКНОЛОДЖИЗ ЛИМИТЕД (IN)**

(72) Изобретатель:

**Гуммади Венкатешвар Рао,
Самадждар Сусанта, Неллоре
Кавита, Дагинакатте Гириш,
Баласубраманиан Весли Рой (IN)**

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

(57) Настоящее изобретение относится к способам лечения гематологических нарушений, таких как острый миелоидный лейкоз, с применением замещенных гетероциклических соединений и их фармацевтически приемлемых солей. Соединения ингибируют киназы IRAK4 и FLT-3.

201992322

A2

A2

201992322

**СОЕДИНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ
РАССТРОЙСТВ****ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ**

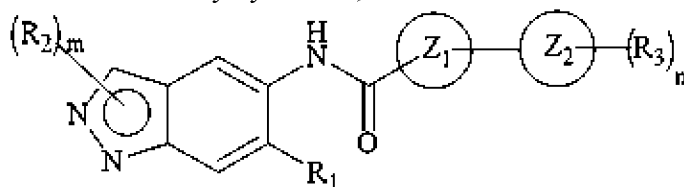
В данной заявке заявлен приоритет по предварительной заявке на патент Индии с серийным номером 201741011785, поданной 31 марта 2017 года, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Острый миелоидный лейкоз (здесь и далее также упоминаемый как «AML» - Acute myeloid leukemia) представляет собой гематологическое злокачественное заболевание с неблагоприятным прогнозом, которое зачастую возникает у взрослых, и его 5-летний процент выживаемости, по прогнозам, составляет 20%. В настоящее время существует возможность временного уменьшения количества клеток AML в процессе лечения AML до уровня ниже предела обнаружения. Такое состояние называют «полной ремиссией». Однако AML часто рецидивирует после достижения полной ремиссии, и для многих пациентов рецидивирующий AML приводит к смерти. В частности, чрезвычайно низкий коэффициент выживаемости в случае рецидива является важным проблемным вопросом. Соответственно, существует потребность в новых способах лечения AML.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном документе предложен способ лечения или предупреждения острого миелоидного лейкоза у субъекта, включающий введение соединения Формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли;

где

кольцо Z_1 представляет собой необязательно замещенный гетероарил;

кольцо Z_2 представляет собой необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный гетероарил или прямую связь;

R_1 представляет собой алкил, циано, $-NR_aR_b$ или необязательно замещенные группы, выбранные из циклоалкила, арила или гетероциклила; причем указанный заместитель в каждом случае независимо представляет собой алкил, алкокси, галоген, гидроксил, гидроксилалкил, amino, aminoалкил, нитро, циано, галогеналкил, галогеналкокси, $-OCO-CH_2-O$ -алкил, $-OP(O)(O-алкил)_2$ или $-CH_2-OP(O)(O-алкил)_2$;

R_2 в каждом случае независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из алкила или циклоалкила; причем указанный заместитель в каждом

случае независимо представляет собой галоген, алкокси, гидроксид, гидроксипол, галогеналкил или галогеналкокси;

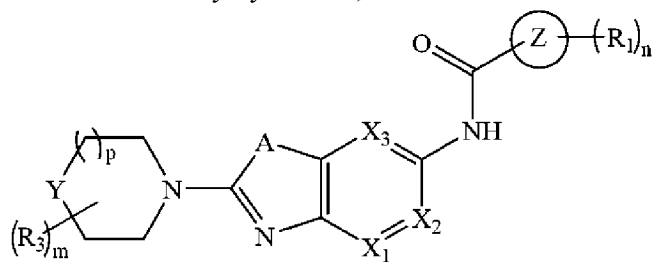
R_3 в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, алкил, галогеналкил, галогеналкокси, алкокси, $-NR_aR_b$, гидроксил или гидроксипол;

R_a представляет собой водород или алкил;

R_b представляет собой водород, алкил, ацил, гидроксипол, $-SO_2$ -алкил или необязательно замещенный циклоалкил;

«m» и «n» независимо равны 1 или 2.

В данном документе предложен способ лечения или предупреждения острого миелоидного лейкоза у субъекта, включающий введение соединения Формулы (II):



(II)

или его фармацевтически приемлемой соли;

где

X_1 и X_3 независимо представляют собой CH или N; X_2 представляет собой CR_2 или N; при условии, что один и не более одного из X_1 , X_2 или X_3 представляет собой N;

A представляет собой O или S;

Y представляет собой $-CH_2-$ или O;

кольцо Z представляет собой арил или гетероцикл;

R_1 в каждом случае независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный гетероцикл; причем указанный заместитель представляет собой алкил, алкокси, аминокислот, галоген, гидроксил, гидроксипол или $-NR_aR_b$;

R_2 представляет собой водород, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл или $-NR_aR_b$; причем указанный заместитель представляет собой алкил, амино, галоген или гидроксид;

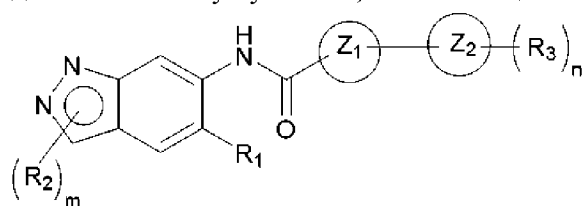
R_3 в каждом случае представляет собой алкил или гидроксил;

R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил, ацил или гетероцикл;

«m» и «n» независимо равны 0, 1 или 2;

«p» равен 0 или 1.

В данном документе предложен способ лечения или предупреждения острого миелоидного лейкоза у субъекта, включающий введение соединения Формулы (III):



(III)

или его фармацевтически приемлемой соли;

где

Z_1 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил или отсутствует;

Z_2 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероциклил;

R_1 представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, amino, галоген, циано, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арилалкил или необязательно замещенный гетероциклилалкил;

R_2 в каждом случае представляет собой amino, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арилалкил или необязательно замещенный гетероциклилалкил;

R_3 в каждом случае представляет собой гидроксид, галоген, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкоксид, необязательно замещенный циклоалкил или $-NR_aR_b$;

R_a и R_b в каждом случае независимо представляют собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный ацил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арилалкил или необязательно замещенный гетероциклилалкил;

m в каждом случае равен 0, 1 или 2; и

n в каждом случае равен 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации в данном документе описано применение соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или его стереоизомера для лечения и предупреждения AML.

В некоторых вариантах реализации в данном документе описано применение соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или его стереоизомера, включая их смеси во всех соотношениях, в качестве лекарственного средства для лечения AML.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На Фиг. 1 представлена K_d связывания Соединения А с различными киназами, включая FLT-3 дикого типа и ее мутации.

На Фиг. 2А представлен % ингибирования пролиферации клеток MV4-11 под действием Соединения А. На Фиг. 2В представлен % ингибирования пролиферации клеток MV4-11 под действием соединения В.

На Фиг. 3 представлено усиление ингибирования роста опухоли при повышении доз Соединения А при 12,5, 25 и 50 мг/кг.

На Фиг. 4 показана статическая масса тела животных в модели ксенотрансплантата MV4-11.

На Фиг. 5А показано процентное ингибирование роста опухоли (% TGI - tumor growth inhibition) у мышей с подкожной опухолью MOLM-14 FLT3-ITD. На Фиг. 5В показано процентное ингибирование роста опухоли (% TGI) у мышей с опухолью MOLM-14 FLT3-ITD/F691L. На Фиг. 5С показано процентное ингибирование роста опухоли (% TGI) у мышей с опухолью MOLM-14 FLT3-ITD/D835Y.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном контексте, имеют то же значение, которое обычно подразумевается специалистом в той области техники, к которой относится объект данного изобретения. При использовании в спецификации и прилагаемой формуле изобретения, если не указано иное, следующие термины имеют указанное значение для облегчения понимания данного изобретения.

Формы единственного числа включают ссылку на формы множественного числа, если из контекста очевидно не следует иное.

В данном контексте термины «необязательный» или «необязательно» означают, что описанное далее событие или обстоятельство может иметь или не иметь место быть, и что данное описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство имеет место, и случаи, когда его нет. Например, «необязательно замещенный алкил» означает, что алкил может быть замещен, а также что алкил является незамещенным.

Следует понимать, что заместители и способы замещения соединения по данному изобретению могут быть выбраны специалистом в данной области техники с получением химически стабильных соединений, которые могут быть без труда синтезированы способами, известными в данной области техники, а также способами, описанными ниже, из доступных исходных материалов. Если сам заместитель замещен более чем одной группой, то следует понимать, что такие несколько групп могут быть расположены у одного атома углерода или у разных атомов углерода при условии образования стабильной структуры.

В данном контексте термин «необязательно замещенный» относится к замещению от одного до шести водородных радикалов в данной структуре на радикал определенного заместителя, включая, но не ограничиваясь этим: гидроксил, гидроксилалкил, алкокси, алкоксилалкил, галоген, алкил, арил, арилокси, аралкил, гетероарил, гетероарилокси, гетероаралкил, циклоалкил, циклоалкокси, (циклоалкил)алкил, гетероцикл, (гетероцикл)алкил, амина, аминалкил, алкиламина, диалкиламина, ацил, $-C(O)_2H$, $-O(ацил)$, $-NH(ацил)$, $-N(алкил)(ацил)$, циано, фосфинат, фосфат, фосфонат, сульфат, сульфонамидо, сульфат, галогеналкил или галогеналкокси. Предпочтительно, «необязательно замещенный» относится к замещению от одного до четырех водородных радикалов в данной структуре заместителями, указанными выше. Более предпочтительно, от одного до трех водородных радикалов замещены заместителями, указанными выше. Следует понимать, что заместитель может быть дополнительно замещен.

Термин «замещенный» относится к фрагментам, содержащим заместители, заменяющие атом водорода у одного или более атомов углерода в скелете. Следует понимать, что термины «замещение» или «замещенный» включают выраженное условие, что такое замещение соответствует допустимой валентности замещенного атома и заместителя, и что такое замещение приводит к образованию стабильного соединения, т.е. соединения, которое не подвергается самопроизвольному превращению, такому как перегруппировка, циклизация, элиминирование и т.д. В данном контексте предусмотрено, что термин «замещенный» включает все допустимые заместители органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Допустимых заместителей может быть один или более, и они могут быть одинаковыми или различными для соответствующих органических соединений. В контексте данного изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанные в данном документе, которые заполняют валентности этих гетероатомов. Заместители могут включать любые заместители, описанные в данном документе, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как сложный тиоэфир, тиацетат или тиоформиат), алкоксил, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амино, амидо, амидин, ими́н, циано, нитро, ази́до, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфоамил, сульфоамидо, сульфонил, гетероцикл, алкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Специалистам в данной области техники понятно, что сами заместители могут быть замещены, если это уместно. Если специально не указано термином «незамещенный», то ссылки на химические фрагменты в данном документе следует понимать как включающие замещенные варианты. Например, упоминание «арильной» группы или фрагмента в явном виде включает и замещенные, и незамещенные варианты.

В данном контексте термин «алкил» относится к насыщенным алифатическим группам, включая, но не ограничиваясь этим, C_1 - C_{10} неразветвленные алкильные группы или C_1 - C_{10} разветвленные алкильные группы. Предпочтительно, «алкильная» группа относится к C_1 - C_6 неразветвленным алкильным группам или C_1 - C_6 разветвленным алкильным группам. Наиболее предпочтительно, «алкильная» группа относится к C_1 - C_4 неразветвленным алкильным группам или C_1 - C_4 разветвленным алкильным группам. Примеры «алкила» включают, но не ограничиваются этим, метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, неопентил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 1-гептил, 2-гептил, 3-гептил, 4-гептил, 1-октил, 2-октил, 3-октил или 4-октил и т.п. «Алкильная» группа может быть необязательно замещенной.

Термин «ацил» относится к группе $R-CO-$, где R представляет собой необязательно замещенную алкильную группу, определение которой приведено выше. Примеры «ацильных» групп включают, но не ограничиваются этим, CH_3CO- , CH_3CH_2CO- ,

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ или $(\text{CH}_3)_2\text{CHCO}-$.

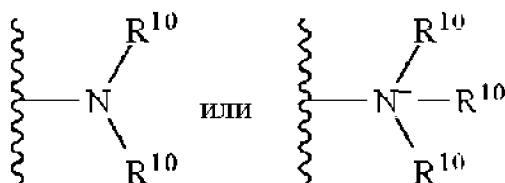
В данном контексте термин «алкокси» относится к неразветвленному или разветвленному, насыщенному алифатическому $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ углеводородному радикалу, связанному с атомом кислорода, который присоединен к центральной структуре. Предпочтительно, алкокси-группы содержат от одного до шести атомов углерода. Примеры алкокси-групп включают, но не ограничиваются этим, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, трет-бутокси, пентокси, 3-метилбутокси и т.п.

В данном контексте термин «галогеналкил» относится к алкильной группе (определение которой приведено выше), замещенной одним или более атомами галогена. Моногалогеналкильный радикал, например, может содержать атом хлора, брома, йода или фтора. Дигалоген- и полигалогеналкильные радикалы могут содержать два и более одинаковых или различных атомов галогена, соответственно. Примеры галогеналкила включают, но не ограничиваются этим, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, дихлорэтил, дихлорпропил, фторметил, дифторметил, трифторметил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторэтил, дифторпропил и т.п.

В данном контексте термин «галогеналкокси» относится к радикалам, в которых один или более атомов водорода алкокси-группы замещены одним или более атомами галогена. Иллюстративные примеры «галогеналкокси» групп включают, но не ограничиваются этим, дифторметокси ($-\text{OCHF}_2$), трифторметокси ($-\text{OCF}_3$) или трифторэтокс ($-\text{OCH}_2\text{CF}_3$).

В данном контексте термин «арил», отдельно или в сочетании с другим термином(ами), означает 6-10-членную карбоциклическую ароматическую систему, содержащую одно или два кольца, причем такие кольца могут быть конденсированными. Термин «конденсированные» означает, что второе кольцо присоединено или образовано так, что имеет два смежных атома, общих с первым кольцом. Термин «конденсированный» эквивалентен термину «с общими вершинами». Примеры арильных групп включают, но не ограничиваются этим, фенил, нафтил или инданил. Если не указано иное, все арильные группы, описанные в данном документе, могут быть необязательно замещенными.

Термины «амин» и «амино» известны в данной области техники и относятся к незамещенным и замещенным аминам и их солям, например, к фрагменту, который можно представить структурой



где каждый R^{10} независимо представляет собой водород или углеводородную группу, или два R^{10} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют

гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

В данном контексте «аминоалкил» относится к аминогруппе, определение которой приведено выше, в которой один или два атома водорода замещены алкильной группой.

В данном контексте «нитро» относится к группе $-\text{NO}_2$.

В данном контексте «алкиламино» и «циклоалкиламино» относится к $-\text{N}$ -группе, где атом азота указанной группы прикреплен к алкилу или циклоалкилу, соответственно. Иллюстративные примеры «алкиламино» и «циклоалкиламино» групп включают, но не ограничиваются этим, $-\text{NHCH}_3$ и $-\text{NH}$ -циклопропил. Аминогруппа может быть необязательно замещена одной или более пригодными группами.

В данном контексте термин «циклоалкил», отдельно или в сочетании с другим термином(-ами), означает $\text{C}_3\text{--C}_{10}$ насыщенное циклическое углеводородное кольцо. Циклоалкил может представлять собой одно кольцо, которое обычно содержит от 3 до 7 кольцевых атомов углерода. Примеры однокольцевых циклоалкилов включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил и т.п. Альтернативно, циклоалкил может быть полициклическим или может содержать более одного кольца. Примеры полициклических циклоалкилов включают мостиковые, конденсированные и спироциклические карбоциклилы.

В данном контексте термин «циано» относится к группе $-\text{CN}$.

В данном контексте термин «гидрокси» или «гидроксил» относится к группе $-\text{OH}$.

В данном контексте термин «гидроксиалкил» или «гидроксиалкил» означает алкил, замещенный одной или более гидроксильными группами, где алкильные группы являются такими, как определено выше. Примеры «гидроксиалкила» включают, но не ограничиваются этим, гидроксиметил, гидроксипропил, пропан-2-ол и т.п.

В данном контексте термин «галоген» или «галоген», отдельно или в сочетании с другим термином(-ами), означает фтор, хлор, бром или йод.

В данном контексте термин «гетероциклил» включает определения «гетероциклоалкила» и «гетероарила».

В данном контексте термин «гетероциклоалкил» относится к неароматической, насыщенной или частично насыщенной, моноциклической или полициклической кольцевой системе из 3-15 членов, содержащей по меньшей мере один гетероатом или гетерогруппу, выбранную из O, N, S, S(O), S(O)₂, NH или C(O), а остальные кольцевые атомы независимо выбраны из углерода, кислорода, азота и серы. Примеры «гетероциклоалкила» включают, но не ограничиваются этим, азетидинил, оксетанил, имидазолидинил, пирролидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, пиразолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,4-диоксанил, диоксидотиоморфолинил, оксапиперазинил, оксапиперидинил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тетрагидротиофенил, дигидропиранил, индолинил, индолинилметил, 2-азабицикло[2.2.2]октанил, азоцинил, хроманил, ксантенил и их N-оксиды. Присоединение гетероциклоалкильного заместителя может происходить через любой атом углерода или гетероатом. Гетероциклоалкильная

группа может быть необязательно замещена одной или более пригодными группами, одной или более вышеуказанными группами. Предпочтительно, «гетероциклоалкил» относится к 5-6-членному кольцу, выбранному из азетидинила, оксетанила, имидазолидинила, пирролидинила, оксазолидинила, тиазолидинила, пиразолидинила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропиранила, морфолинила, тиоморфолинила, 1,4-диоксанила и их N-оксидов. Более предпочтительно, «гетероциклоалкил» включает азетидинил, пирролидинил, морфолинил и пиперидинил. Все гетероциклоалкилы необязательно замещены одной или более вышеуказанными группами.

В данном контексте термин «гетероарил» относится к ароматической гетероциклической кольцевой системе, содержащей от 5 до 20 кольцевых атомов, в частности, от 5 до 10 кольцевых атомов, которая может представлять собой одно кольцо (моноклическая) или несколько колец (бициклическая, трициклическая или полициклическая), конденсированных друг с другом или связанных ковалентно. Предпочтительно, «гетероарил» представляет собой 5-6-членное кольцо. Кольца могут содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем атом N или S необязательно окислен, или атом N необязательно кватернизован. Любое пригодное кольцевое положение в гетероарильном фрагменте может быть ковалентно связано с определенной химической структурой.

Примеры гетероарила включают, но не ограничиваются этим: фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, циннолинил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, 1H-тетразолил, оксадиазолил, триазолил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензотиазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензотриазинил, фталазинил, тиантрен, дибензофуранил, дибензотиенил, бензимидазолил, индолил, изоиндолил, индазолил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, пуринил, птеридинил, 9H-карбазолил, α -карболин, индолизинил, бензоизотиазолил, бензоксазолил, пирролопиридил, фуропиридинил, пуринил, бензотиадиазолил, бензоксадиазолил, бензотриазолил, бензотриадизолил, карбазолил, дибензотиенил, акридинил и т.п. Предпочтительно, «гетероарил» относится к 5-6-членному кольцу, выбранному из фуранила, тиенила, пирролила, пиразолила, имидазолила, оксазолила, циннолинила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, 1H-тетразолила, оксадиазолила, триазолила, пиридила, пиримидинила, пиразинила и пиридазинила. Более предпочтительны пиразолил, пиридил, оксазолил и фуранил. Все гетероарилы необязательно замещены одной или более вышеуказанными группами.

В данном контексте термин «соединение(-ия)» включает соединения, описанные в данном изобретении.

В данном контексте термин «содержит» или «содержащий» обычно используют в смысле «включает», то есть он допускает наличие одного или более признаков или компонентов.

В данном контексте термин «или» означает «и/или», если не указано иное.

В данном контексте термин «включающий», а также другие формы, такие как «включают», «включает» и «включен», не являются ограничивающими.

Выражение «фармацевтические приемлемые» относится к соединениям или композициям, которые являются физиологически переносимыми и обычно не вызывают аллергические или подобные нежелательные реакции, включая, но не ограничиваясь этим, расстройство желудка или головокружение, при введении млекопитающему.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к продукту, полученному взаимодействием соединения по данному изобретению с пригодной кислотой или основанием. Фармацевтически приемлемые соли соединений по данному изобретению включают соли, полученные из пригодных неорганических оснований, такие как соли Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Al, Zn и Mn; примеры фармацевтически приемлемых, нетоксичных солей присоединения кислот представляют собой соли аминогруппы, образованные с неорганическими кислотами, такие как гидрохлоридные, гидробромидные, гидройодидные, нитратные, сульфатные, бисульфатные, фосфатные, изоникотинатные, ацетатные, лактатные, салицилатные, цитратные, тартратные, пантотенатные, битартратные, аскорбатные, сукцинатные, малеатные, гентизинатные, фумаратные, глюконатные, глюкуронатные, сахаратные, формиатные, бензоатные, глутаматные, метансульфонатные, этансульфонатные, бензолсульфонатные, 4-метилбензолсульфонатные или п-толуолсульфонатные соли, и т.п. Некоторые соединения по данному изобретению могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с различными органическими основаниями, такими как лизин, аргинин, гуанидин, диэтаноламин или метформин. Пригодные соли оснований включают, но не ограничиваются этим, соли алюминия, кальция, лития, магния, калия, натрия или цинка.

В данном контексте термин «стереоизомер» представляет собой термин, используемый для всех изомеров отдельных соединений формулы (I), которые отличаются только ориентацией их атомов в пространстве. Термин «стереоизомер» включает изомеры зеркального отображения (энантиомеры) соединений по данному изобретению, смеси изомеров зеркального отображения (рацематы, рацемические смеси) соединений по данному изобретению, геометрические (цис/транс или E/Z, R/S) изомеры соединений по данному изобретению и изомеры соединений по данному изобретению с более чем одним хиральным центром, которые не являются зеркальными отображениями друг друга (диастереоизомеры).

В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению также могут содержать неприродные пропорции атомных изотопов у одного или более атомов, образующих эти соединения. Например, настоящее изобретение также включает меченые изотопами варианты по данному изобретению, которые идентичны тем, которые описаны в данном документе, за исключением того, что один или более атомов в данном соединении заменены на атом, имеющий атомную массу или массовое число, отличное от преобладающей атомной массы или массового числа данного атома, обычно встречающегося в природе. Все изотопы любого конкретного атома или элемента,

указанного в данном контексте, входят в объем соединений по данному изобретению и их применений. Иллюстративные изотопы, которые могут быть внедрены в соединения по данному изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как ^2H («D»), ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I . Соединения по данному изобретению с изотопной меткой обычно можно получать способами, известными в данной области техники, такими как замена реагента без изотопной метки на реагент с изотопной меткой.

В данном контексте термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к любому из стандартных фармацевтических носителей, такому как фосфатно-солевой буферный раствор, вода, эмульсии (например, такие как эмульсии типа масло в воде или вода в масле) и различные типы смачивающих агентов. Композиции также могут содержать стабилизаторы и консерванты. Примеры носителей, стабилизаторов и адъювантов описаны в таких литературных источниках, как Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15ое изд., Mack Publ. Co., Истон, штат Пенсильвания [1975].

Термин «лечение»/«лечить» означает любое лечение болезни у млекопитающего, включая: (a) подавление заболевания, т.е. замедление или остановку развития клинических симптомов; и/или (b) облегчение заболевания, т.е. инициацию регрессии клинических симптомов, и/или (c) облегчение или устранение заболевания и/или его сопутствующих симптомов.

В данном контексте термин «предупреждать», «предупреждающий» и «предупреждение» относится к способу предотвращения возникновения заболевания и/или его сопутствующих симптомов или исключения приобретения субъектом заболевания. В данном контексте термин «предупреждать», «предупреждающий» и «предупреждение» также включает отсрочку возникновения заболевания и/или его сопутствующих симптомов и уменьшение риска приобретения субъектом заболевания.

В данном контексте термин «субъект» относится к животному, предпочтительно млекопитающему, и наиболее предпочтительно человеку.

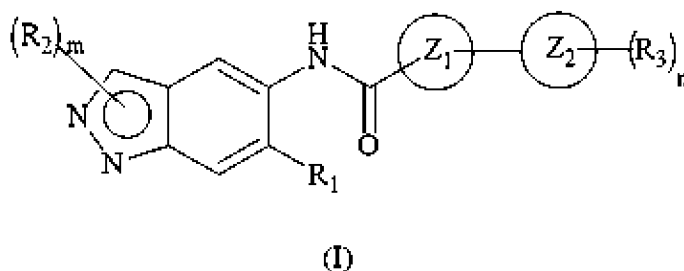
В данном контексте термин «терапевтически эффективное количество» относится к такому количеству соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, или его стереоизомера; или композиции, содержащей соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер, которое эффективно для достижения требуемого терапевтического ответа у конкретного пациента, страдающего от AML. В частности, термин «терапевтически эффективное количество» включает такое количество соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, или его стереоизомера, которое при введении обеспечивает положительное изменение заболевания или расстройства, подлежащего лечению, или которое является достаточным для предотвращения развития или облегчения до некоторой степени одного или более симптомов заболевания или расстройства, подлежащего лечению у субъекта. В отношении терапевтического количества соединения, можно рассматривать также такое количество соединения,

используемого для лечения субъекта, которое с медицинской точки зрения является достаточно низким для предотвращения неблагоприятных или тяжелых побочных эффектов. Терапевтически эффективное количество соединения или композиции варьируется в зависимости от конкретного патологического состояния, подлежащего лечению, тяжести патологического состояния, подлежащего лечению или предупреждению, продолжительности лечения, природы сопутствующей терапии, возраста и физического состояния конечного потребителя, конкретного используемого соединения или композиции и конкретного используемого фармацевтически приемлемого носителя.

В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению можно использовать отдельно или вводить совместно с другим типом терапевтического агента. В данном контексте выражение «совместное введение» относится к любой форме введения двух или более различных терапевтических соединений, так что второе соединение вводят тогда, когда ранее введенное терапевтическое соединение все еще эффективно в организме (например, два соединения одновременно эффективны у субъекта, что может включать синергетический эффект двух соединений). Например, различные терапевтические соединения можно вводить либо в составе одной лекарственной формы, либо в отдельных лекарственных формах, одновременно или последовательно. В некоторых вариантах реализации различные терапевтические соединения можно вводить с интервалом один час, 12 часов, 24 часа, 36 часов, 48 часов, 72 часа или неделя относительно друг друга. В некоторых вариантах реализации дополнительное терапевтическое соединение вводят с интервалом от около 5 минут до около 168 часов до или после введения соединения формулы I, соединения формулы II или соединения формулы III. Таким образом, субъект, принимающий такое лечение, может иметь преимущество совокупного действия различных терапевтических соединений.

В некоторых вариантах реализации совместное введение соединений по данному изобретению с одним или более дополнительными терапевтическими агентами (например, с одним или более дополнительными химиотерапевтическими агентами) обеспечивает улучшенную эффективность по сравнению с отдельным введением соединения по данному изобретению и отдельным введением одного или более дополнительных терапевтических агентов. В некоторых таких вариантах реализации совместное введение обеспечивает аддитивный эффект, причем аддитивный эффект относится к сумме эффекта от отдельного введения соединения по данному изобретению и отдельного введения одного или более дополнительных терапевтических агентов.

В данном документе предложен способ лечения или предупреждения острого миелоидного лейкоза у субъекта, включающий введение соединения Формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой соли;

где

кольцо Z_1 представляет собой необязательно замещенный гетероарил;

кольцо Z_2 представляет собой необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный гетероарил или прямую связь;

R_1 представляет собой алкил, циано, $-NR_aR_b$ или необязательно замещенные группы, выбранные из циклоалкила, арила или гетероциклила; причем указанный заместитель в каждом случае независимо представляет собой алкил, алкокси, галоген, гидроксил, гидроксильный алкил, амина, аминильный алкил, нитро, циано, галогеналкил, галогеналкокси, $-OCO-CH_2-O$ -алкил, $-OP(O)(O-алкил)_2$ или $-CH_2-OP(O)(O-алкил)_2$;

R_2 в каждом случае независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из алкила или циклоалкила; причем указанный заместитель в каждом случае независимо представляет собой галоген, алкокси, гидроксильный, гидроксильный алкил, галогеналкил или галогеналкокси;

R_3 в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, алкил, галогеналкил, галогеналкокси, алкокси, $-NR_aR_b$, гидроксил или гидроксильный алкил;

R_a представляет собой водород или алкил;

R_b представляет собой водород, алкил, ацил, гидроксильный алкил, $-SO_2$ -алкил или необязательно замещенный циклоалкил;

«m» и «n» независимо равны 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль; где кольцо Z_1 представляет собой 5- или 6-членный необязательно замещенный гетероарил.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль; где кольцо Z_1 представляет собой необязательно замещенный гетероарил; и необязательный заместитель представляет собой алкил.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где кольцо Z_1 выбрано из тетразолила, тиенила, триазолила, пирролила, пиридила, пиранила, пиазанила, пиадазинила, пиаимидила, имидазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, тиазолила, изотиазолила, оксазолила, фуранила и пиазолила.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где кольцо Z_1 выбрано из

пиридила, оксазолила и фуридила; причем пиридинильная группа необязательно замещена алкилом; в частности, алкил представляет собой метил.

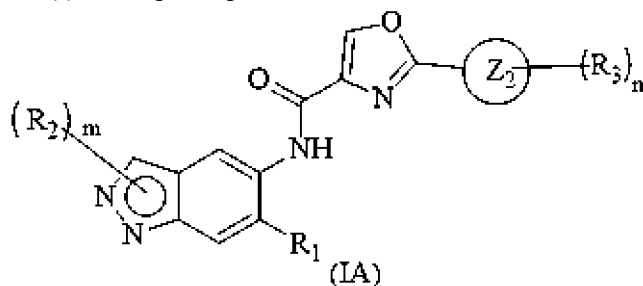
В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где кольцо Z_2 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, выбранный из тетразолила, тиенила, триазолила, пирролила, пиридила, пиранила, пиразинила, пиридазинила, пиримидила, имидазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, тиазолила, изотиазолила, оксазолила, фуридила или пиразолила.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где кольцо Z_2 представляет собой 5- или 6-членный гетероциклоалкил, выбранный из азетидинила, оксетанила, имидазолидинила, пирролидинила, оксазолидинила, тиазолидинила, пиразолидинила, тетрагидрофуридила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропиранила, морфолинила, тиоморфолинила или 1,4-диоксанила.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль; где кольцо Z_2 представляет собой пиридил, пиразолил или пирролидинил.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль; где кольцо Z_2 представляет собой прямую связь.

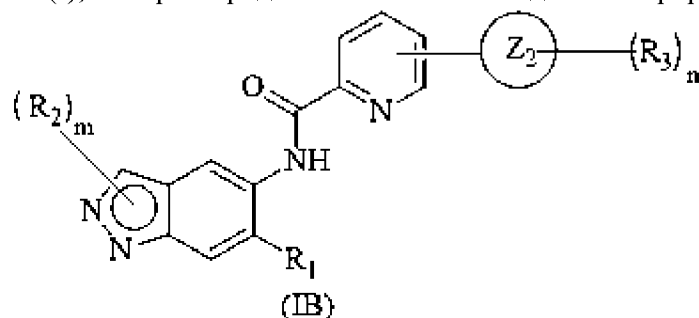
В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (I), которое представляет собой соединение формулы (IA)



или его фармацевтически приемлемую соль;

где Z_2 , R_1 , R_2 , R_3 , «m» и «n» являются такими же, как определено для соединения формулы (I).

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (I), которое представляет собой соединение формулы (IB)



В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где R₁ представляет собой необязательно замещенный гетероцикл; причем указанный заместитель представляет собой галоген, гидроксил, гидроксиалкил, amino, aminoалкил, -OCO-CH₂-O-алкил, -OP(O)(O-алкил)₂ или -CH₂-OP(O)(O-алкил)₂.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где R_1 представляет собой необязательно замещенный азетидинил, пиперидинил, морфолинил, пирролидинил или азепанил; причем указанный заместитель представляет собой амино, галоген, гидроксил, гидроксильный алкил, аминоалкил, $-\text{OCO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{алкил}$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{O}-\text{алкил})_2$ или $-\text{CH}_2-\text{OP}(\text{O})(\text{O}-\text{алкил})_2$.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где R_1 представляет собой необязательно замещенный пиперидинил; причем указанный заместитель представляет собой гидроксил.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где R_1 представляет собой необязательно замещенный фенил; причем указанный заместитель представляет собой галоген.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где R_1 представляет собой циклоалкил.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где R_1 представляет собой циклопропил или циклогексил.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где R_1 представляет собой $-\text{NR}_a\text{R}_b$; R_a представляет собой водород; R_b представляет собой необязательно замещенный циклоалкил; причем указанный заместитель представляет собой гидроксил.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где R_1 представляет собой циано.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где R_2 представляет собой необязательно замещенный алкил; причем указанный заместитель представляет собой алкокси.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где R_2 представляет собой циклоалкил.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где R_3 представляет собой водород, галоген, алкил, алкокси, $-\text{NR}_a\text{R}_b$, гидроксил или гидроксильный алкил; R_a представляет собой водород или алкил; и R_b представляет собой водород, алкил, ацил, гидроксильный алкил или $-\text{SO}_2-\text{алкил}$.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение

формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где кольцо Z_1 представляет собой необязательно замещенный пиридил; кольцо Z_2 представляет собой пиридил, пиразолил, пирролидинил или прямую связь; R_1 представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из циклопропила, пиперидинила, морфолинила или пирролидинила; R_2 представляет собой необязательно замещенный алкил или циклоалкил; R_3 представляет собой водород, галоген, алкил, алкокси, $-NR_aR_b$, гидроксил или гидроксиалкил; R_a представляет собой водород или алкил; и R_b представляет собой водород или гидроксиалкил.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где кольцо Z_1 представляет собой оксазолил; кольцо Z_2 представляет собой пиридил, пиразолил или пирролидинил; R_1 представляет собой циано, $-NR_aR_b$ или необязательно замещенную группу, выбранную из циклопропила, циклогексила, фенила, азетидинила, пиперидинила, морфолинила или пирролидинила; R_2 представляет собой необязательно замещенный алкил или циклоалкил; R_3 представляет собой водород, галоген, алкил, алкокси, $-NR_aR_b$, гидроксил или гидроксиалкил; R_a представляет собой водород или алкил; и R_b представляет собой водород, алкил, ацил, гидроксиалкил, $-SO_2$ -алкил или необязательно замещенный циклоалкил.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где R_3 представляет собой $-NR_aR_b$; R_a представляет собой водород или алкил; и R_b представляет собой водород, алкил, ацил, гидроксиалкил, $-SO_2$ -алкил или необязательно замещенный циклоалкил; причем необязательный заместитель представляет собой гидроксил;

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где «n» равен 1.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где «n» равен 2.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где «m» равен 1.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где «m» равен 2.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (I), выбранное из:

N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамида;
N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(1-метил-6-(пиперидин-1-ил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;

N-(2-циклопентил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-циано-2-циклопентил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2-циклопентил-6-циклопропил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2-циклопентил-6-циклопропил-2H-индазол-5-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамида;
N-(2-циклопентил-6-морфолино-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
6'-амино-N-(2-циклопентил-6-морфолино-2H-индазол-5-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид 2,2,2-трифторацетата;
N-(6-(3-фторфенил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-циклогексил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
6'-фтор-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида гидрохлорида;
N-(6-циклогексил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамида гидрохлорида;
2'-фтор-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида;
2-(2-хлорпиридин-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(6-циклопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(1-циклопентил-6-циклопропил-1H-индазол-5-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиколинамида;
N-(2-циклопентил-6-циклопропил-2H-индазол-5-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиколинамида;
6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамида;
N-(2-циклопентил-6-циклопропил-2H-индазол-5-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида;

2-(6-метоксипиридин-3-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-2-(3-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
6-бром-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамида;
6-хлор-5-метил-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамида;
N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-2-(6-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2-циклопентил-6-циклопропил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2-циклопентил-6-циклопропил-2H-индазол-5-ил)-2-(3-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2-циклопентил-6-циклопропил-2H-индазол-5-ил)-2-(6-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида;
6'-амино-3-метил-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида гидрохлорида;
5-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамида;
N-(1-циклопропил-6-(пиперидин-1-ил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
2-(2-гидроксипиридин-3-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамид 2,2,2-трифторацетата;
(S)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамида;
N-(1,6-дициклопропил-1H-индазол-5-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(1,6-дициклопропил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
(S)-N-(6-циклопропил-1-метил-1H-индазол-5-ил)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пиколинамида;
(R)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамида;

(S)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамида;
6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамида;
(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(6-циклопропил-1-метил-1H-индазол-5-ил)пиколинамида;
(R)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамида;
(R)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамида;
(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-циклопропил-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(6-циклопропил-1-метил-1H-индазол-5-ил)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)пиколинамида;
(S)-N-(6-циклопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)пиколинамида;
(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(6-циклопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиколинамида;
(S)-N-(6-циклопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пиколинамида;
(S)-N-(6-циклопропил-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(6-циклопропил-1-метил-1H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(6-циклопропил-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(6-циклопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(6-циклопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)оксазол-4-карбоксамида;

(S)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамида;
6-((2-гидроксипропил)амино)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамида;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(азетидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(азетидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(1-метил-6-(пирролидин-1-ил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2-метил-6-(пирролидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(R)-N-(6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
N-(6-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(R)-N-(6-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
N-(6-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
N-(6-(азепан-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(азепан-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;

N-(2,3-диметил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(1,3-диметил-6-(пиперидин-1-ил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(4-фторпиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1,3-диметил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2,3-диметил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-ацетамидопиридин-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-ацетамидопиридин-4-ил)-N-(6-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(6-(4-фторпиперидин-1-ил)-1,3-диметил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)амино)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;

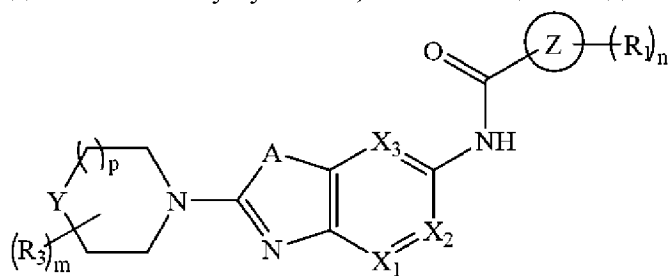
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(6-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(6-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
(S)-N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)пиколинамида;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)пиколинамида;
N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-ацетамидопиридин-4-ил)-N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(6-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
2-(2-метоксипиридин-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(6-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
(R)-2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
1-(1,3-диметил-5-(2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамидо)-1H-индазол-6-ил)пиперидин-4-ил 2-метоксиацетата;

N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(6-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(6-(4-аминопиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-3-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1,3-диметил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1,3-диметил-1H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-гидроксипиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-3-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(1-(2-гидоксиэтил)-6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(4-аминопиперидин-1-ил)-2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
2-(2-(диметиламино)пиридин-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-(метиламино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-2-(2-(метиламино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-(метилсульфонамидо) пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;

2-(2-(диметиламино) пиридин-4-ил)-N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(4-(аминометил)пиперидин-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-(6-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида;
диэтил-(1-(1-метил-5-(2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамидо)-1H-индазол-6-ил)пиперидин-4-ил)фосфата; и
диэтил-((1-(2-метил-5-(2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамидо)-2H-индазол-6-ил) пиперидин-4-ил)метил)фосфата;

или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер.

В данном документе предложен способ лечения или предупреждения острого миелоидного лейкоза у субъекта, включающий введение соединения формулы (II):



(II)

или его фармацевтически приемлемой соли;

где

X₁ и X₃ независимо представляют собой CH или N; X₂ представляет собой CR₂ или N; при условии, что один и не более одного из X₁, X₂ или X₃ представляет собой N;

A представляет собой O или S;

Y представляет собой -CH₂- или O;

кольцо Z представляет собой арил или гетероцикл;

R₁ в каждом случае независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный гетероцикл, причем указанный заместитель представляет собой алкил, алкокси, аминоалкил, галоген, гидроксил, гидроксиперил или -NR_aR_b;

R₂ представляет собой водород, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл или -NR_aR_b; причем указанный заместитель представляет собой алкил, амино, галоген или гидроксил;

R₃ в каждом случае представляет собой алкил или гидроксил;

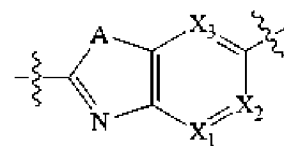
R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил, ацил или гетероцикл;

«m» и «n» независимо равны 0, 1 или 2;

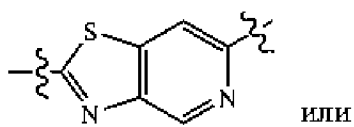
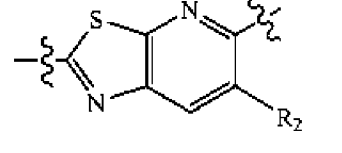
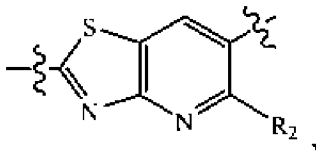
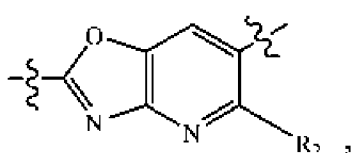
«р» равен 0 или 1.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение

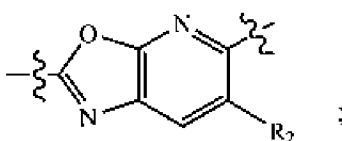
формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, где группа представляет



собой



или



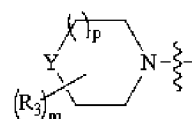
где R_2 являются такими, как определено для соединения формулы (II).

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, где кольцо Z представляет собой арил или 5- или 6-членный гетероцикл.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, где кольцо Z представляет собой фенил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, 1Н-тетразолил, оксадиазолил, триазолил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, оксетанил, имидазолидинил, пирролидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, пиразолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,4-диоксанил, диоксидотиоморфолинил, оксапиперазинил, оксапиперидинил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тетрагидротииофенил или дигидропиранил; каждый из которых необязательно замещен алкилом, алкокси, галогеном, гидроксильной группой, гидроксильной группой или $-NR_aR_b$; R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или ацил.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, где кольцо Z представляет собой фенил, оксазолил, фуранил, тиенил или пиридил; каждый из которых необязательно замещен одним или более R_1 .

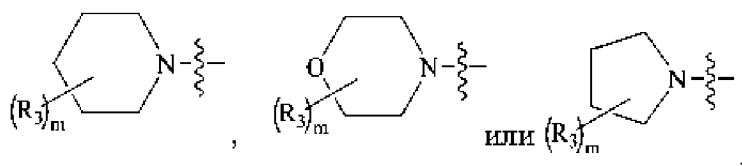
В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение



формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, где

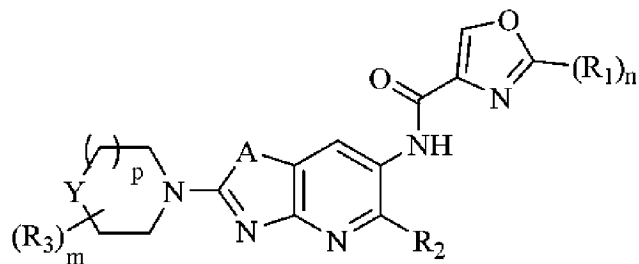
представляет собой

собой



где R_3 и «m» являются такими, как определено для соединения формулы (II).

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (II), которое представляет собой соединение формулы (IIA):

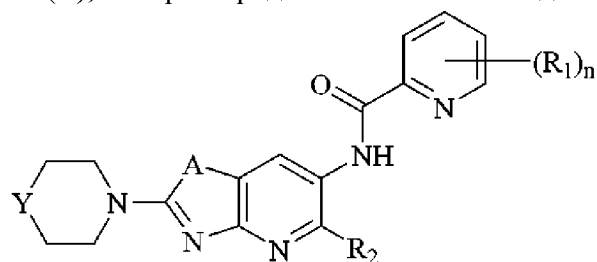


(IIA)

или его фармацевтически приемлемую соль;

где A, Y, R_1 , R_2 , R_3 , «m», «p» и «n» являются такими же, как определено для соединения формулы (II).

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (II), которое представляет собой соединение формулы (IIB):

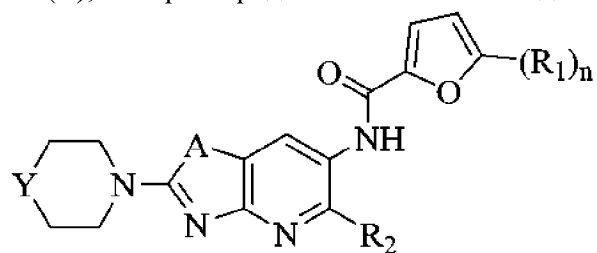


(IIB)

или его фармацевтически приемлемую соль;

где A, Y, R_1 , R_2 и «n» являются такими же, как определено для соединения формулы (II).

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (II), которое представляет собой соединение формулы (IIC):



(IIC)

или его фармацевтически приемлемую соль;

где A, Y, R_1 , R_2 , R_3 и «n» являются такими же, как определено для соединения

формулы (I).

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (II), (IIA), (IIB) или (IIC), или его фармацевтически приемлемую соль, где группа Y представляет собой O или CH₂.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, где R₁ представляет собой необязательно замещенный гетероцикл; причем указанный заместитель представляет собой алкил, алкокси, аминоалкил, галоген, гидроксил, гидроксипалкил или -NR_aR_b; R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или ацил.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, где R₁ представляет собой пиридил, пиазолил, пирролидинил или пиперидинил; каждый из которых необязательно замещен алкилом, алкокси, галогеном, гидроксипом, гидроксипалкилом или -NR_aR_b; R_a и R_b независимо представляют собой водород или ацил.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, где R₂ представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, где R₂ представляет собой необязательно замещенный циклоалкил.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, где R₂ представляет собой циклопропил.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, где R₂ представляет собой необязательно замещенный гетероцикл; причем указанный заместитель представляет собой алкил, амина, галоген или гидроксил.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, где R₂ представляет собой пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, пиперазинил, азетидинил, пиазолил, фуранил, пиридил, азапанл или азабицикло[3.2.1]октанил; причем указанный заместитель представляет собой алкил, амина, галоген или гидроксил.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, где R₂ представляет собой необязательно замещенный арил; причем указанный заместитель представляет собой галоген.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, где R₂ представляет собой необязательно замещенный фенил; причем указанный заместитель представляет собой фтор.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, где R_2 представляет собой $-NR_aR_b$; причем R_a и R_b независимо представляют собой водород или гетероцикл.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, где R_2 представляет собой $-NR_aR_b$; причем R_a и R_b независимо представляют собой водород или пирролидинил.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (IIA) или его фармацевтически приемлемую соль, где A представляет собой O или S; Y представляет собой $-CH_2-$ или O; R_1 представляет собой галоген, пиридил, пиразолил, пирролидинил, каждый из которых необязательно замещен алкилом, алкокси, галогеном, гидроксилом, гидроксиалкилом или $-NR_aR_b$; R_2 представляет собой водород, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл или $-NR_aR_b$; причем указанный заместитель представляет собой алкил, amino, галоген или гидроксил; R_a и R_b независимо представляют собой водород или алкил.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (IIB) или его фармацевтически приемлемую соль, где A представляет собой O или S; Y представляет собой $-CH_2-$ или O; R_1 представляет собой пиридил, пиразолил, пирролидинил; каждый из которых необязательно замещен алкилом, гидроксилом, гидроксиалкилом или $-NR_aR_b$; R_a и R_b независимо представляют собой водород; R_2 представляет собой водород, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл или $-NR_aR_b$; причем указанный заместитель представляет собой алкил, amino, галоген или гидроксил; R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил, ацил или гетероцикл.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (IIA), (IIB) или (IIC), или его фармацевтически приемлемую соль, где «n» равен 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (IIA) или (IIB), или его фармацевтически приемлемую соль, где «p» равен 0 или 1.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (IIA) или (IIB), или его фармацевтически приемлемую соль, где «m» равен 0 или 2.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (II), выбранное из:

6'-амино-N-(2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
6'-амино-N-(5-циклопропил-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид гидрохлорида;

N-(5-циклопропил-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамида гидрохлорида;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамида;
2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
6-хлор-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамида;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиколинамида;
2-(2-хлорпиридин-4-ил)-N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пирролидин-3-иламино)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
6'-амино-N-(2-морфолинооксазоло[5,4-b]пиридин-5-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида;
6'-амино-N-(2-морфолинотиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида;
6'-амино-N-(2-морфолинотиазоло[5,4-b]пиридин-5-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида;
2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
6'-амино-N-(2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида;
N-(2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамида;
3-(4-(аминометил)пиперидин-1-ил)-5-фтор-N-(2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)бензамида;
2-(4-(аминометил)пиперидин-1-ил)-5-фтор-N-(2-морфолинотиазоло[4,5-

b]пиридин-6-ил)бензамида;
2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамида;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамида;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2,5-диморфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-гидроксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-гидроксипиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-гидроксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-метоксипиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-метилпиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(3-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(3-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(6-метилпиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;

6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамида;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(5-(3-аминопирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(R)-N-(5-(3-аминопирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(R)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамида;
(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамида;
(S)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(5-циклопропил-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(5-циклопропил-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(5-(пиперидин-1-ил)-2-(пирролидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(2-(2,6-диметилморфолино)-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиколинамид гидрохлорида;
6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамида;

N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(2-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-метилпиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-гидроксипиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(6-метоксипиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-метоксипиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(5-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолино)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(6-метилпиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(3-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамида;
(S)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамида;
(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамида;
(S)-N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пиколинамида;
(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;

(S)-N-(5-(3-аминопирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пиколинамида;
(S)-N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)пиколинамида;
(S)-N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(R)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(5-(азетидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пиколинамида;
N-(5-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)тиофен-2-карбоксамида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-

2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(R)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
N-(5-(азетидин-1-ил)-2-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-(пиперидин-1-ил)-5-(пирролидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пирролидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
5-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)фуран-2-карбоксамида;
N-(5-(азепан-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(5-(азетидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(R)-N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(R)-N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
(S)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамида;
N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(3-фторфенил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-

метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
N-(5-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(R)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)тиофен-2-карбоксамида;
N-(5-(азетидин-1-ил)-2-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-(пиперидин-1-ил)-5-(пирролидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
5-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)фуран-2-карбоксамида;
N-(5-(азетидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пирролидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
(R)-N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
N-(5-(фуран-3-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-

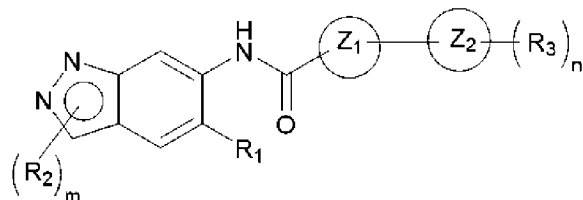
метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(5-(3-аминопиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(1H-пиразол-4-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(6-фторпиридин-3-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-ацетамидопиридин-4-ил)-N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-ацетамидопиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
5-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)фуран-3-карбоксамида гидрохлорида;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(5-(2-фторпиридин-4-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-(3-гидроксипиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(4-аминопиперидин-1-ил)-2-(3-гидроксипиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-

b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорида; и
--

N-(5-(2-гидроксипиридин-4-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорида;

или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер.

В данном документе предложен способ лечения или предупреждения острого миелоидного лейкоза у субъекта, включающий введение соединения формулы (III):



(III)

или его фармацевтически приемлемой соли;

где

Z_1 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил или отсутствует;

Z_2 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероциклил;

R_1 представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, амино, галоген, циано, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арилалкил или необязательно замещенный гетероциклилалкил;

R_2 в каждом случае представляет собой амино, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арилалкил или необязательно замещенный гетероциклилалкил;

R_3 в каждом случае представляет собой гидроксигруппу, галоген, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкокси, необязательно замещенный циклоалкил или $-NR_aR_b$;

R_a и R_b в каждом случае независимо представляют собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный ацил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арилалкил или необязательно замещенный гетероциклилалкил;

m в каждом случае равен 0, 1 или 2; и

n в каждом случае равен 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где Z_1 представляет собой необязательно замещенный гетероциклил.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение

формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где Z_1 представляет собой циклоалкил, арил или гетероцикл, необязательно замещенный одним или более заместителями, для каждого случая независимо выбранными из гидроксигруппы, галогена, алкила, циклоалкила или NR_aR_b .

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где Z_1 представляет собой необязательно замещенный гетероарил; и необязательный заместитель представляет собой алкил или циклоалкил.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где Z_1 представляет собой тетразолил, тиенил, триазолил, пирролил, пиридил, пиранил, пиразинил, пиридазинил, пиримидил, имидазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, фуранил, пиразолил, бензизоксазолил, бензотиазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензотриазинил, фталазинил, тиантрен, дибензофуранил, дибензотиенил, бензимидазолил, индолил, изоиндолил, индазолил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, пуринил, птеридинил, 9H-карбазолил, α -карболин, индолизинил, бензоизотиазолил, бензоксазолил, пирролопиридил, фуропиридинил, пуринил, бензотиадиазолил, бензоксадиазолил, бензотриазолил, бензотриадиазолил, карбазолил, дибензотиенил, акридинил и пиразолопиримидил; каждый из которых является необязательно замещенным.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где Z_1 представляет собой тетразолил, тиенил, триазолил, пирролил, пиридил, пиранил, пиразинил, пиридазинил, пиримидил, имидазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, фуранил или пиразолил.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где Z_1 представляет собой пиридил или оксазолил; причем оксазолильная группа необязательно замещена алкилом; в частности, алкил представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где Z_1 отсутствует.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где Z_2 представляет собой циклоалкил, арил или гетероцикл.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где Z_2 представляет собой циклоалкил, арил или гетероцикл, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из гидроксигруппы, галогена, алкила, алкоксила, циклоалкила, - NR_aR_b или циклоалкокси.

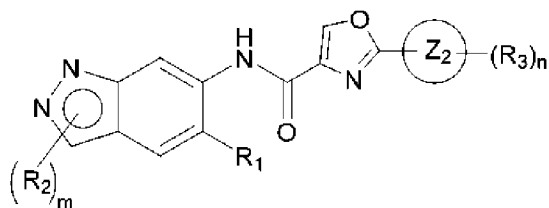
В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение

формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где Z_2 представляет собой гетероцикл.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где Z_2 представляет собой азетидинил, оксетанил, фуранил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, тиоморфолинил, 1,4-диоксанил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиридил, тетразолил, тиенил, триазолил, пирролил, пиридил, пиранил, пиразинил, пиридазинил, пиримидил, имидазолидинил, имидазолил, тиадиазолил, тиазолил, тиазолидинил, изотиазолил, оксадиазолил, оксазолил, пиразолил, пирролидинил, оксазолидинил, пиразолидинил, бензизоксазолил, бензотиазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензотриазинил, индолил, изоиндолил, индазолил, хинолинил, изохинолинил, пирролопиридил или пиразолопиримидил.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где Z_2 представляет собой пиридил, пиперазинил, пиримидил, пирролидинил, 1,2,3,4-тетрагидропиридил, пиперидинил, пиразолопиримидил или пирролопиридил.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (IIIА)

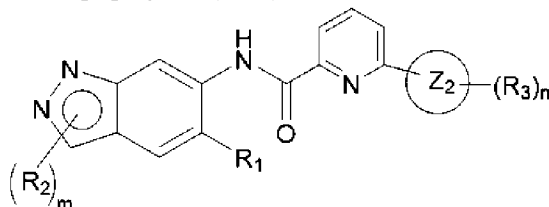


(IIIА)

или его фармацевтически приемлемую соль;

где Z_2 , R_1 , R_2 , R_3 , «m» и «n» являются такими, как определено для соединения формулы (III).

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (IIIВ)

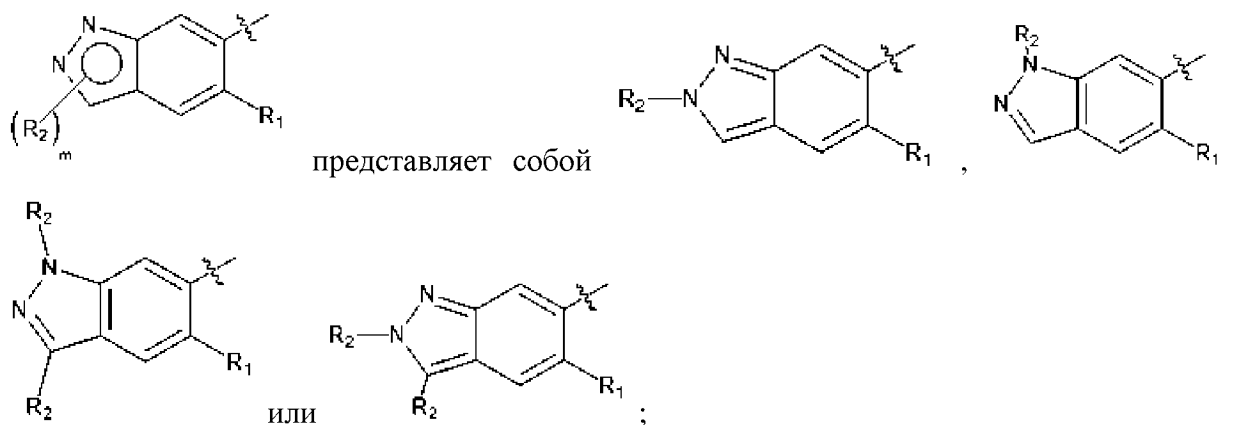


(IIIВ)

или его фармацевтически приемлемую соль;

где Z_2 , R_1 , R_2 , R_3 , «m» и «n» являются такими, как определено для соединения формулы (III).

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где группа



где R_1 , R_2 и «m» являются такими же, как определено для соединения формулы (III).

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где Z_2 представляет собой пиридил.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где Z_2 представляет собой пирролидинил.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где Z_2 представляет собой пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиридил, пиримидил или пиразолопиридил.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где R_1 представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, amino, галоген, циано, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арилалкил или необязательно замещенный гетероциклилалкил.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где R_1 представляет собой алкил, циклоалкил, арил, гетероциклил, арилалкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, для каждого случая независимо выбранными из гидроксид, галогена, алкила или гидроксидалкила.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где R_1 представляет собой гетероциклил; необязательно замещенный галогеном, гидроксидом или гидроксидалкилом.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где R_1 представляет собой необязательно замещенный азетидинил, пиперидинил, морфолинил, пирролидинил или азепанил.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где R_1 представляет собой

пиперидинил, необязательно замещенный гидроксилом.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где R_1 представляет собой пирролидинил, необязательно замещенный гидроксилом.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где R_2 в каждом случае представляет собой amino, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арилалкил или необязательно замещенный гетероциклилалкил.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где R_2 представляет собой алкил, циклоалкил, арил, гетероциклил, арилалкил или гетероциклилалкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, для каждого случая независимо выбранными из алкила, циклоалкила или гетероциклила.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где R_2 представляет собой необязательно замещенный алкил, предпочтительно метил.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где R_2 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, предпочтительно циклопропил.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где R_3 в каждом случае представляет собой гидроксигруппу, галоген, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкокси, необязательно замещенный циклоалкил или $-NR_aR_b$; где R_a представляет собой водород или необязательно замещенный алкил; и R_b представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный ацил, гидроксилалкил или $-SO_2$ -алкил.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где Z_1 представляет собой необязательно замещенный пиридил; Z_2 представляет собой пирролидинил; R_1 представляет собой необязательно замещенные группы, выбранные из пиперидинила или пирролидинила; R_2 представляет собой необязательно замещенный алкил; R_3 представляет собой галоген, алкил, $-NR_aR_b$, гидроксил или гидроксилалкил; R_a представляет собой водород или алкил; и R_b представляет собой водород или гидроксилалкил.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где Z_1 представляет собой оксазолил; Z_2 представляет собой пиридил, пиримидил или пирролидинил, пиперидинил, тетрагидропиридил, пиперазинил, пирролопиридил; R_1 представляет собой необязательно

замещенную группу, выбранную из пиперидинила или пирролидинила; R_2 представляет собой необязательно замещенный алкил или циклопропил; R_3 представляет собой галоген, алкил, алкокси, $-NR_aR_b$, гидроксил, гидроксиалкил, необязательно замещенный циклопропил; R_a представляет собой водород или алкил; и R_b представляет собой водород, алкил, ацил, гидроксиалкил, $-SO_2$ -алкил или необязательно замещенный циклоалкил.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где «m» равен 0.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где «m» равен 1.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где «m» равен 2.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где «n» равен 0.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где «n» равен 1.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где «n» равен 2.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают соединение формулы (III), выбранное из:

N-(1-метил-5-(пиперидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(2-метил-5-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
(S)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-метил-5-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-6-ил)пиколинамида;
(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(1-метил-5-(пиперидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-метил-5-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-метил-5-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-метил-5-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-6-ил)пиколинамида;
(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(1-метил-5-(пиперидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)пиколинамида;
(S)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(1-метил-5-(пиперидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)пиколинамида;

(S)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(1-метил-5-(пиперидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-2-(2-ацетамидопиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(3-фторпиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(R)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-2-(2-аминопиридин-3-ил)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
6-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(5-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиколинамида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;
6-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(5-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил) пиколинамида;

(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-2-(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(R)-2-(2-аминопиридин-3-ил)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(пиперазин-1-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(1-этил-5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
(S)-N-(1-циклопропил-5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиримидин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-4-метил-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-5-карбоксамида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(5-(3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-5-карбоксамида;
N-(5-(4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-5-метил-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-2-(2-этилпиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;

2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1,3-диметил-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-(пиперидин-4-илметил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1,3-диметил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-2-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамида; и
N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-6-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида.

Фармацевтические композиции

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают фармацевтическую композицию, содержащую соединение, описанное в данном документе, необязательно в смеси с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

В данном контексте термин «композиция» включает продукт, содержащий указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любой другой продукт, который прямо или косвенно образуется в результате объединения указанных ингредиентов в указанных количествах.

В данном контексте термин «фармацевтическая композиция» относится к композиции(-ям), содержащей терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли; и обычный фармацевтически приемлемый носитель.

Фармацевтическую композицию(ии) по данному изобретению можно вводить перорально, например, в форме таблеток, таблеток с покрытием, пилюль, капсул, гранул или эликсиров. Однако введение также можно осуществлять ректально, например, в форме суппозиторий, или парентерально, например, внутривенно, внутримышечно или подкожно в форме стерильных растворов или суспензий для инъекций, или местно, например, в форме мазей или кремов, или трансдермальных препаратов в форме пластырей, или другими способами, например, в форме аэрозолей или назальных спреев.

Фармацевтическая композиция(ии) обычно содержит(-ат) от около 1% до 99%, например, от около 5% до 75% или от около 10% до около 30% по массе соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей. Количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей в фармацевтической композиции(ях) может составлять от около 1 мг до около 1000 мг, или от около 2,5 мг до около 500 мг, или от около 5 мг до около 250 мг, или в любом диапазоне, входящем в более широкий диапазон от 1 мг до 1000 мг, или больше или меньше вышеуказанного диапазона.

В данном изобретении предложены также способы составления лекарственных форм описанных соединений для фармацевтического введения.

Композиции и способы по данному изобретению можно использовать для лечения индивидуума, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах реализации индивидуум представляет собой млекопитающее, такое как человек, или другое млекопитающее. При введении животному, такому как человек, композицию или соединение предпочтительно вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, соединение по данному изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области техники и включают, например, водные растворы, такие как вода или физиологический буферный солевой раствор, или другие растворители или среды, такие как гликоли, глицерин, масла, такие как оливковое масло, или органические сложные эфиры для инъекций.

В предпочтительном варианте реализации, если такие фармацевтические композиции предназначены для введения человеку, в частности, для инвазивных способов введения (т.е. таких способов, как инъекция или имплантация, которые действуют в обход переноса или диффузии через эпителиальный барьер), водный раствор является апирогенным или по существу апирогенным. Вспомогательные вещества могут быть выбраны, например, для обеспечения отсроченного высвобождения агента или для селективного направленного воздействия на одну или более клеток, тканей или органов. Фармацевтическая композиция может быть представлена в единичной лекарственной форме, такой как таблетка, капсула (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), гранула, лиофилизированный препарат для восстановления, порошок, раствор, сироп, суппозиторий, инъекция или т.п. Композиция также может быть представлена в системе для трансдермальной доставки, например, в кожном пластыре. Композиция также может быть представлена в растворе, пригодном для местного введения, таком как глазные капли.

Фармацевтически приемлемый носитель может содержать физиологически приемлемые агенты, которые действуют, например, для стабилизации, увеличения растворимости или для повышения абсорбции соединения, такого как соединение по данному изобретению. Такие фармацевтически приемлемые агенты включают, например, углеводы, такие как глюкоза, сахароза или декстраны, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или глутатион, хелатообразующие агенты, низкомолекулярные белки или другие стабилизаторы или вспомогательные вещества. Выбор фармацевтически приемлемого носителя, включая физиологически приемлемый агент, зависит, например, от способа введения композиции. Препарат фармацевтической композиции может представлять собой самоэмульгирующуюся систему для доставки лекарственного средства или само-микроэмульгирующуюся систему для доставки лекарственного средства. Фармацевтическая композиция (препарат) также может представлять собой липосому или другую полимерную матрицу, в которую может быть внедрено, например, соединение по данному изобретению. Липосомы, например, которые содержат

фосфолипиды или другие липиды, являются нетоксичными, физиологически приемлемыми и метаболизируемыми носителями, которые относительно просты для получения и введения.

Выражение «фармацевтически приемлемый» используется в данном документе для обозначения таких соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые с медицинской точки зрения пригодны для применения в контакте с тканями организма человека и животных, без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерно с разумным соотношением польза/риск.

Выражение «фармацевтически приемлемый носитель» в данном контексте означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или среду, такую как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в том смысле, что он должен быть совместим с другими компонентами композиции и не должен быть вредным для пациента. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозиторий; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) многоатомные спирты, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатные буферные растворы; и другие (21) нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических лекарственных формах.

Фармацевтическую композицию (препарат) можно вводить субъекту любым из множества способов введения, включая, например, перорально (например, в виде жидких пероральных лекарственных форм, представленных в форме водных или неводных растворов или суспензий, в виде таблеток, капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), болюсов, порошков, гранул, паст для нанесения на язык); посредством абсорбции через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально); анально, ректально или вагинально (например, в форме пессариев, крема или пены); парентерально (включая внутримышечное, внутривенное, подкожное или интратекальное введение, например, в форме стерильного раствора или суспензии); назально; интраперитонеально; подкожно; трансдермально (например, с помощью пластыря, наклеиваемого на кожу); и местно (например, в форме крема, мази или спрея,

который наносят на кожу, или в форме глазных капель). Соединение также может быть составлено в лекарственную форму для ингаляции. В некоторых вариантах реализации соединение может быть просто растворено или суспендировано в стерильной воде. Подробное описание пригодных способов введения и композиций, пригодных для них, представлено, например, в патентах США № 6110973, 5763493, 5731000, 5541231, 5427798, 5358970 и 4172896, а также в патентах, цитированных в них.

Лекарственные формы могут быть удобно представлены в единичных лекарственных формах, и могут быть получены любым из способов, хорошо известных в области фармации. Количество активного ингредиента, который можно объединять с материалом носителя с получением единичной лекарственной формы, варьируется в зависимости от реципиента, подлежащего лечению, и конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое можно объединять с материалом носителя с получением единичной лекарственной формы, обычно является таким количеством соединения, которое обеспечивает терапевтический эффект. В целом, из ста процентов указанное количество составляет от около 1 процента до около девяноста девяти процентов активного ингредиента, предпочтительно от около 5 процентов до около 70 процентов, наиболее предпочтительно от около 10 процентов до около 30 процентов.

Способы получения таких лекарственных форм или композиций включают стадию приведения в контакт активного соединения, такого как соединение по данному изобретению, с носителем и необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. В целом, лекарственные формы получают посредством равномерного и тщательного приведения в контакт соединения по данному изобретению с жидкими носителями или тщательно измельченными твердыми носителями, или с обоими вариантами, с последующим формованием продукта при необходимости.

Лекарственные формы по данному изобретению, пригодные для перорального введения, могут быть в форме капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), саше, пилюли, таблетки, пастилки (с использованием вкусовой основы, обычно сахарозы и гуммиарабика или трагаканта), лиофилизированного препарата, порошков, гранул или в форме раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в форме жидкой эмульсии типа «масло в воде» или «вода в масле», или в форме эликсира или сиропа, или в форме пастилок (с использованием инертной основы, такой как желатин и глицерин или сахароза и гуммиарабик) и/или в форме средств для полоскания рта и т.п., и каждая такая форма содержит предварительно определенное количество соединения по данному изобретению в качестве активного ингредиента. Композиции или соединения также можно вводить в форме болюса, электуария или пасты.

Для получения твердых лекарственных форм для перорального введения (капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблеток, пилюль, драже, порошков, гранул и т.п.) активный ингредиент смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или фосфат дикальция, и/или с любым из следующих: (1) наполнители или сухие разбавители, такие

как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие агенты, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или гуммиарабик; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) средства для улучшения распадаемости таблеток, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) ингибиторы растворения, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как четвертичные аммониевые соединения; (7) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; (10) комплексобразующие агенты, такие как модифицированные и немодифицированные циклодекстрины; и (11) окрашивающие агенты. В случае капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблеток и пилюль фармацевтические композиции могут также содержать буферные агенты. Твердые композиции такого же типа также можно использовать в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

Таблетка может быть получена прессованием или формованием, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Спрессованные таблетки можно получать с использованием связующего вещества (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, средства для улучшения распадаемости таблеток (например, крахмалгликолята натрия или поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия), поверхностно-активного или диспергирующего агента. Формованные таблетки можно получать формованием в подходящем автомате смеси порошкообразных компонентов, увлажненных инертным жидким разбавителем.

Таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций, такие как драже, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), пилюли и гранулы, могут быть необязательно рифлеными или полученными с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области составления фармацевтических композиций. Они могут быть также составлены так, чтобы обеспечивать медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента с использованием, например, гидроксипропилметилцеллюлозы в различных соотношениях для получения заданного профиля высвобождения, других полимерных матриц, липосом и/или микросфер. Их можно стерилизовать, например, фильтрацией через фильтр, удерживающий бактерии, или путем введения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены в стерильной воде или какой-либо другой стерильной среде для инъекций непосредственно перед применением. Эти композиции могут также необязательно содержать контрастные агенты и могут иметь такой состав, что они

высвобождают активный компонент(ы) только, или предпочтительно, в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно замедленным образом. Примеры композиций для заливки, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент также может быть в микроинкапсулированной форме, если это уместно, с одним или более описанными выше вспомогательными веществами.

Жидкие лекарственные формы, пригодные для перорального введения, включают фармацевтически приемлемые эмульсии, лиофилизированные препараты для восстановления, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активного ингредиента, жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, например, воду или другие растворители, циклодекстрины и их производные, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное масло, масло зародышей, оливковое, касторовое и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот сорбита, а также их смеси.

Кроме инертных разбавителей, композиции для перорального введения могут также содержать адьюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, красители, отдушки и консерванты.

Суспензии, помимо активных соединений, могут содержать суспендирующие агенты, как например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит и сложные эфиры сорбита, микрокристаллическую целлюлозу, метакрилат алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, и их смеси.

Рецептуры фармацевтических композиций для ректального, вагинального или уретрального введения могут быть представлены в виде суппозиториев, которые можно получать смешиванием одного или более активных соединений с одним или более пригодными нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, включая, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозиториев или салицилат, и которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела и, следовательно, плавятся в прямой кишке или полости влагалища и высвобождают активное соединение.

Рецептуры фармацевтических композиций для введения в полость рта могут быть представлены в форме средства для полоскания полости рта или спрея для полости рта, или мази для полости рта.

Альтернативно или дополнительно, композиции могут быть составлены для доставки через катетер, стент, проволоочный проводник или другое интралюминальное устройство. Доставка с помощью таких устройств может быть особенно пригодна для доставки в мочевой пузырь, уретру, мочеточник, прямую кишку или тонкий кишечник.

Лекарственные формы, пригодные для вагинального введения, включают также pessaries, тампоны, кремы, гели, пасты, пены или лекарственные формы спреев,

содержащие такие носители, которые известны в данной области как пригодные.

Лекарственные формы для местного или трансдермального введения включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и средства для ингаляции. Активное соединение может быть смешано в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или газами-вытеснителями, которые могут потребоваться.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать, помимо активного соединения, вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, кремнийорганические соединения, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка, или их смеси.

Порошки и спреи могут содержать, помимо активного соединения, вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошкообразный полиамид, или смеси указанных веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные газы-вытеснители, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Трансдермальные пластыри обладают дополнительным преимуществом обеспечения контролируемой доставки соединения по данному изобретению в организм. Такие лекарственные формы могут быть получены посредством растворения или диспергирования активного соединения в соответствующей среде. Также можно использовать усилители абсорбции для увеличения потока соединения через кожу. Скорость такого потока можно контролировать либо посредством обеспечения мембраны, контролирующей скорость, либо посредством диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Офтальмологические лекарственные формы, глазные мази, порошки, растворы и т.п. также входят в объем настоящего изобретения. Иллюстративные офтальмологические лекарственные формы описаны в публикациях США № 2005/0080056, 2005/0059744 и в патенте США № 6583124, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки. При необходимости жидкие офтальмологические лекарственные формы имеют такие же свойства, как слезная жидкость, внутриглазная жидкость или жидкость стекловидного тела, или совместимы с такими жидкостями. Предпочтительный способ введения представляет собой локальное введение (например, местное введение, например, в форме глазных капель, или введение через имплантат).

Выражения «парентеральное введение» и «введенный парентерально» в данном контексте означают способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно посредством инъекции, и включают, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, интракапсулярную, интраорбитальную, интракардиальную, внутрикожную, интраперитонеальную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную и интрастернальную инъекцию и инфузию.

Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, содержат одно или более активных соединений в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями, или стерильными порошками, которые могут быть восстановлены до стерильных растворов или дисперсий для инъекций непосредственно перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты, растворенные вещества, которые обеспечивают изотоничность лекарственной формы с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие агенты, или загустители.

Примеры пригодных водных и неводных носителей, которые можно использовать в фармацевтических композициях по данному изобретению, включают воду, этанол, многоатомные спирты (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.) и их соответствующие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и органические сложные эфиры, пригодные для инъекций, такие как этилолеат. Необходимую текучесть можно поддерживать, например, используя материалы для покрытий, такие как лецитин, посредством сохранения требуемого размера частиц в случае дисперсий, а также с помощью поверхностно-активных веществ.

Такие композиции могут также содержать адъюванты, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты и диспергирующие агенты. Заражение микроорганизмами можно предотвратить посредством добавления различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты и т.п. Также может быть желательно включить в композиции изотонические агенты, такие как сахара, хлорид натрия и т.п. Кроме того, пролонгированная абсорбция инъекционной фармацевтической формы может быть осуществлена посредством включения агентов, которые замедляют абсорбцию, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях для увеличения продолжительности действия лекарственного средства необходимо замедлить абсорбцию лекарственного средства из подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть осуществлено посредством использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала, обладающего слабой растворимостью в воде. Тогда скорость абсорбции лекарственного средства зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. Альтернативно, замедленная абсорбция парентерально введенной лекарственной формы достигается растворением или суспендированием лекарственного соединения в масляном носителе.

Формы депо для инъекций получают созданием микроинкапсулированных матриц рассматриваемых соединений в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарства и полимера, а также от природы конкретного используемого полимера, можно контролировать скорость высвобождения лекарства. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают сложные

поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Композиции депо для инъекций также получают включением лекарства в липосомы или микроэмульсии, которые являются совместимыми с тканями организма.

Для применения в способах по данному соединению активные соединения можно вводить *per se* или в форме фармацевтической композиции, содержащей, например, от около 0,1 до около 99,5% (более предпочтительно от около 0,5 до около 90%) активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

Способы введения также могут быть представлены перезаряжаемыми или биоразлагаемыми устройствами. В последние годы разработаны и испытаны *in vivo* различные полимерные устройства для медленного высвобождения, предназначенные для контролируемой доставки лекарственных средств, включая белковоподобные биофармацевтические препараты. Различные биосовместимые полимеры (включая гидрогели), в том числе биоразлагаемые и неразлагаемые полимеры, можно использовать для получения имплантата для устойчивого высвобождения соединения в определенном целевом положении.

Фактические уровни доз активных ингредиентов в фармацевтических композициях можно изменять для получения такого количества активного ингредиента, которое является эффективным для достижения требуемого терапевтического ответа у конкретного пациента, для конкретной композиции и способа введения, без токсичности для пациента.

Выбранный уровень дозы зависит от различных факторов, включая активность конкретного используемого соединения или комбинации соединений, или их сложного эфира, соли или амида; способ введения, время введения, скорость экскреции конкретного используемого соединения(-ий), продолжительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или материалы, используемые в комбинации с конкретным используемым соединением(-ями), возраст, пол, массу, состояние, общее состояние здоровья и анамнез пациента, подлежащего лечению, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

Опытный специалист в области медицины или ветеринарии может без труда определить и прописать терапевтически эффективное количество требуемой фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может начать с более низких доз фармацевтической композиции или соединения, чем это необходимо для достижения требуемого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозу до достижения требуемого эффекта. Под «терапевтически эффективным количеством» понимают такую концентрацию соединения, которая достаточна для обеспечения требуемого терапевтического эффекта. Как правило, следует понимать, что эффективное количество соединения варьируется в зависимости от массы, пола, возраста и анамнеза субъекта. Другие факторы, которые влияют на эффективное количество, могут включать, но не ограничиваются этим, тяжесть состояния пациента, расстройство, подлежащее лечению, стабильность соединения и, при необходимости, другой тип терапевтического

агента, который вводят вместе с соединением по данному изобретению. Более высокую общую дозу можно вводить посредством многократного введения агента. Способы определения эффективности и дозы известны специалистам в данной области техники (Isselbacher et al. (1996) *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 13 изд., 1814-1882, включен в данный документ посредством ссылки).

В целом, подходящая суточная доза активного соединения, используемого в композициях и способах по данному изобретению, представляет собой такое количество соединения, которое является наименьшей дозой, эффективной для обеспечения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза обычно зависит от факторов, описанных выше.

При необходимости эффективную суточную дозу активного соединения можно вводить в виде одной, двух, трех, четырех, пяти, шести или более дробных доз, которые вводят по отдельности с соответствующими интервалами в течение суток, необязательно в единичных лекарственных формах. В некоторых вариантах реализации данного изобретения активное соединение можно вводить два или три раза в сутки. В предпочтительных вариантах реализации активное соединение вводят один раз в сутки.

Пациент, получающий такое лечение, представляет собой любое животное, нуждающееся в лечении, включая приматов, в частности, людей, и других млекопитающих, таких как лошади, коровы, свиньи и овцы; а также домашние птицы и домашние питомцы в целом.

В композициях также могут присутствовать смачивающие агенты, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также окрашивающие агенты, разделительные агенты, агенты для покрытий, подсластители, вкусовые и ароматические агенты, консерванты и антиоксиданты.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и т.п.; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилгидроксианизол (ВНА), бутилгидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и т.п.; и (3) агенты, образующие хелаты с металлами, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТК), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и т.п.

Соединения по данному изобретению можно вводить в комбинации с одним или более другими лекарственными средствами (1) для дополнения и/или усиления профилактической и/или терапевтической эффективности профилактического и/или терапевтического лекарственного эффекта соединения по данному изобретению, (2) для модулирования фармакодинамики, улучшения абсорбции или снижения дозы профилактического и/или терапевтического соединения по данному изобретению, и/или (3) для уменьшения или облегчения побочных эффектов профилактического и/или терапевтического соединения по данному изобретению. В данном контексте выражение

«совместное введение» относится к любой форме введения двух или более различных терапевтических соединений, так что второе соединение вводят тогда, когда ранее введенное терапевтическое соединение все еще эффективно в организме (например, два соединения одновременно эффективны у пациента, что может включать синергетический эффект двух соединений). Например, различные терапевтические соединения можно вводить либо в составе одной лекарственной формы, либо в отдельных лекарственных формах, одновременно или последовательно. В некоторых вариантах реализации различные терапевтические соединения можно вводить с интервалом один час, 12 часов, 24 часа, 36 часов, 48 часов, 72 часа или неделя относительно друг друга. Таким образом, индивидуум, принимающий такое лечение, может иметь преимущество совокупного действия различных терапевтических соединений. Соответствующие соединения можно вводить одним или разными путями и одним или разными способами.

Препарат для совместного лечения, содержащий соединения по данному изобретению и другое лекарственное средство, можно вводить в форме комбинированного препарата, в котором оба компонента содержатся в одной лекарственной форме, или можно вводить в виде отдельных лекарственных форм. Введение в виде отдельных лекарственных форм включает одновременное введение и/или введение лекарственных форм с определенными временными интервалами. В случае введения с определенными временными интервалами соединение по данному изобретению можно вводить первым, с последующим введением другого лекарственного средства, или другое лекарственное средство можно вводить первым, с последующим введением соединения по данному изобретению, при условии, что указанные два соединения являются одновременно активными у пациента в течение по меньшей мере части времени в процессе совместной терапии. Соответствующие лекарственные средства можно вводить одним или разными путями и одним или разными способами.

Доза другого лекарственного средства может быть выбрана соответствующим образом, на основании дозы, которую используют клинически, или она может быть сниженной дозой, которая является эффективной при введении в комбинации с соединением по данному изобретению. Соотношение смешивания соединения по данному изобретению и другого лекарственного средства может быть выбрано соответствующим образом, в соответствии с возрастом и массой субъекта, которому их будут вводить, способом введения, временем введения, расстройством, подлежащим лечению, симптомом и их комбинацией. Например, другое лекарственное средство можно использовать в количестве от около 0,01 до около 100 частей по массе относительно 1 части по массе соединения по данному изобретению. Другое лекарственное средство может представлять собой комбинацию двух или более видов произвольных лекарственных средств в соответствующем соотношении. Другое лекарственное средство, которое дополняет и/или усиливает профилактическую и/или терапевтическую эффективность соединения по данному изобретению, включает не только те, которые уже описаны, но и те, которые будут разработаны в будущем, на основании вышеуказанного

механизма.

В некоторых вариантах реализации соединение по данному изобретению можно вводить совместно с нехимическими способами лечения рака. В некоторых вариантах реализации соединение по данному изобретению можно вводить совместно с лучевой терапией. В некоторых вариантах реализации соединение по данному изобретению можно вводить совместно с хирургической операцией, термоабляцией, терапией с применением фокусированного ультразвука, криотерапией или с любой их комбинацией.

Способы лечения

Острый миелоидный лейкоз представляет собой рак миелоидной линии кровяных клеток, характеризующийся быстрым ростом патологических белых кровяных клеток, которые скапливаются в костном мозге и препятствуют выработке нормальных кровяных клеток. AML является наиболее распространенной формой острого лейкоза, поражающей взрослых, и заболеваемость им увеличивается с возрастом. Хотя AML является относительно редким заболеванием, на его долю приходится примерно 1,2% случаев гибели от рака в США.

Симптомы AML обусловлены заменой нормального костного мозга на лейкозные клетки, что вызывает уменьшение содержания красных кровяных клеток, тромбоцитов и нормальных белых кровяных клеток. Установлены несколько факторов риска и хромосомных патологий, но конкретная причина не ясна. Как острый лейкоз, AML быстро прогрессирует и обычно приводит к летальному исходу в течение нескольких недель или нескольких месяцев при отсутствии лечения. AML отличается от хронического миелогенного лейкоза (CML), поскольку клеточная дифференцировка является другой. AML предполагает более высокое содержание недифференцированных и недифференцированных клеток, включая большее количество бластов (миелобластов, монобластов и мегакариобластов).

Диагностика AML обычно начинается с патологического результата полного анализа крови. Хотя избыток патологических белых кровяных клеток (лейкоцитоз) является распространенным результатом, и иногда наблюдают лейкозные бласты, AML также может проявляться в отдельном снижении содержания тромбоцитов, красных кровяных клеток или даже в низком содержании белых кровяных клеток (лейкопения). Хотя предварительный диагноз AML можно сделать на основании изучения мазка периферической крови при наличии циркулирующих лейкозных бластов, для однозначного диагноза обычно необходима соответствующая пункция и биопсия костного мозга.

Также можно проводить генетические исследования для поиска определенных мутаций в генах, таких как FLT-3, или в генах, которые регулируют экспрессию FLT-3, что может влиять на исход заболевания. Действительно, способность многих соединений, описанных в данном документе, ингибировать FLT-3 предположительно способствует их особой эффективности против AML, который, как известно, восприимчив к ингибированию FLT-3. У некоторых пациентов может развиваться устойчивость к

лечению ингибитором FLT-3 вследствие мутаций, возникающих в гене FLT-3. Такие мутации FLT-3 включают, но не ограничиваются этим, D835H, D835V, D835Y, K663Q, N841I, внутреннюю tandemную дупликацию (ITD), ITD и D835V, а также ITD и F691L. Однако соединения, описанные в данном документе, демонстрируют эффективность против AML с развившейся резистентностью к лечению ингибиторами FLT-3. Соответственно, в некоторых вариантах реализации описанные соединения эффективны при лечении AML, устойчивого к ингибитору FLT-3, такого как AML, который характеризуется клетками, имеющими одну или более из указанных мутаций.

Злокачественная клетка при AML представляет собой миелобласт. При нормальном гематопозе миелобласт представляет собой незрелый предшественник миелоидных белых кровяных клеток; нормальный миелобласт постепенно созревает до зрелой белой кровяной клетки. Однако при AML одиночный миелобласт накапливает генетические изменения, которые «замораживают» клетку в ее незрелом состоянии и препятствуют дифференцировке. Такая мутация в отдельности не вызывает лейкоз; однако если такая «остановка дифференцировки» комбинируется с другими мутациями, которые нарушают гены, контролирующие пролиферации, результатом является неконтролируемый рост незрелого клона клеток, что приводит к нозологической форме AML.

Миелодиспластические синдромы (MDS) представляют собой группу раковых заболеваний, при которых незрелые кровяные клетки в костном мозге не созревают и не становятся здоровыми кровяными клетками. Некоторые типы могут развиваться в острый миелоидный лейкоз. Проблемы с образованием кровяных клеток приводят к определенной комбинации низкого содержания красных кровяных клеток, низкого содержания тромбоцитов и низкого содержания белых кровяных клеток. Некоторые типы характеризуются повышенным содержанием незрелых кровяных клеток, называемых бластами, в костном мозге или крови. Типы MDS основаны на специфических изменениях в кровяных клетках и костном мозге.

MDS предположительно возникает в результате мутаций мультипотентных стволовых клеток костного мозга, но конкретные дефекты, отвечающие за указанные заболевания, остаются не до конца понятными. Дифференцировка кровяных клеток-предшественников нарушена, и наблюдают существенное увеличение степени апоптозной гибели клеток среди клеток костного мозга. Клональная экспансия патологических клеток приводит к выработке клеток, которые утратили способность к дифференцировке. Если общий процент миелобластов костного мозга увеличивается до определенного предела отсечения, такого как 20-30%, то говорят, что произошла трансформация в острый миелогенный лейкоз. Прогрессирование MDS в AML показывает, как в первоначально нормальной клетке может происходить серия мутаций, и как она может трансформировать ее в раковую клетку.

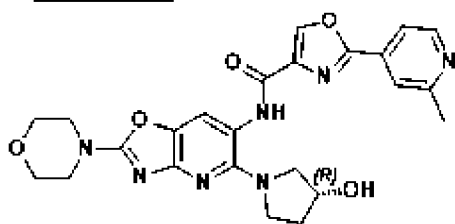
Известно, что IRAK-1 сверхэкспрессируется при AML и MDS, и показано, что ингибирование IRAK-1 вызывает апоптоз клеточных линий MDS. См., например, Rhyasen,

G. W., et al. Cancer Cell 2013 24:90-104; Rhyasen, G. W., et al. British J. Cancer 2014 cc. 1-6. Высокая активность описанных соединений, включая соединения, которые не являются эффективными ингибиторами IRAK-1, в отношении воздействия на клеточные линии AML, такие как MV4-11 и MOLM-13, свидетельствует о том, что IRAK-4 сам по себе является привлекательной и эффективной мишенью для AML и MDS.

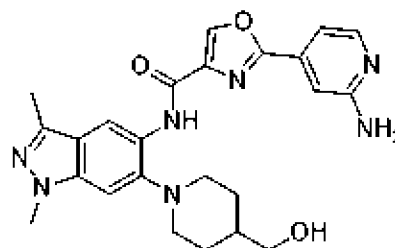
В данном документе описаны способы лечения или предупреждения острого миелоидного лейкоза. Предложенные способы могут быть равно применимы для лечения или предупреждения миелодиспластического синдрома. Точно так же, предложенные способы могут быть равно применимы для лечения или предупреждения множественной миеломы. В некоторых вариантах реализации данное изобретение относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, описанной в данном документе, для лечения или предупреждения AML и/или MDS. В некоторых вариантах реализации данное изобретение относится к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанной в данном документе, для получения лекарственного средства для лечения или предупреждения AML и/или MDS.

Соединения, пригодные для композиций и способов, описанных в данном документе, описаны в WO2015/104662, WO2015/104688 и WO2015/193846, полное содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки, и, в частности, для соединений, описанных в них как ингибиторы IRAK4.

Примеры



Соединение А



Соединение В

Пример 1: Ингибирование FLT-3 Соединением А

Ингибирование FLT-3 дикого типа указанными соединениями проверяли с использованием субстратного пептида EAIYAAPFAKKK. Flt3(h) (14-500, GenBank NM_004119) инкубировали с 8 mM MOPS, pH 7,0, 0,2 mM ЭДТК, 50 мкМ EAIYAAPFAKKK, 10 mM ацетата магния и [гамма-33P]-АТФ (определенная активность и концентрация, по необходимости). Реакцию инициировали добавлением смеси Mg/АТФ. После инкубации в течение 40 минут при комнатной температуре реакцию останавливали добавлением фосфорной кислоты до концентрации 0,5%. Затем 10 мкл реакционной смеси наносили на фильтрат Р30 и четыре раза промывали по 4 минуты в 0,425% фосфорной кислоте и один раз в метаноле, затем сушили и проводили сцинтилляционный подсчет.

Соединение А испытывали против Flt-3, используя стандартный анализ KinaseProfiler компании Eurofins, как показано выше. Соединение А также испытывали против IRAK1 и Flt-3 (D835Y), используя тот же протокол с субстратами основного

миелинового белка (MBP) и EAIYAAPFAKKK, соответственно. Протеинкиназы (за исключением ATM(h) и DNA-PK(h)) анализировали в радиометрическом формате, а липидкиназы, ATM(h), ATR/ATRIP(h) и DNA-PK(h), анализировали в формате HTRF®.

Соединение А получали в виде 50х исходного раствора исследуемого соединения, добавляли в аналитический планшет, затем добавляли реакционную смесь, содержащую фермент и субстрат. Реакцию инициировали добавлением смеси АТФ в выбранной концентрации. Перед добавлением АТФ не проводили предварительную инкубацию соединения со смесью фермента/субстрата. Рабочий раствор имел 50х конечную аналитическую концентрацию в 100% ДМСО.

Результаты выражали как сохраненную активность киназы, в процентах от контроля с ДМСО. Ее рассчитывали по следующей формуле:

Среднее количество в образце - среднее количество в холостой пробе

Среднее количество в контрольном образце

Для определения IC_{50} анализировали данные с помощью XLFit версии 5.3 (ID Business Solutions). Строили сигмоидальные дозозависимые (с переменным углом) кривые на основании среднего результата для каждой экспериментальной концентрации, используя анализ нелинейной регрессии. Если верхнее и/или нижнее значение кривой выпадало на >10% при 100 и 0, соответственно, то любой из указанных пределов можно ограничить на уровне 100 и 0, при условии, что удовлетворяется критерий QC на R2. В таблице 1 представлены данные IC_{50} ингибирования иллюстративной киназы Соединением А.

Таблица 1

Киназа	IC_{50} (нМ)
IRAK4	37
IRAK1	>10000
FLT3 (D835Y)	11
FLT3	82

Соединение А также испытывал против каждой из выбранных киназ, используя стандартные анализы KINOMEscan и KdELECT компании DiscoverX и в соответствии с релевантными стандартными рабочими процедурами. См., например, Nat. Biotechnol. 2011, 29(11):1046-51. KINOMEscan и KdELECT основаны на анализе конкурентного связывания, в котором количественно измеряют способность соединения конкурировать с иммобилизованным лигандом, направленным на активный сайт. Анализ проводили посредством объединения трех компонентов: киназа с ДНК-меткой; иммобилизованный лиганд; и экспериментальное соединение. Способность экспериментального соединения конкурировать с иммобилизованным лигандом измеряли с помощью количественной ПЦР ДНК-метки. Константы связывания (K_d) рассчитывали по стандартной дозозависимой кривой.

На Фиг. 1 представлена активность Соединения А в отношении IRAK1, IRAK4 и различных вариантов FLT-3, что свидетельствует о его эффективности в качестве двойного ингибитора IRAK/FLT-3. Можно ожидать, что структурно родственные соединения обладают такой двойной активностью в подобной степени.

Например, Соединение А демонстрирует исключительное связывание с FLT-3 с мутациями ITD и с мутациями в активирующей петле, такими как D835Y. Такие мутации встречаются у одной трети всех пациентов с AML, ранее не проходивших лечение. Известные ингибиторы мутированного FLT-3 в активирующей петле не являются столь же эффективными. См., например, Nguyen, B., et al., *Oncotarget* 2017 ss. 1-14; Nagoya, J. *Med. Sci.* 2015 77:7-17. Напротив, Соединение А связывает мутантный FLT-3 D835Y при 2,5 нМ, и мутантный FLT-3 ITD при 7,8 нМ.

Пример 2: In vitro анализ модели AML MV4-11

Люминесцентный анализ жизнеспособности клеток CellTiter Glo является высокочувствительным гомогенным анализом для определения количества жизнеспособных клеток в культуре на основании количественного измерения уровня АТФ в метаболически активных клетках. Добавление реагента CTG приводит к лизису клетки и созданию люминесцентного сигнала, пропорционального количеству присутствующего АТФ. Количество АТФ пропорционально количеству присутствующих клеток. Люминесценцию измеряют с помощью многоканального ридера, способного измерять люминесценцию. Увеличение или уменьшение количества клеток приводит к одновременному изменению уровня люминесценции, указывая на эффект экспериментального материала на клеточную пролиферацию.

Получение растворов/реагентов

Получение реагента CTG:

Буфер CellTiter-Glo оттаивали и уравнивали до комнатной температуры. Лиофилизированный субстрат CellTiter-Glo доводили до комнатной температуры. Реагент CTG получали смешиванием буфера CellTiter-Glo buffer (Promega, кат. № G7572) в бутылке янтарного цвета, содержащей субстрат CellTiter-Glo для восстановления лиофилизированной смеси фермента/субстрата. Буфер и лиофилизированный субстрат были поставлены в наборе.

Получение среды:

Добавляли 1% пенициллина-стрептомицина и 10% FBS в имеющуюся в продаже жидкую среду IMDM (среда Дульбекко в модификации Искова, Invitrogen, кат. № 12440046).

Получение 1X PBS (фосфатно-солевого буферного раствора):

Один пакетик порошка PBS (Sigma: кат. № P3813) растворяли в 1 л воды MilliQ. В качестве жидкого носителя использовали ДМСО для растворения экспериментального продукта.

Методика (определение IC₅₀)

1. Клетки MV4-11 подсчитывали и повторно суспендировали до плотности $0,1 \times 10^6$

клеток/мл в полной среде IMDM. Добавляли 95 мкл на лунку полученной клеточной суспензии в 96-луночный планшет (черный планшет с прозрачным дном), чтобы высеять $\sim 0,1 \times 10^5$ клеток на лунку. Планшеты инкубировали при 37 °C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂, в течение ~ 2 часов перед добавлением соединения.

2. Экспериментальные соединения растворяли в 100% ДМСО с получением 2/6/10/20 мМ исходного раствора. Получали 200X концентрацию от требуемых конечных концентраций в ДМСО. Затем разбавляли 10 мкл каждой концентрации (200X) в 90 мкл IMDM, не содержащей сыворотки, для получения промежуточной концентрации 20X в среде. Концентрация ДМСО на этой стадии составляла 10% (промежуточное разбавление). Затем добавляли 5 мкл каждого промежуточного разбавления в трех экземплярах к клеткам, предварительно посеянными на 96-луночный планшет. Конечная концентрация ДМСО в экспериментальных лунках составляла 0,5%. Клетки, обработанные 0,5% ДМСО, использовали в качестве положительного контроля. 100 мкл полной среды IMDM использовали в качестве холостой пробы среды для анализа данных. Во все угловые лунки аналитического планшета добавляли 200 мкл 1X PBS во избежание испарения среды в экспериментальных лунках. Затем планшеты инкубировали в течение 72 часов в инкубаторе с 5% CO₂ при 37 °C.

3. Для прекращения анализа в каждую лунку добавляли 50 мкл реагента CTG и инкубировали планшет при комнатной температуре в течение 15 минут на встряхивателе. Планшет считывали, используя люминесцентный режим на многоканальном ридере, способном измерять люминесценцию. Значения люминесценции наносили на график в зависимости от соответствующих концентраций экспериментального продукта, используя программу GraphPad Prism для расчета значения IC₅₀ для экспериментального продукта.

Процентное ингибирование рассчитывали следующим образом:

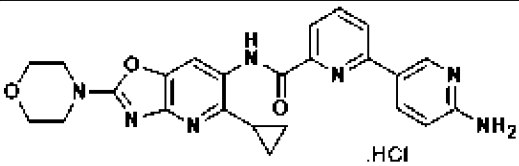
Процентное (%) ингибирование рассчитывали нормированием значений контроля с ДМСО к 0% ингибированию, используя формулу:

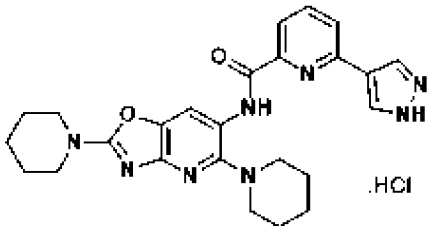
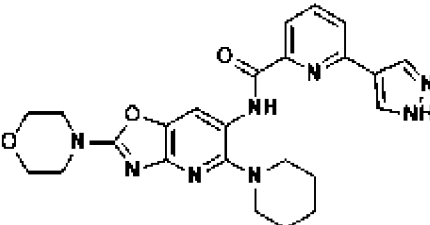
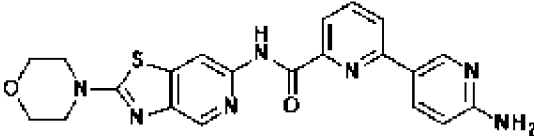
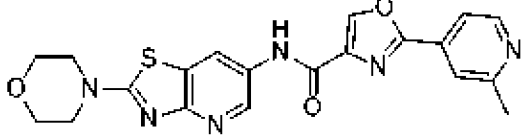
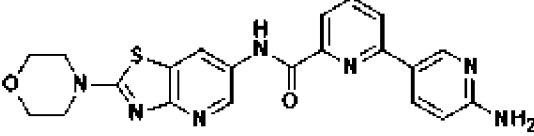
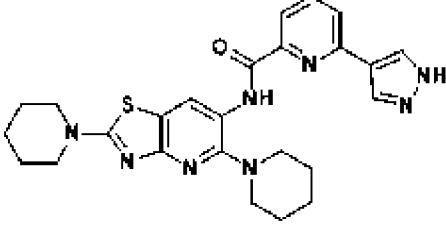
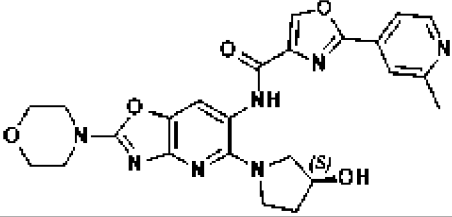
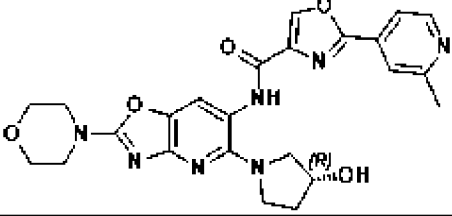
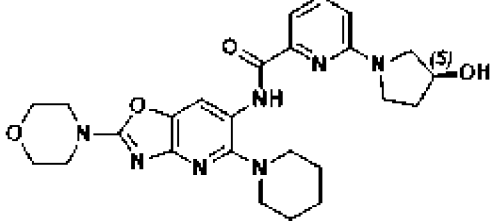
% Ингибирования = $100 - (L_{\text{экспериментального соединения}} - L_{\text{холостой пробы}}) / (L_{\text{положительного контроля}} - L_{\text{холостой пробы}}) \times 100$, где L представляет собой люминесценцию

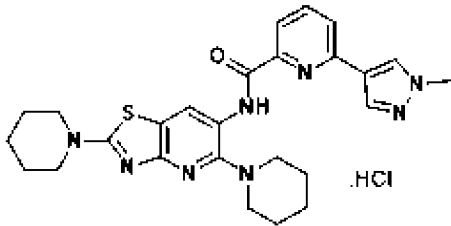
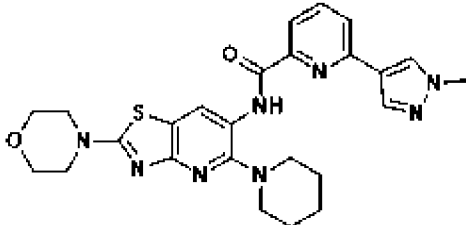
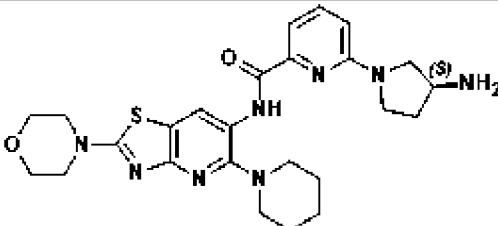
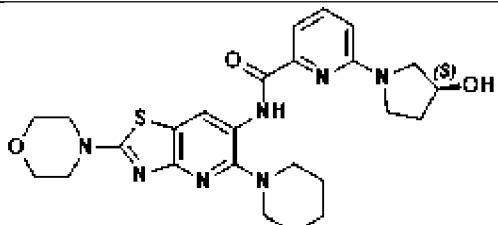
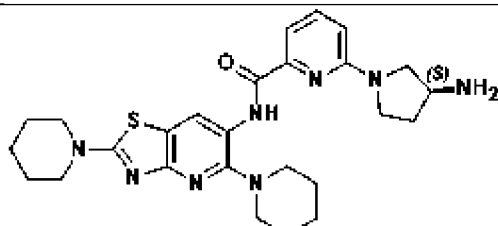
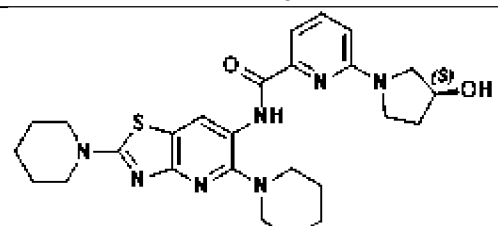
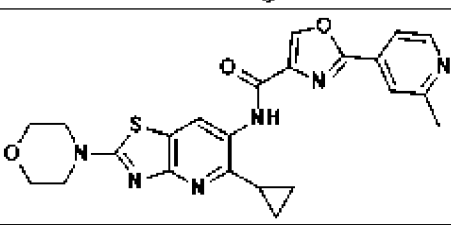
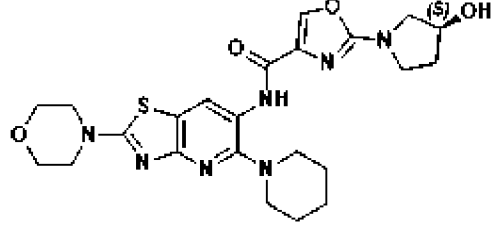
Экспериментальные лунки содержали клетки, экспериментальное соединение, среду IMDM и 0,5% ДМСО. Лунки положительного контроля содержали клетки, среду IMDM и 0,5% ДМСО. Лунки холостого контроля содержали только среду IMDM.

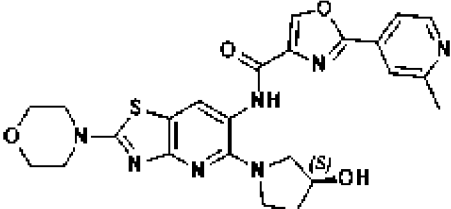
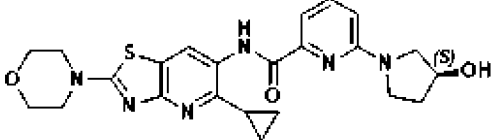
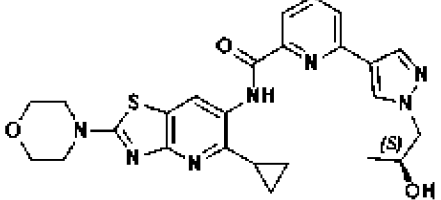
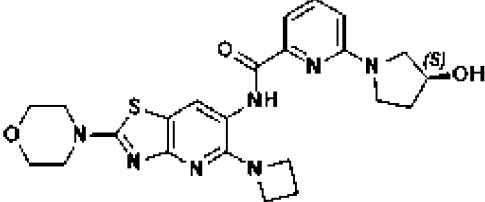
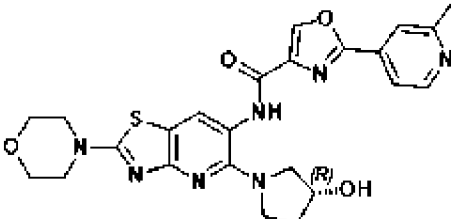
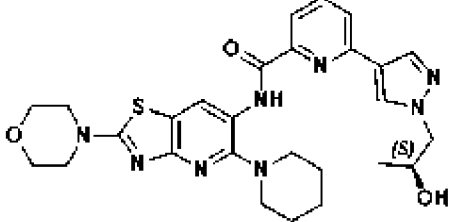
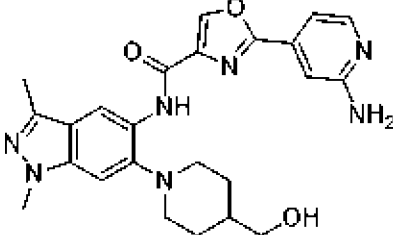
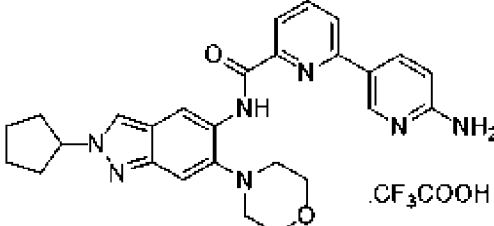
Значения IC₅₀ для следующих соединений в мкМ представлены в Таблице 2. А означает <0,05 мкМ, В означает от 0,05 до 0,5 мкМ, и С означает > 0,5 мкМ.

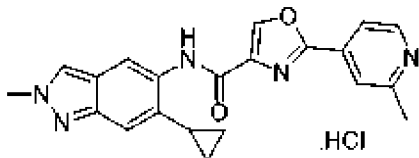
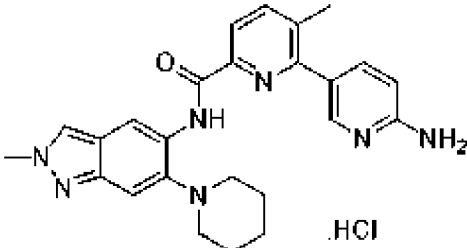
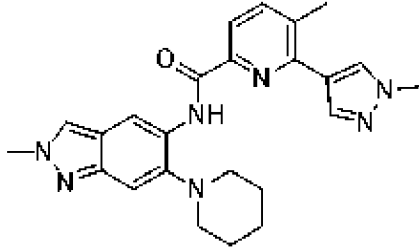
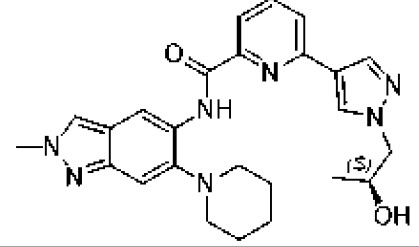
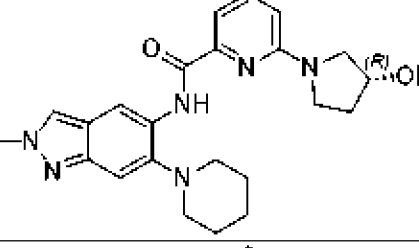
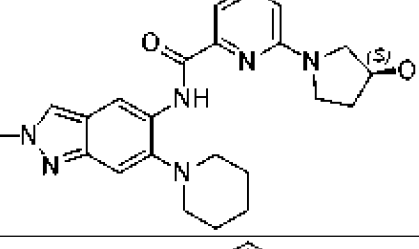
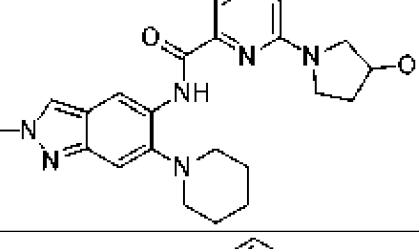
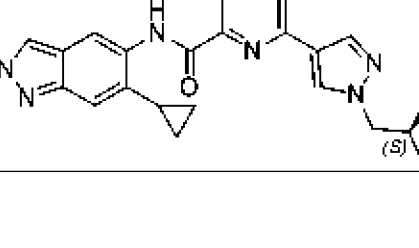
Таблица 2

Структура	MV4-11 IC ₅₀ в мкМ
	С

	A
	A
	B
	A
	C
	B
	A
	A
	C

 <chem>Cc1cn[nH]c1-c2ccc(cc2)NC(=O)Nc3nc4c(ncn4C5CCCCC5)sc6nnc(N7CCCCC7)c6</chem> .HCl	A
 <chem>Cc1cn[nH]c1-c2ccc(cc2)NC(=O)Nc3nc4c(ncn4C5CCCCC5)sc6nnc(N7CCCCC7)c6</chem>	A
 <chem>N[C@H]1CCCN1c2ccc(cc2)NC(=O)Nc3nc4c(ncn4C5CCCCC5)sc6nnc(N7CCCCC7)c6</chem>	C
 <chem>O[C@H]1CCCN1c2ccc(cc2)NC(=O)Nc3nc4c(ncn4C5CCCCC5)sc6nnc(N7CCCCC7)c6</chem>	C
 <chem>N[C@H]1CCCN1c2ccc(cc2)NC(=O)Nc3nc4c(ncn4C5CCCCC5)sc6nnc(N7CCCCC7)c6</chem>	C
 <chem>O[C@H]1CCCN1c2ccc(cc2)NC(=O)Nc3nc4c(ncn4C5CCCCC5)sc6nnc(N7CCCCC7)c6</chem>	C
 <chem>Cc1cn[nH]c1-c2ccc(cc2)NC(=O)Nc3nc4c(ncn4C5CCCCC5)sc6nnc(N7CCCCC7)c6</chem> .HCl	A
 <chem>O[C@H]1CCCN1c2ccc(cc2)NC(=O)Nc3nc4c(ncn4C5CCCCC5)sc6nnc(N7CCCCC7)c6</chem>	A

	A
	C
	A
	C
	A
	A
	A
	A

 HCl	A
 HCl	A
 HCl	A
 HCl	A
 HCl	C
 HCl	B
 HCl	B
 HCl	A

Пример 3: Ингибирование клеточной пролиферации в модели ксенотрансплантата MV4-11

Используя способ, описанные в примере 2, проверяли Соединения А и В для определения % ингибирования пролиферации клеток MV4-11. IC_{50} Соединения А составляла 0,031 мкМ (Фиг. 2А), а Соединения В составляла $6,1 \times 10^{-5}$ мкМ (Фиг. 2В).

Пример 4: Ингибирование роста опухоли *in vivo* в модели ксенотрансплантата AML MV4-11

Используя протокол модели ксенотрансплантата AML MV4-11, оценивали Соединение А в дозах 12,5, 25 и 50 мг/кг. В качестве контроля использовали ND-2158 при 100 мг/кг.

Противоопухолевую активность Соединения А оценивали у самцов бестимусных «голых» мышей. Клетки MV4-11 выращивали в среде Дульбекко в модификации Искова с добавлением 10% FBS и 1% пенициллина-стрептомицина. Для инициации опухолей вводили подкожную инъекцию 15×10^6 клеток MV4-11 в 200 мкл 1:1 HBSS и геля ECM в правый бок бестимусных «голых» мышей. Животных рандомизировали по объему опухоли. В течение 21 дня вводили пероральную дозу Соединения А один раз в сутки, а ND-2158 вводили один раз в сутки *i.p.* путем. Лечение начинали, когда средний объем опухоли достигал 333 мм³. Объем опухоли измеряли три раза в неделю, а массу тела контролировали ежедневно. Соединение А в дозе 12,5, 25 и 50 мг/кг, а также лечение с использованием 100 мг/кг ND-2158 хорошо переносились без каких-либо признаков и серьезных патологических изменений, связанных с лечением.

На Фиг. 3 показано усиление ингибирования роста опухоли с повышением доз Соединения А. Стаз роста опухоли был достигнут в дозе 12,5 мг/кг, а регрессию опухоли наблюдали для доз 25 и 50 мг/кг через 21 день лечения. Соединение А при лечении 12,5 мг/кг обеспечивало 92% ингибирование роста опухоли. Соединение А при лечении 25 мг/кг и 50 мг/кг обеспечивало частичную регрессию опухоли. Лечение с использованием 100 мг/кг ND-2158 обеспечивало 68% ингибирование роста опухоли. Как показано на Фиг. 4, не наблюдали никакого снижения массы тела.

Пример 5: Антипролиферативная активность в моделях ксенотрансплантата AML MV4-11 и MOLM-13

Такую же процедуру использовали для клеток MV4-11 и клеток MOLM-13. Каждая клеточная линия содержит ITD мутацию в киназе FLT-3.

Клетки выращивали до конfluence ~80%, разделяли пополам и выращивали в течение ночи. Клетки высевали с плотностью 5000 клеток на лунку в объеме 150 мкл в 96-луночном черном планшете, используя все лунки, кроме столбцов 1 и 12 и рядов А и Н. Их инкубировали в течение ночи в 10% сыворотке, а в лунки на периферии добавляли HBSS. В глубоком 96-луночном планшете добавляли 1000 мкл 10% FBS в лунки В2 и D2. В ряду В, кроме лунки В2, добавляли 750 мкл 10% FBS, 1% среды ДМСО на лунку. В лунку В2 добавляли 5 мкл 20 мкМ соединения. 250 мкл переносили из столбца 2 в столбец 3 и смешивали. Процесс повторяли до достижения разбавления в столбце G 1:4. В каждую

лунку клеточного планшета добавляли 15 мкл смеси соединения (объем 135 мкл). Использовали анализ CellTiter Glo, описанный в примере 2, для определения значения IC_{50} для Соединения А в каждой клеточной линии. Соединение А имело значение IC_{50} 0,07 мкМ в клеточной линии MV4-11 и 0,19 мкМ в клеточной линии MOLM-13.

Пример 6: In vivo эффективность Соединения А в моделях ксенотрансплантата опухоли MOLM-14 FLT3-ITD и MOLM-14 FLT3-ITD/KD (домен киназы) у мышей

Соединение А вводили перорально в дозе 100 мг/кг один раз в сутки бестимусным «голым» мышам с подкожными опухолями MOLM-14 FLT3-ITD, MOLM-14 FLT3-ITD/F691L или MOLM-14 FLT3-ITD/D835Y. Эффективность Соединения А сравнивали с мышами, которым вводили носитель. Как показано на Фиг. 5А, 5В и 5С, процентное ингибирование роста опухоли (% TGI) составляло 90, 73 и 98%, соответственно, через 12 или 14 дней введения доз.

Пример 7: Анализ жизнеспособности клеток

Исходная клеточная линия MOLM-14 содержала мутацию FLT3-ITD. Производные клеточные линии MOLM-14, устойчивые к квизартинибу, MOLM-14 FLT3-ITD/D835Y и MOLM-14 FLT3-ITD/F691L, содержали двойную мутацию FLT3 (исходную мутацию ITD и вторичную мутацию в домене киназы).

Все клеточные линии выращивали в среде RPMI 1640+GlutaMAX с добавлением 1X пенициллина-стрептавидина и 10% FBS (здесь и далее называемой «средой»). Клетки выращивали на матрасах для выращивания тканей площадью 75 см² или 225 см² в увлажненном инкубаторе для выращивания тканей при 37 °C с 5% CO₂. Плотность клеток поддерживали на уровне 0,5-2,0×10⁶ клеток/мл.

Посев и введение доз

За два дня до введения соединения клетки гранулировали и повторно суспендировали в свежей среде. В день введения дозы клетки подсчитывали и окрашивали трипановым синим для определения жизнеспособности клеток. 5000 жизнеспособных клеток переносили в объеме 90 мкл или 135 мкл на лунку во все лунки 96-луночного планшета для выращивания тканевых культур и возвращали в инкубатор для выращивания тканей. В целом, на планшет добавляли два ряда каждой клеточной линии, подлежащей анализу (т.е. максимум 3 клеточные линии на планшет). Нижний предел жизнеспособности клеток для использования в данном анализе составлял 80%; большинство клеточных линий демонстрировали жизнеспособность > 90%.

Исходные растворы соединения, полученные в 100% ДМСО, извлекали из морозильной камеры при -80 °C и оттаивали при комнатной температуре перед применением. Неиспользованное соединение отбрасывали. Получали серийные разбавления соединения в 96-луночном планшете. 40 мкл исходного раствора соединения переносили в лунку В2. В лунки В3 - В11 добавляли 30 мкл ДМСО. 10 мкл из лунки В2 переносили в лунку В3, перемешивали в пипетке 6 раз с получением разбавления 1 к 4. Можно использовать альтернативные объемы или разбавления. Меняя наконечники

пипетки между стадиями разбавления, продолжали серийное разбавление до лунки B10. Лунка B11 представляет собой контрольный образец, обработанный ДМСО.

198 мкл среды переносили в каждую лунку рядов В-G и столбцы 2-11 нового 96-луночного планшета. 2 мкл из планшета с серийным разбавлением Соединения А в ДМСО переносили в соответствующие лунки каждого ряда, содержащие 198 мкл среды, и перемешивали в пипетке 6 раз с получением планшета с серийными дозами 10X разбавлений Соединения А.

Из планшета с серийными дозами 10X разбавлениями Соединения А добавляли 10 мкл или 15 мкл разбавленных соединений в 96-луночный планшет для выращивания тканей, содержащий 90 мкл или 135 мкл клеток, соответственно. Затем планшеты быстро смешивали на смесителе для планшетов при скорости 150 об./мин. в течение двух минут. Планшеты возвращали в инкубатор для выращивания тканей и инкубировали при 37 °C в течение 72 часов. Конечная концентрация ДМСО, добавленного к клеткам, составляла 0,1%.

Каждую клеточную линию испытывали дважды на одном планшете и повторяли по меньшей мере 3 раза в разные дни.

Жизнеспособность

После 72 часов инкубации оценивали жизнеспособность клеток, используя люминесцентный анализ жизнеспособности клеток CellTiter-Glo (2.0) по инструкциям поставщика. После добавления реагента CellTiter-Glo (1:1 по объему) планшеты накрывали прозрачными крышками для планшетов, затем смешивали на встряхивателе для планшетов при 150 об./мин. в темноте в течение 10 минут при комнатной температуре. Значения люминесценции измеряли на приборе TopCount384.

Расчет EC₅₀

Процентное ингибирование образцов, обработанных соединением, определяли относительно контрольных образцов клеток, обработанных ДМСО. Значения процентного ингибирования использовали для расчета значений EC₅₀ с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 7. В тех анализах, где для определения значения EC₅₀ нельзя было использовать посторенние кривой, в качестве значения EC₅₀ использовали концентрацию, вызывающую 50% ингибирование по линейной экстраполяции. Определяли средние значения EC₅₀ на основании по меньшей мере 3 независимых анализов жизнеспособности, проведенных в разные дни.

MOLM-14 EC₅₀=58 нМ

MOLM-14 FLT3-ITD/D835Y, EC₅₀=108 нМ

MOLM-14 FLT3-ITD/F691L, EC₅₀=2488 нМ

Включение посредством ссылки

Все публикации и патенты, упомянутые в данном документе, включены посредством ссылки в полном объеме, как если бы каждая отдельная публикация или патент были бы специально и отдельно указаны как включенные посредством ссылки. В случае противоречий следует руководствоваться данным описанием, включая любые

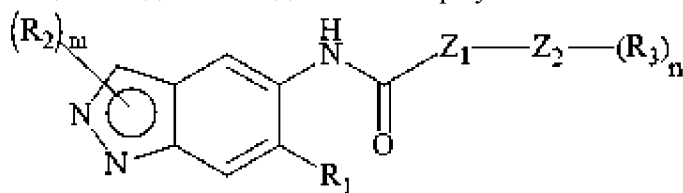
определения, приведенные в данном документе.

Эквиваленты

Несмотря на то, что были рассмотрены конкретные варианты реализации данного изобретения, представленное выше описание является иллюстративным, а не ограничивающим. При рассмотрении данного описания и следующей формулы изобретения специалистам в данной области техники станут понятны многочисленные вариации данного изобретения. Полный объем данного изобретения следует определять со ссылкой на формулу изобретения вместе с полным объемом ее эквивалентов и изложенное описание вместе с такими вариациями.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или предупреждения острого миелоидного лейкоза у субъекта, включающий введение соединения Формулы I:



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли;

где

Z_1 представляет собой необязательно замещенный гетероарил;

Z_2 представляет собой необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный гетероарил или прямую связь;

R_1 представляет собой алкил, циано, $-NR_aR_b$ или необязательно замещенные группы, выбранные из циклоалкила, арила или гетероциклила; причем указанный заместитель в каждом случае независимо представляет собой алкил, алкокси, галоген, гидроксил, гидроксильный алкил, amino, аминоалкил, нитро, циано, галогеналкил, галогеналкокси, $-OCO-CH_2-O$ -алкил, $-OP(O)(O-алкил)_2$ или $-CH_2-OP(O)(O-алкил)_2$;

R_2 в каждом случае независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из алкила или циклоалкила; причем указанный заместитель в каждом случае независимо представляет собой галоген, алкокси, гидроксильный, гидроксильный алкил, галогеналкил или галогеналкокси;

R_3 в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, алкил, галогеналкил, галогеналкокси, алкокси, $-NR_aR_b$, гидроксильный или гидроксильный алкил;

R_a представляет собой водород или алкил;

R_b представляет собой водород, алкил, ацил, гидроксильный алкил, $-SO_2$ -алкил или необязательно замещенный циклоалкил;

«m» и «n» независимо равны 1 или 2.

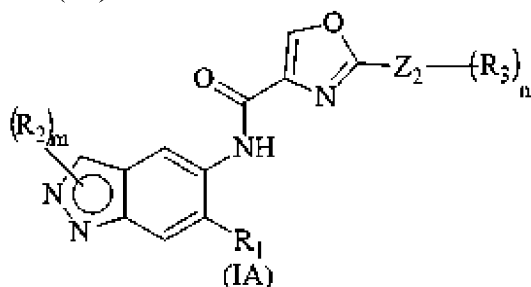
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что Z_1 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил.

3. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что Z_1 представляет собой необязательно замещенный гетероарил, где необязательный заместитель представляет собой алкил.

4. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что Z_1 представляет собой тетразолил, тиенил, триазолил, пирролил, пиридил, пиранил, пиазанил, пиридазинил, пиримидил, имидазолил, оксадиазолил, тиadiaзолил, тиadiaзолил, изотиазолил, оксазолил, фуранил и пиазолил.

5. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что Z_1 выбран из пиридила и оксазолила.

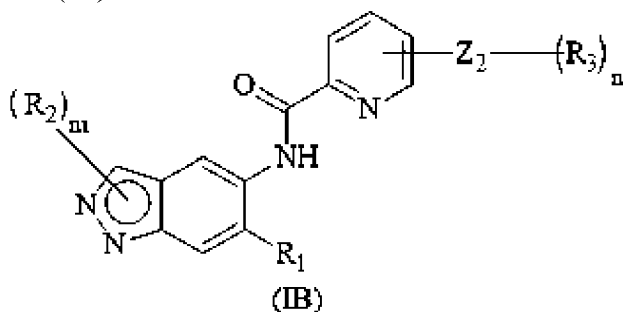
6. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное соединение представлено формулой (IA)



или его фармацевтически приемлемой солью;

где Z_2 , R_1 , R_2 , R_3 , «m» и «n» являются такими же, как определено в п. 1.

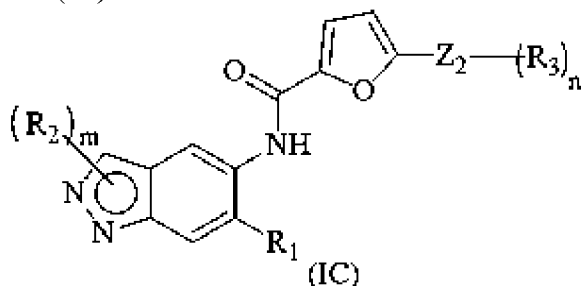
7. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное соединение представлено формулой (IB)



или его фармацевтически приемлемой солью;

где Z_2 , R_1 , R_2 , R_3 , «m» и «n» являются такими же, как определено в п. 1.

8. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное соединение представлено формулой (IC)



или его фармацевтически приемлемой солью;

где Z_2 , R_1 , R_2 , R_3 , «m» и «n» являются такими же, как определено в п. 1.

9. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что Z_2 представляет собой 5- или 6-членный гетероциклоалкил или 5- или 6-членный гетероарил.

10. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что Z_2 представляет собой гетероциклоалкил или прямую связь.

11. Способ по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что Z_2 представляет собой азетидинил, оксетанил, имидазолидинил, пирролидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, пиразолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,4-диоксанил, тетразолил, тиенил, триазолил, пирролил,

пиридил, пиранил, пиразинил, пиридазинил, пиримидил, пиперазинил, имидазолил, оксадиазолил, тиadiaзолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, фуранил и пиразолил.

12. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что Z_2 представляет собой пиридил, пиразолил, пирролидинил или прямую связь.

13. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что Z_2 представляет собой прямую связь.

14. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что m равен 1, и n равен 1 или 2.

15. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что каждый m и n равен 1.

16. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что R_1 выбран из циано, циклоалкила, галогена, $-NR_aR_b$, арила и гетероциклила.

17. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что R_1 выбран из циано, циклоалкила, арила и гетероциклила.

18. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что R_1 выбран из циклопропила, циклогексила, пиперидинила и морфолинила.

19. Способ по любому из пп. 1-17, отличающийся тем, что R_1 представляет собой необязательно замещенный гетероциклил; где указанный заместитель представляет собой галоген, гидроксил, гидроксиалкил или amino.

20. Способ по любому из пп. 1-17, отличающийся тем, что R_1 представляет собой необязательно замещенный азетидинил, пиперидинил, морфолинил, пирролидинил или азепанил.

21. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что R_1 представляет собой необязательно замещенный пиперидинил или морфолинил.

22. Способ по любому из пп. 1-17, отличающийся тем, что R_1 представляет собой необязательно замещенный фенил; где указанный заместитель представляет собой галоген.

23. Способ по любому из пп. 1-17, отличающийся тем, что R_1 представляет собой циано или циклоалкил.

24. Способ по любому из пп. 1-18, отличающийся тем, что R_1 представляет собой циклопропил или циклогексил.

25. Способ по любому из пп. 1-16, отличающийся тем, что R_1 представляет собой $-NR_aR_b$; R_a представляет собой водород; R_b представляет собой необязательно замещенный циклоалкил; где указанный заместитель представляет собой гидроксил.

26. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что R_2 представляет собой необязательно замещенный алкил, и указанный заместитель представляет собой алкокси.

27. Способ по любому из пп. 1-25, отличающийся тем, что R_2 представляет собой циклопропил или цикlopентил.

28. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что R_3

представляет собой водород, галоген, алкил, алкокси, $-NR_aR_b$, гидроксил или гидроксильный алкил; и R_a и R_b являются такими, как определено в п. 1.

29. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что R_3 выбран из водорода, галогена, алкила, алкокси и гидроксила.

30. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что R_3 выбран из водорода, алкила и $-NR_aR_b$.

31. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что R_3 представляет собой H.

32. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение формулы (I) выбрано из:

N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамида;
N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(1-метил-6-(пиперидин-1-ил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2-циклопентил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-циано-2-циклопентил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2-циклопентил-6-циклопропил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2-циклопентил-6-циклопропил-2H-индазол-5-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамида;
N-(2-циклопентил-6-морфолино-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
6'-амино-N-(2-циклопентил-6-морфолино-2H-индазол-5-ил)-[2,3'-бипиперидин]-6-карбоксамид 2,2,2-трифторацетата;
N-(6-(3-фторфенил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-циклогексил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
6'-фтор-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-[2,3'-бипиперидин]-6-карбоксамида гидрохлорида;
N-(6-циклогексил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамида гидрохлорида;
2'-фтор-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-[2,3'-бипиперидин]-6-

карбоксамида;
2-(2-хлорпиридин-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(6-циклопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(1-циклопентил-6-циклопропил-1H-индазол-5-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиколинамида;
N-(2-циклопентил-6-циклопропил-2H-индазол-5-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиколинамида;
6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамида;
N-(2-циклопентил-6-циклопропил-2H-индазол-5-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(6-метоксипиридин-3-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-2-(3-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
6-бром-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамида;
6-хлор-5-метил-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамид
N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-2-(6-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2-циклопентил-6-циклопропил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2-циклопентил-6-циклопропил-2H-индазол-5-ил)-2-(3-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2-циклопентил-6-циклопропил-2H-индазол-5-ил)-2-(6-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида;
6'-амино-3-метил-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид гидрохлорида;
5-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамида;
N-(1-циклопропил-6-(пиперидин-1-ил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорида;
2-(2-гидроксипиридин-3-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-

ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамид 2,2,2-трифторацетата;
(S)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамида;
N-(1,6-дициклопропил-1H-индазол-5-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(1,6-дициклопропил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорида;
(S)-N-(6-циклопропил-1-метил-1H-индазол-5-ил)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пиколинамида;
(R)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамида;
(S)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамида;
6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамида;
(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(6-циклопропил-1-метил-1H-индазол-5-ил)пиколинамида;
(R)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамида;
(R)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамида;
(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-циклопропил-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(6-циклопропил-1-метил-1H-индазол-5-ил)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)пиколинамида;
(S)-N-(6-циклопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)пиколинамида;
(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(6-циклопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиколинамида;
(S)-N-(6-циклопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-(3-гидроксипирролидин-1-

ил)пиколинамида;
(S)-N-(6-циклопропил-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(6-циклопропил-1-метил-1H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(6-циклопропил-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(6-циклопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(6-циклопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамида;
6-((2-гидроксипропил)амино)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамида;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(азетидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(азетидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(1-метил-6-(пирролидин-1-ил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2-метил-6-(пирролидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(R)-N-(6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-5-(2-метилпиридин-4-

ил)фуран-2-карбоксамида;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
N-(6-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(R)-N-(6-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
N-(6-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
N-(6-(азепан-1-ил)-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(азепан-1-ил)-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2,3-диметил-6-(пиперидин-1-ил)-2Н-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(1,3-диметил-6-(пиперидин-1-ил)-1Н-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-(2-метоксиэтил)-2Н-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(4-фторпиперидин-1-ил)-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1,3-диметил-1Н-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2,3-диметил-2Н-индазол-5-ил)-2-(2-

метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-ацетамидопиридин-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-ацетамидопиридин-4-ил)-N-(6-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорида;
N-(6-(4-фторпиперидин-1-ил)-1,3-диметил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)амино)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(6-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорида;
N-(6-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорида;
(S)-N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)пиколинамида;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорида;
N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)пиколинамида;
N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-ацетамидопиридин-4-ил)-N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорида;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-метил-2H-

индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(6-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
2-(2-метоксипиридин-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(6-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
(R)-2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
1-(1,3-диметил-5-(2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамидо)-1H-индазол-6-ил)пиперидин-4-ил 2-метоксиацетата;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(6-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(6-(4-аминопиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-3-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1,3-диметил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1,3-диметил-1H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-гидроксипиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-3-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(1-(2-гидоксиэтил)-6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-

метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(4-аминопиперидин-1-ил)-2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
2-(2-(диметиламино)пиридин-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-(метиламино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-2-(2-(метиламино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-(метилсульфонамидо) пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-(диметиламино) пиридин-4-ил)-N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(4-(аминаметил)пиперидин-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-(6-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида;
диэтил-(1-(1-метил-5-(2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамидо)-1H-индазол-6-ил)пиперидин-4-ил)фосфата; и
диэтил-((1-(2-метил-5-(2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамидо)-2H-индазол-6-ил) пиперидин-4-ил)метил)фосфата;

или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

33. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное соединение выбрано из:

N-(2-циклопентил-6-морфолино-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;

(R)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамида;

N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2,3-диметил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида; и

N-(2-циклопентил-6-циклопропил-2H-индазол-5-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиколинамида,

или его фармацевтически приемлемой соли.

34. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное соединение выбрано из:

N-(6-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;

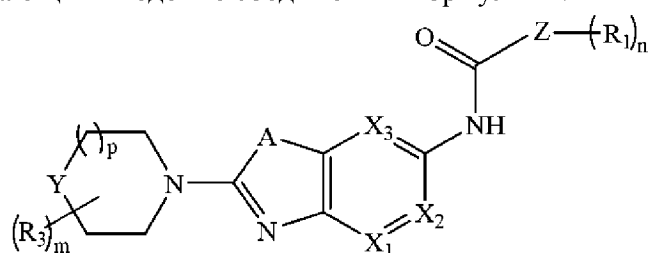
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1,3-диметил-1H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида;

N-(6-(4-(аминометил)пиперидин-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида; и

(S)-N-(6-циклопропил-1-метил-1H-индазол-5-ил)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пиколинамида,

или его фармацевтически приемлемой соли.

35. Способ лечения или предупреждения острого миелоидного лейкоза у субъекта, включающий введение соединения Формулы II:



(II)

или его фармацевтически приемлемой соли;

где

X₁ и X₃ независимо представляют собой CH или N; X₂ представляет собой CR₂ или N; при условии, что один и не более одного из X₁, X₂ или X₃ представляет собой N;

A представляет собой O или S;

Y представляет собой -CH₂- или O;

Z представляет собой арил или гетероцикл;

R₁ в каждом случае независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный гетероцикл; причем указанный заместитель представляет собой алкил, алкокси, аминоалкил, галоген, гидроксил, гидроксипиримидин или -NR_aR_b;

R₂ представляет собой водород, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл или -NR_aR_b; причем указанный заместитель представляет собой алкил, амино, галоген или гидроксил;

R₃ в каждом случае представляет собой алкил или гидроксил;

R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил, ацил или гетероцикл;

«m» и «n» независимо равны 0, 1 или 2;

«p» равен 0 или 1.

36. Способ по п. 35, отличающийся тем, что

A представляет собой O или S;

Y представляет собой -CH₂- или O;

Z представляет собой арил или гетероцикл;

R_1 в каждом случае независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный гетероциклил, где указанный заместитель представляет собой алкил, аминоалкил, галоген или $-NR_aR_b$; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или гетероциклил;

R_2 представляет собой водород, циклоалкил, гетероциклил или $-NR_aR_b$;

«m» равен 0; и

«n» равен 1.

37. Способ по п. 35, отличающийся тем, что

A представляет собой O или S;

Y представляет собой $-CH_2-$ или O;

Z представляет собой арил или гетероциклил;

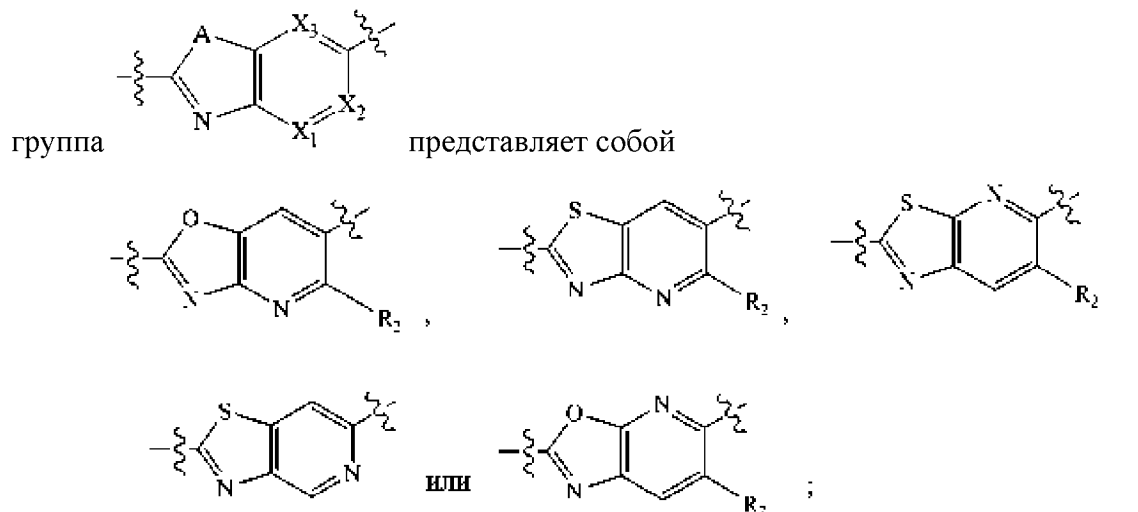
R_1 в каждом случае независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный гетероциклил; где указанный заместитель представляет собой алкил, алкокси, аминоалкил, галоген, гидроксил или $-NR_aR_b$; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или гетероциклил;

R_2 представляет собой водород, циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклил или $-NR_aR_b$, где указанный заместитель выбран из amino, галогена или гидроксила;

«m» и «n» независимо равны 0, 1 или 2; и

«p» равен 0 или 1.

38. Способ по п. 35 или фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что



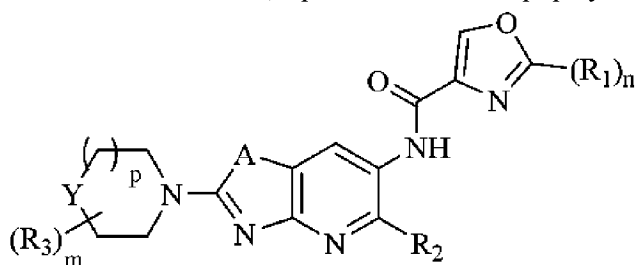
где R_2 является таким, как определено в п. 35.

39. Способ по любому из пп. 35-38, отличающийся тем, что Z представляет собой арил или 5 или 6-членный гетероциклил.

40. Способ по любому из пп. 35-38, отличающийся тем, что Z представляет собой необязательно замещенный гетероциклил, выбранный из фенила, фуранила, тиенила, пирролила, пиразолила, имидазолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, 1H-тетразолила, оксадиазолила, триазолила, пиридила, пиримидинила, пиазинила,

пиридазинила, азетидинила, оксетанила, имидазолидинила, пирролидинила, оксазолидинила, тиазолидинила, пиразолидинила, тетрагидрофуридила, пиперидилина, пиперазинила, тетрагидропиридила, морфолина, тиоморфолина, 1,4-диоксанила, диоксидотиоморфолина, оксапиперазинила, оксапиперидинила, тетрагидрофурила, тетрагидропиридила, тетрагидротиофенила, дигидропиридила и азабицикло[3.2.1]октанила; каждый из которых необязательно замещен алкилом, алкокси, галогеном, гидроксилом, гидроксиалкилом или $-NR_aR_b$; и R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или ацил.

41. Способ по п. 35, представленный формулой (IIA):



(IIA)

или его фармацевтически приемлемой солью;

где A, Y, R_1 , R_2 , R_3 , «m», «p» и «n» являются такими же, как определено в п. 35.

42. Способ по п. 41, отличающийся тем, что

A представляет собой O или S;

Y представляет собой $-CH_2-$ или O;

R_1 в каждом случае независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный гетероциклил, где указанный заместитель представляет собой алкил, аминоалкил, галоген или $-NR_aR_b$; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или гетероциклил;

R_2 представляет собой водород, циклоалкил, гетероциклил или $-NR_aR_b$;

«m» равен 0; и

«n» равен 1.

43. Способ по п. 41, отличающийся тем, что

A представляет собой O или S;

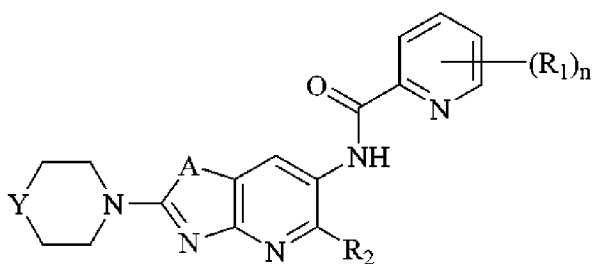
Y представляет собой $-CH_2-$ или O;

R_1 в каждом случае независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный гетероциклил; где указанный заместитель представляет собой алкил, алкокси, аминоалкил, галоген, гидроксил или $-NR_aR_b$; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или гетероциклил;

R_2 представляет собой водород, циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклил или $-NR_aR_b$, где указанный заместитель выбран из амино, галогена или гидроксила; и

«m» и «n» независимо равны 0, 1 или 2.

44. Способ по п. 35, представленный формулой (IIB):



(IIВ)

или его фармацевтически приемлемой солью;

где A, Y, R_1 , R_2 и «n» являются такими же, как определено в п. 35.

45. Способ по п. 44, отличающийся тем, что

A представляет собой O или S;

Y представляет собой $-CH_2-$ или O;

R_1 в каждом случае независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный гетероцикл, где указанный заместитель представляет собой алкил, аминоалкил, галоген или $-NR_aR_b$; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или гетероцикл;

 R_2 представляет собой водород, циклоалкил, гетероцикл или $-NR_aR_b$; и

«n» равен 1.

46. Способ по п. 44, отличающийся тем, что

A представляет собой O или S;

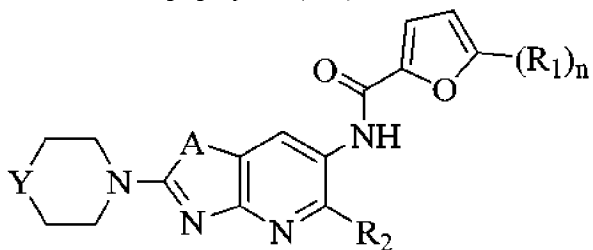
Y представляет собой $-CH_2-$ или O;

R_1 в каждом случае независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный гетероцикл; где указанный заместитель представляет собой алкил, алкокси, аминоалкил, галоген, гидроксил или $-NR_aR_b$; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или гетероцикл;

R_2 представляет собой водород, циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл или $-NR_aR_b$, где указанный заместитель выбран из amino, галогена или гидроксила; и

«m» и «n» независимо равны 0, 1 или 2.

47. Способ по п. 35, отличающийся тем, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IIС)



(IIС)

или его фармацевтически приемлемую соль;

где A, Y, R_1 , R_2 и «n» являются такими же, как определено в п. 1.

48. Способ по любому из пп. 35-47, отличающийся тем, что R_1 представляет собой необязательно замещенный гетероциклил; где указанный заместитель представляет собой алкил, алкокси, аминоалкил, галоген, гидроксил, гидроксипалкил или $-NR_aR_b$; и R_a и R_b независимо представляют собой водород или ацил.

49. Способ по любому из пп. 36-47, отличающийся тем, что R_1 представляет собой необязательно замещенный гетероциклил; где указанный заместитель представляет собой алкил, аминалкил, галоген или $-NR_aR_b$; и R_a и R_b независимо представляют собой водород или ацил.

50. Способ по любому из пп. 35-47, отличающийся тем, что R_1 представляет собой необязательно замещенный гетероциклил; и указанный заместитель представляет собой алкил, аминалкил, галоген или $-NR_aR_b$; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или гетероциклил.

51. Способ по любому из пп. 35-47, отличающийся тем, что R_1 представляет собой необязательно замещенный гетероциклил; и указанный заместитель представляет собой алкил, алкокси, аминалкил, галоген, гидроксил или $-NR_aR_b$; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или гетероциклил.

52. Способ по любому из пп. 48-51, отличающийся тем, что R_1 представляет собой пиридил, пиразолил, пирролидинил или пиперидинил.

53. Способ по любому из пп. 48-51, отличающийся тем, что R_1 представляет собой необязательно замещенный пиразолил, где указанный заместитель представляет собой алкил, гидроксил или $-NR_aR_b$.

54. Способ по любому из пп. 35-47, отличающийся тем, что R_1 представляет собой галоген.

55. Способ по любому из пп. 35-54, отличающийся тем, что R_2 представляет собой водород, циклоалкил, гетероциклил или $-NR_aR_b$.

56. Способ по любому из пп. 35-54, отличающийся тем, что R_2 представляет собой водород, циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклил или $-NR_aR_b$, где указанный заместитель выбран из амина, галогена или гидроксила.

57. Способ по любому из пп. 35-54, отличающийся тем, что R_2 представляет собой необязательно замещенный гетероциклил, выбранный из пиперидинила, пирролидинила, морфолина, пиперазина, азетидинила, пиразолила, фуранила или азабицикло[3.2.1]октанила; где указанный заместитель представляет собой гидроксил, галоген, алкил или амина.

58. Способ по любому из пп. 35-54, отличающийся тем, что R_2 представляет собой пиперидинил, пирролидинил, морфолинил или пиперазинил.

59. Способ по любому из пп. 35-54, отличающийся тем, что R_2 представляет собой водород.

60. Способ по любому из пп. 35-54, отличающийся тем, что R_2 представляет собой циклоалкил.

61. Способ по п. 60, отличающийся тем, что R_2 представляет собой циклопропил.

62. Способ по п. 35-61, отличающийся тем, что R₃ представляет собой алкил.

63. Способ по любому из пп. 35-62, отличающийся тем, что m равен 0, и p равен 1.

64. Способ по любому из пп. 35-62, отличающийся тем, что m равен 0 или 2, и p равен 0 или 1.

65. Способ по п. 35, отличающийся тем, что соединение формулы (II) выбрано из:

6'-амино-N-(2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида;
6'-амино-N-(5-циклопропил-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида гидрохлорида;
N-(5-циклопропил-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамида гидрохлоридаа;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамида;
2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
6-хлор-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамида;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиколинамида;
2-(2-хлорпиридин-4-ил)-N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пирролидин-3-иламино)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
6'-амино-N-(2-морфолинооксазоло[5,4-b]пиридин-5-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида;
6'-амино-N-(2-морфолинотиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида;
6'-амино-N-(2-морфолинотиазоло[5,4-b]пиридин-5-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида;

2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
6'-амино-N-(2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида;
N-(2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамида;
3-(4-(аминометил)пиперидин-1-ил)-5-фтор-N-(2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)бензамида;
2-(4-(аминометил)пиперидин-1-ил)-5-фтор-N-(2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)бензамида;
2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамида;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамида;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2,5-диморфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-гидроксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-гидроксипиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-гидроксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-метоксипиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;

2-(2-метилпиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(3-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(3-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(6-метилпиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамида;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(5-(3-аминопирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(R)-N-(5-(3-аминопирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(R)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамида;
(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамида;
(S)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(5-циклопропил-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(5-циклопропил-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(5-(пиперидин-1-ил)-2-(пирролидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(2-(2,6-диметилморфолино)-5-(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиколинамида гидрохлорида;
6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамида;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(2-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-метилпиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-гидроксипиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(6-метоксипиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-метоксипиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(5-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(6-метилпиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(3-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамида;

(S)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамида;
(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамида;
(S)-N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пиколинамида;
(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(5-(3-аминопирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пиколинамида;
(S)-N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)пиколинамида;
(S)-N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(R)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-

ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(5-(азетидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пиколинамида;
N-(5-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)тиофен-2-карбоксамида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(R)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
N-(5-(азетидин-1-ил)-2-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-(пиперидин-1-ил)-5-(пирролидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пирролидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
5-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)фуран-2-карбоксамида;
N-(5-(азепан-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(5-(азетидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(R)-N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(R)-N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-

5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
(S)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид
N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(3-фторфенил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
N-(5-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(R)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)тиофен-2-карбоксамида;
N-(5-(азетидин-1-ил)-2-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-(пиперидин-1-ил)-5-(пирролидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
5-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)фуран-2-карбоксамида;
N-(5-(азетидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-

метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пирролидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
(R)-N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
N-(5-(фуран-3-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(5-(3-аминопиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(1H-пиразол-4-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(6-фторпиридин-3-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-ацетамидопиридин-4-ил)-N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-ацетамидопиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
5-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-

морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)фуран-3-карбоксамида гидрохлорида;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(5-(2-фторпиридин-4-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-(3-гидроксипиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(4-аминопиперидин-1-ил)-2-(3-гидроксипиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида; и
N-(5-(2-гидроксипиридин-4-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;

или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

66. Способ по п. 35, отличающийся тем, что соединение формулы (II) выбрано из:

6'-амино-N-(2-морфолинооксазоло[5,4-b]пиридин-5-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида;

N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамид гидрохлорида; и

(R)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;

или его фармацевтически приемлемой соли.

67. Способ по п. 35, отличающийся тем, что соединение формулы (II) выбрано из:

N-(5-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

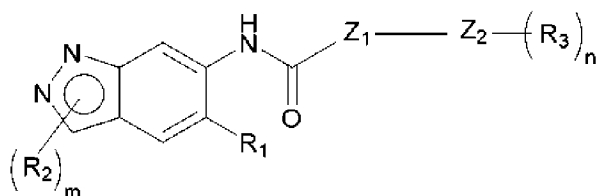
N-(5-(азепан-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;

(R)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида; и

N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамида,

или его фармацевтически приемлемой соли.

68. Способ лечения или предупреждения острого миелоидного лейкоза у субъекта, включающий введение соединения Формулы (III):



(III)

или его фармацевтически приемлемой соли;

где

Z_1 представляет собой optionally замещенный циклоалкил, optionally замещенный арил, optionally замещенный гетероциклил или отсутствует;

Z_2 представляет собой optionally замещенный циклоалкил, арил или гетероциклил;

R_1 представляет собой водород, optionally замещенный алкил, амино, галоген, циано, optionally замещенный циклоалкил, optionally замещенный арил, optionally замещенный гетероциклил, optionally замещенный арилалкил или optionally замещенный гетероциклилалкил;

R_2 в каждом случае представляет собой водород, галоген, амино, optionally замещенный алкил, optionally замещенный циклоалкил, optionally замещенный арил, optionally замещенный гетероциклил, optionally замещенный арилалкил или optionally замещенный гетероциклилалкил;

R_3 в каждом случае представляет собой гидроксильный, галоген, optionally замещенный алкил, optionally замещенный алкокси, optionally замещенный циклоалкил или $-NR_aR_b$;

R_a и R_b в каждом случае независимо представляют собой водород, optionally замещенный алкил, optionally замещенный ацил, optionally замещенный циклоалкил, optionally замещенный арил, optionally замещенный гетероциклил, optionally замещенный арилалкил или optionally замещенный гетероциклилалкил;

m в каждом случае равен 0, 1 или 2; и

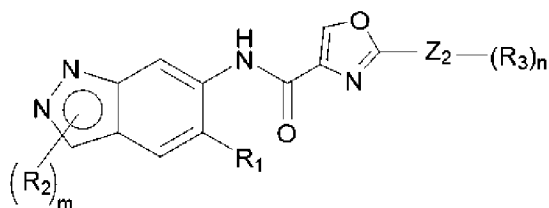
n в каждом случае равен 0, 1 или 2.

69. Способ по п. 68, отличающийся тем, что Z_1 представляет собой optionally замещенный гетероциклил.

70. Способ по п. 68 или 70, отличающийся тем, что Z_1 представляет собой гетероциклил, выбранный из тетразолила, тиенила, триазиолила, пирролила, пиридила, пиранила, пиазанила, пиридазинила, пиримидила, имидазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, тиазолила, изотиазолила, оксазолила, фуранила, пиазолила, бензизоксазолила, бензотиазолила, бензофуранила, бензотиенила, бензотриазинила, фталазинила, тиантрена, дибензофуранила, дибензотиенила, бензимидазолила, индолила, изоиндолила, индазолила, хинолинила, изохинолинила, хиназолинила, хиноксалинила, пуринила, птеридинила, 9H-карбазолила, α -карболина, индолизинила, бензоизотиазолила,

бензоксазолила, пирролопиридила, фуropyридинила, пурина, бензотиадазолила, бензоксадиазолила, бензотриазолила, бензотриадазолила, карбазолила, дибензотиенила, акридинила и пиразолопиримидила.

71. Способ по любому из пп. 68-70, представленный формулой (IIIА)

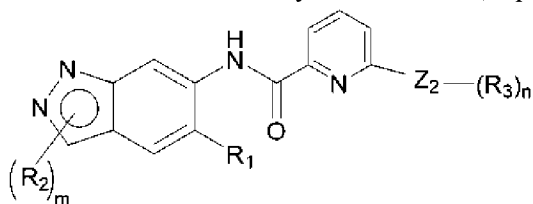


IIIА

или его фармацевтически приемлемой солью;

где Z_2 , R_1 , R_2 , R_3 , m и n являются такими, как определено в п. 68.

72. Способ по любому из пп. 68-70, представленный формулой (IIIВ)



(IIIВ)

или его фармацевтически приемлемой солью;

где Z_2 , R_1 , R_2 , R_3 , m и n являются такими, как определено в п. 68.

73. Способ по любому из пп. 68-72, отличающийся тем, что Z_2 представляет собой гетероцикл.

74. Способ по любому из пп. 68-73, отличающийся тем, что Z_2 представляет собой гетероцикл, выбранный из азетидинила, оксетанила, имидазолидинила, пирролидинила, оксазолидинила, тиазолидинила, пиразолидинила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропиранила, морфолина, тиоморфолина, 1,4-диоксанила, тетразолила, тиенила, триазолила, пирролила, пиридинила, тетрагидропиридинила, пиранила, пиразинила, пиридазинила, пиримидила, пиперазинила, имидазолила, оксадиазолила, тиадиазолил, тиазолила, изотиазолила, оксазолила, фуранила, пиразолила, индолинила, индолилметила, 2-азабицикло[2.2.2]октанила, хроманила, ксантенила или пирролопиридила.

75. Способ по любому из пп. 68-74, отличающийся тем, что Z_2 представляет собой пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, пиридинил, пиримидил, тетрагидропиридинил или пирролопиридил.

76. Способ по любому из пп. 68-75, отличающийся тем, что Z_2 представляет собой пирролидинил или пиридинил.

77. Способ по любому из пп. 68-76, отличающийся тем, что R_1 представляет собой необязательно замещенный гетероцикл.

78. Способ по любому из пп. 68-77, отличающийся тем, что R_1 представляет собой

гетероциклил; необязательно замещенный галогеном, гидроксилом или гидроксикалким.

79. Способ по любому из пп. 68-78, отличающийся тем, что R_1 представляет собой необязательно замещенный азетидинил, пиперидинил, морфолинил, пирролидинил или азабициклооктанил.

80. Способ по любому из пп. 68-79, отличающийся тем, что R_1 представляет собой пиперидинил.

81. Способ по любому из пп. 68-80, отличающийся тем, что R_2 представляет собой необязательно замещенный алкил.

82. Способ по любому из пп. 68-81, отличающийся тем, что R_2 представляет собой алкил, необязательно замещенный гетероциклилом.

83. Способ по любому из пп. 68-80, отличающийся тем, что R_2 представляет собой водород.

84. Способ по любому из пп. 68-80, отличающийся тем, что R_2 представляет собой циклопропил.

85. Способ по любому из пп. 68-84, отличающийся тем, что R_3 представляет собой галоген, алкил, галогеналкил, $-NR_aR_b$, циклоалкил, гидроксил или гидроксикалким; и R_a и R_b являются такими, как определено в п. 113.

86. Способ по любому из пп. 68-85, отличающийся тем, что R_3 представляет собой метил, гидроксил или амина.

87. Способ по любому из пп. 68-86, отличающийся тем, что R_3 представляет собой гидроксил или амина.

88. Способ по п. 68, отличающийся тем, что

Z_1 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероциклил;

Z_2 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, арил или гетероциклил;

R_1 представляет собой водород, алкил, амина, галоген, циано, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил, арилалкил или гетероциклилалкил;

R_2 представляет собой амина, алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил, арилалкил или гетероциклилалкил;

R_3 представляет собой гидроксикалким, алкил, алкокси или $-NR_aR_b$;

R_a и R_b в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил, арилалкил или гетероциклилалкил;

m равен 1; и

n равен 1.

89. Способ по п. 68, отличающийся тем, что

Z_1 представляет собой гетероциклил;

Z₂ представляет собой гетероциклил;

R₁ представляет собой необязательно замещенный гетероциклил;

R₂ представляет собой алкил;

R₃ представляет собой гидроксигруппу, алкил или аминогруппу;

m равен 1; и

n равен 1.

90. Способ по п. 68, отличающийся тем, что соединение формулы (III) выбрано из:

N-(1-метил-5-(пиперидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(2-метил-5-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
(S)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-метил-5-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-6-ил)пиколинамида;
(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(1-метил-5-(пиперидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-метил-5-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-метил-5-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-метил-5-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-6-ил)пиколинамида;
(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(1-метил-5-(пиперидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)пиколинамида;
(S)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(1-метил-5-(пиперидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)пиколинамида;
(S)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(1-метил-5-(пиперидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(5-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;

(S)-2-(2-ацетамидопиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(3-фторпиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(R)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-2-(2-аминопиридин-3-ил)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
6-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(5-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиколинамида;
6-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(5-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил) пиколинамида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-2-(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(R)-2-(2-аминопиридин-3-ил)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(пиперазин-1-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;

(S)-N-(1-этил-5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
(S)-N-(1-циклопропил-5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиримидин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-4-метил-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-5-карбоксамида гидрохлорида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(5-(3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-5-карбоксамида;
N-(5-(4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-5-метил-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-2-(2-этилпиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1,3-диметил-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-(пиперидин-4-илметил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1,3-диметил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
(S)-2-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида гидрохлорида; и
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида гидрохлорида;

или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

91. Способ по п. 68, отличающийся тем, что соединение формулы (III) выбрано из:

(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-метил-5-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;

6-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(5-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил) пиколинамида;

(S)-N-(1-этил-5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида; и

(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиримидин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;

или его фармацевтически приемлемой соли.

92. Способ по п. 68, отличающийся тем, что соединение формулы (III) выбрано из:

(S)-2-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;

(S)-N-(1-циклопропил-5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;

N-(2-метил-5-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида; и

(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(1-метил-5-(пиперидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)пиколинамида;

или его фармацевтически приемлемой соли.

93. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что субъект имеет мутацию в киназе FLT-3.

94. Способ по п. 93, отличающийся тем, что мутация представляет собой внутреннюю tandemную дупликацию (ITD).

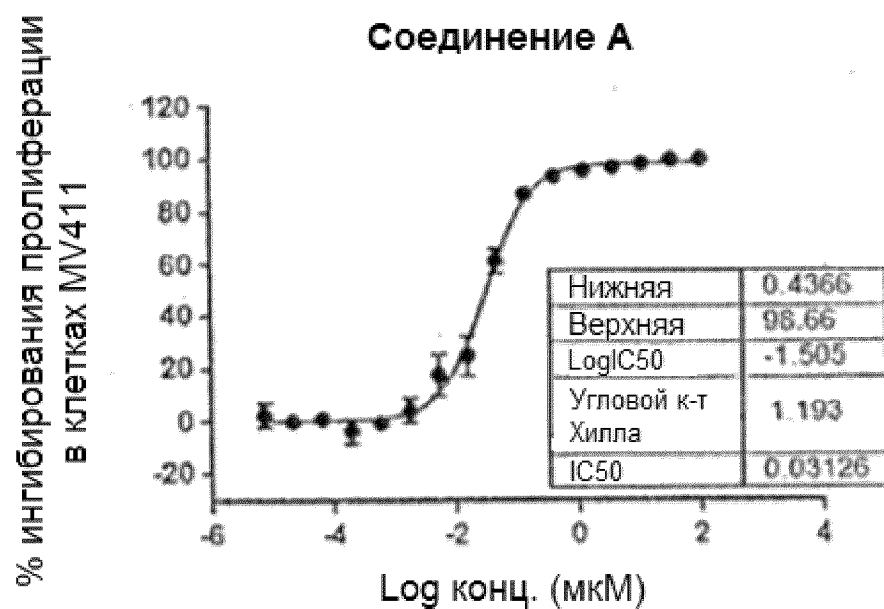
95. Способ по п. 93, отличающийся тем, что мутация выбрана из D835H, D835V, D835Y, K663Q, N841I, ITD, ITD и D835V, и ITD и F691L.

96. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что AML является устойчивым к ингибитору FLT-3.

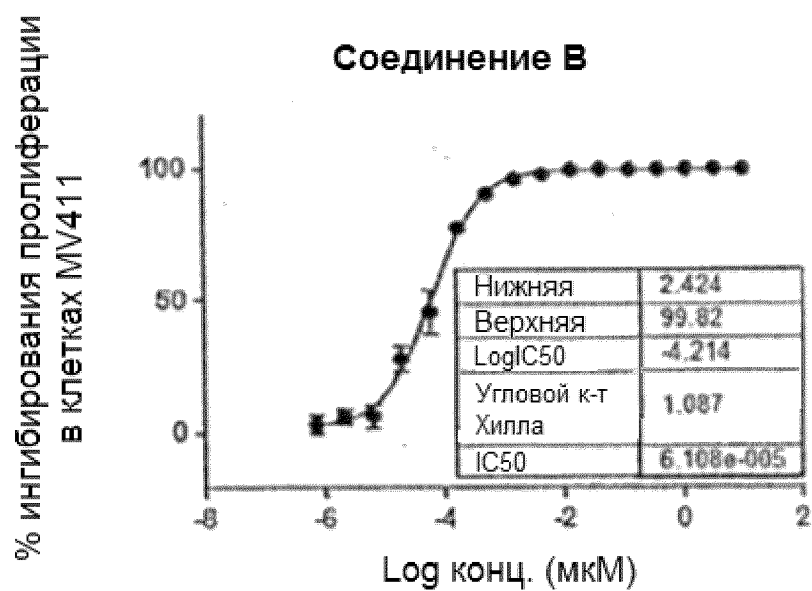
По доверенности

Киназа	K_d (nM)
IRAK4	23
IRAK1	100-1,000
FLT3	31
FLT3 (D835H)	4.6
FLT3 (D835V)	44
FLT3 (D835Y)	2.5
FLT3 (ITD)	7.8
FLT3 (ITD, D835V)	31
FLT3 (ITD, F691L)	20
FLT3 (K663Q)	47
FLT3 (N841I)	16

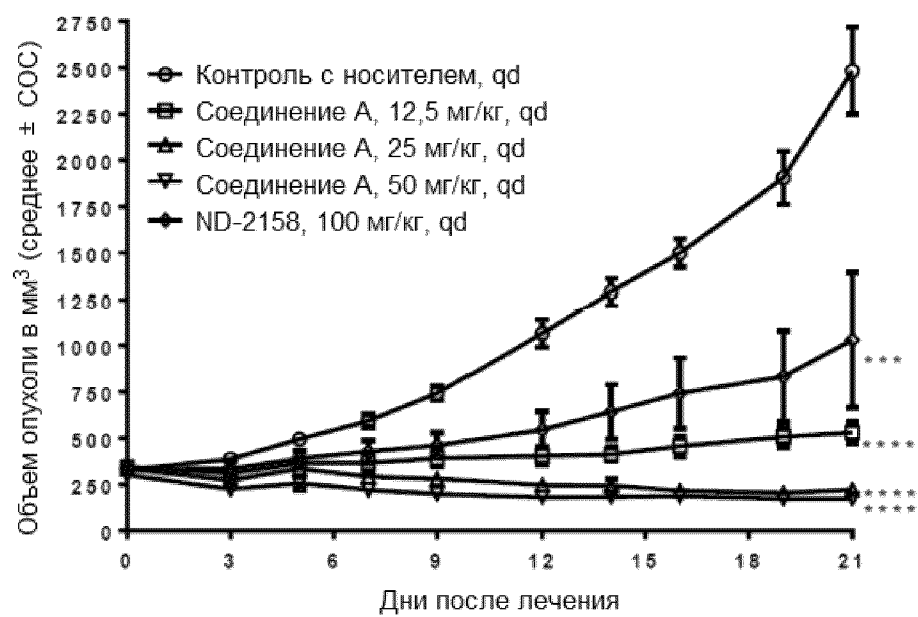
Фиг. 1



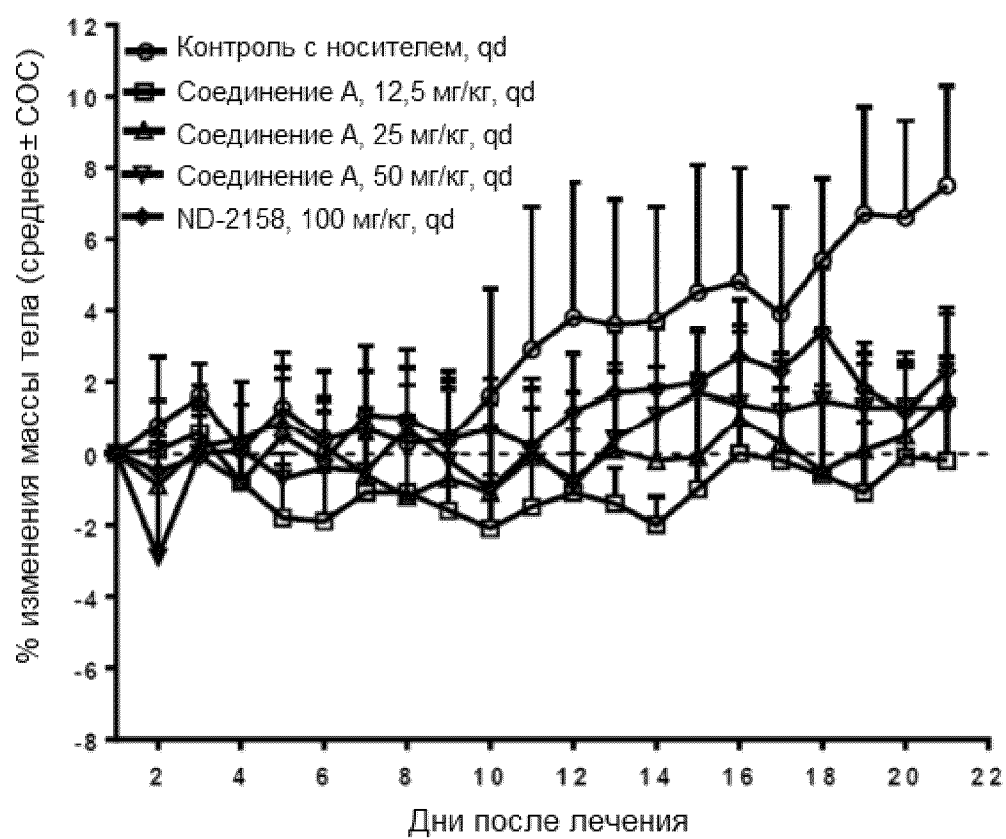
Фиг. 2А



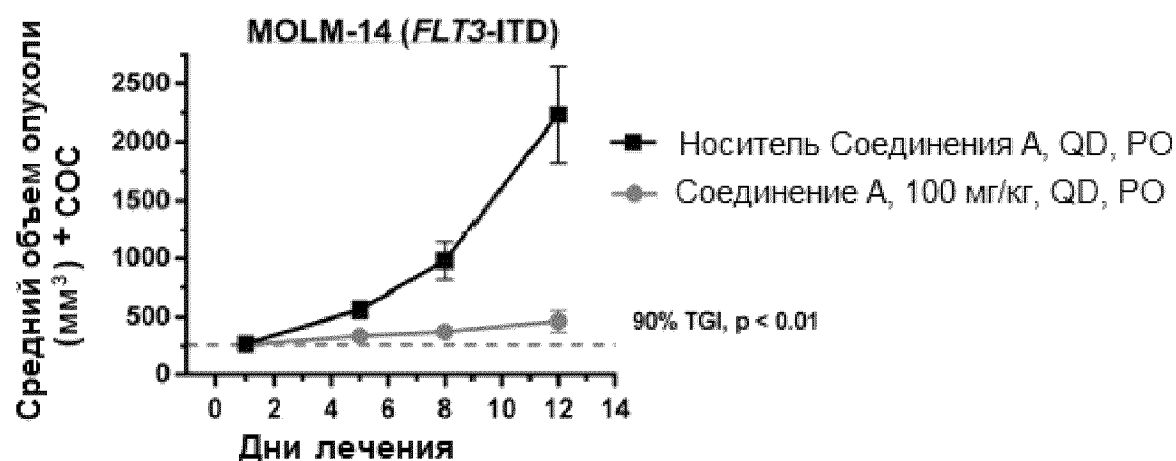
Фиг. 2В



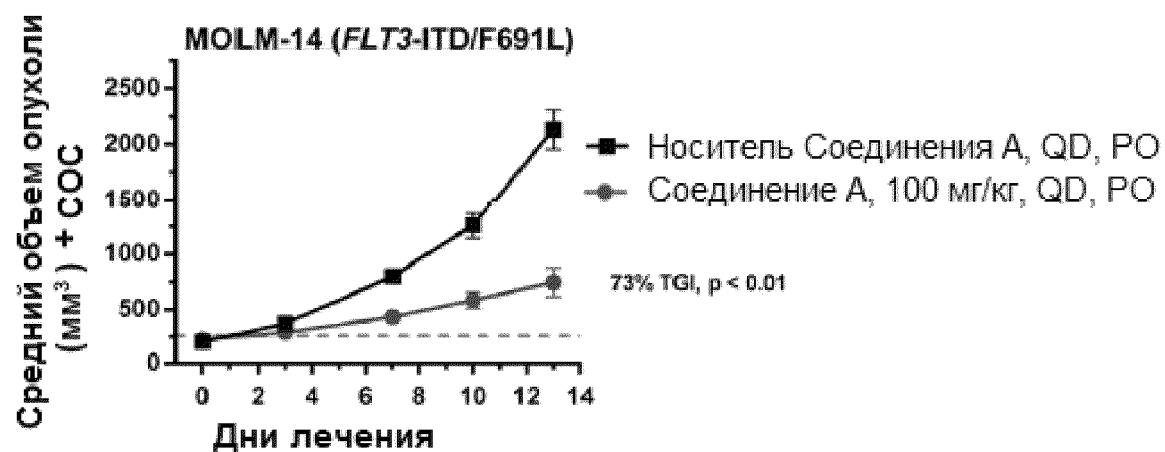
Фиг. 3



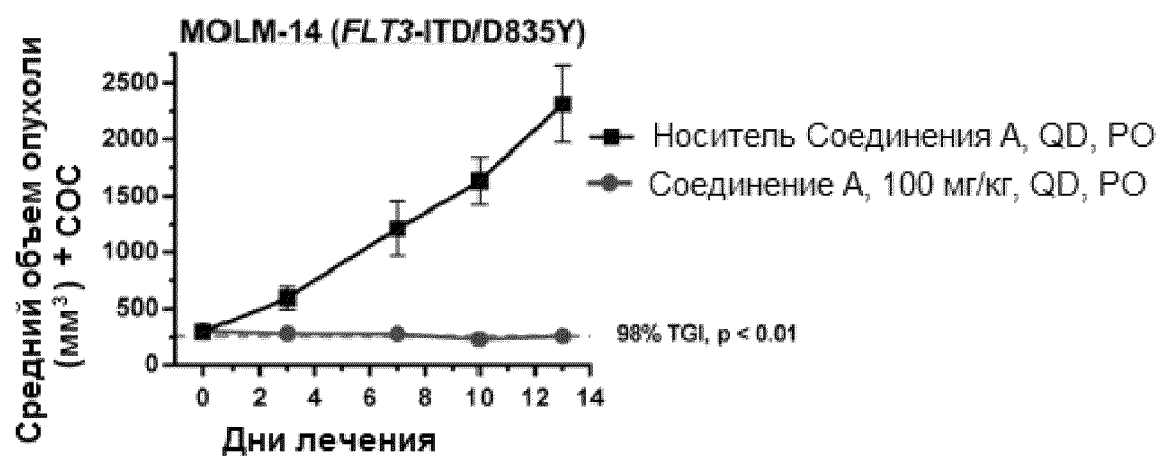
Фиг. 4



Фиг. 5А



Фиг. 5В



Фиг. 5С