

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090497** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.11.23

(22) Дата подачи заявки
2018.10.30

(51) Int. Cl. *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

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

(31) 62/579,502

(32) 2017.10.31

(33) US

(86) PCT/US2018/058194

(87) WO 2019/089580 2019.05.09

(71) Заявитель:
КБЮРИС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Бухер Роберт (US)

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

(57) В настоящем изобретении предложены способы лечения гематологических нарушений и солидных злокачественных опухолей с применением замещенных индазольных соединений и их фармацевтически приемлемых солей. Указанные соединения ингибируют киназы IRAK4 и BCL-2.

202090497

A1

A1

202090497

СОЕДИНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент, серийный номер 62/579,502, поданной 31 октября 2017 г., полное содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (далее также называемая “DLBCL”) представляет собой агрессивную лимфому, которая может возникать в лимфоузлах или за пределами лимфатической системы, в желудочно-кишечном тракте, яичках, щитовидной железе, коже, груди, кости или головном мозге. DLBCL представляет собой рак В-клеток, типа лейкоцитов, ответственных за выработку антител. Это самый распространенный тип неходжкинской лимфомы среди взрослых с ежегодной заболеваемостью 7-8 случаев на 100 000 человек в год. Данный вид рака встречается главным образом у пожилых людей со средним возрастом диагноза примерно в 70 лет, хотя в редких случаях он также может встречаться у детей и молодых людей. DLBCL представляет собой агрессивную опухоль, и первым признаком этого заболевания обычно является наблюдение быстро растущей массы. Пятилетняя выживаемость составляет всего 58%.

DLBCL имеет подтипы, которые называются в соответствии с происхождением задействованных клеток и включают В-клеточноподобную лимфому из клеток зародышевого центра (GCB) и активированную В-клеточноподобную лимфому (ABC). Они отличаются тем, что имеют худшие прогнозы, в некоторых случаях требующие специфических подходов к лечению.

Помимо этого, макроглобулинемия Вальденстрема (WM) представляет собой неходжкинскую лимфому, которая поражает два типа В-клеток, лимфоплазматитоидные клетки и плазматические клетки. WM характеризуется высоким уровнем в кровотоке антитела, иммуноглобулина М (IgM), который вырабатывается и секретируется клетками, участвующими в заболевании. WM представляет собой редкое заболевание с числом случаев в США примерно 1500 в год. Для WM не существует единого общепринятого способа лечения и заметных различий в клинических результатах из-за пробелов в знаниях о молекулярной основе данного заболевания. Частота объективных ответов высока (> 80%), но частота полных ответов является низкой (0–15%).

Другие типы неходжкинских лимфом включают лимфому из клеток мантийной зоны (MCL), лимфому из клеток маргинальной зоны (MZL), фолликулярную лимфому (ФЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (МЛЛ), лимфому ЦНС и лимфому яичка. Неходжкинская лимфома может быть вызвана различными факторами, такими как инфекционные агенты (вирус Эпштейна-Барр, вирус гепатита С и вирус Т-клеточного лейкоза человека), лучевая и химиотерапия, аутоиммунные заболевания. Как группа, неходжкинская лимфома поражает 2,1% населения США в течение жизни. Процент людей, которые выживают после пяти лет после постановки диагноза, составляет 71%.

Помимо этого, миелопролиферативные неоплазмы (МПН) включают миелодиспластический синдром (МДС) и острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Эти раковые заболевания возникают из предшественников клеток миелоидных линий в костном мозге. Дополнительные типы МПН включают хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), хронический нейтрофильный лейкоз (ХНЛ), истинную

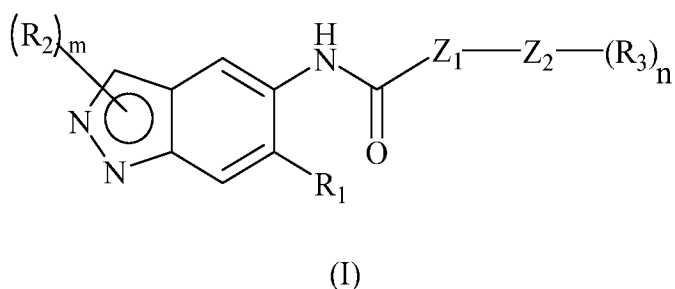
полицитемию, первичный миелофиброз, эссенциальную тромбоцитемию, хронический эозинофильный лейкоз и мастоцитоз. Несмотря на то, что были разработаны экспериментальные виды лекарственной терапии, надежные средства для лечения указанных заболеваний отсутствуют.

Солидная опухоль представляет собой аномальную массу ткани, которая обычно не содержит кист или жидких областей. Солидная опухоль может быть доброкачественной или злокачественной. Солидные опухоли обычно называют по типу клеток, которые их образуют. Саркомы, карциномы, меланомы и глиобластомы являются основными видами солидной злокачественной опухоли. Саркомы представляют собой опухоли в кровеносных сосудах, кости, жировой ткани, связках, лимфатических сосудах, мышцах или сухожилиях. Карциномы представляют собой опухоли, которые образуются в эпителиальных клетках. Эпителиальные клетки находятся в коже, железах и слизистой оболочке органов, таких как мочевой пузырь, мочеточники и части почек. Для солидных опухолей существует ряд способов лечения и существуют прогнозы в зависимости от типа рака и характеристик пациента (например, возраста, пола, генетических факторов, факторов окружающей среды, других заболеваний или нарушений и т. д.).

Соответственно, существует необходимость в новых способах лечения рака.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

В настоящем документе предложен способ лечения или предотвращения рака у субъекта, включающий введение субъекту ингибитора В-клеточной лимфомы 2 (BCL-2) совместно с соединением формулы (I):



или фармацевтически приемлемой солью указанного соединения;

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 замещенную группу, выбранную из циклоалкила, арила или гетероцикла; 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, гидроксил, гидроксильный алкил, галогеналкил или галогеналкокси;

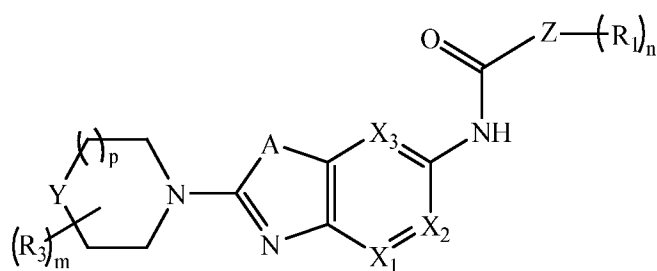
R_3 в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, алкил, галогеналкил, галогеналкокси, алкокси, $-NR_aR_b$, гидроксил или гидроксильный алкил;

R_a представляет собой водород или алкил;

R_b представляет собой водород, алкил, ацил, гидроксиалкил, $-\text{SO}_2$ -алкил или представляет собой необязательно замещенный циклоалкил; и

'm' и 'n' независимо представляют собой 1 или 2.

5 В настоящем документе предложен способ лечения или предотвращения рака у субъекта, включающий введение субъекту ингибитора В-клеточной лимфомы 2 (BCL-2) совместно с соединением формулы (II):



(II)

10 или фармацевтически приемлемой солью указанного соединения;
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 чем один из X_1 , X_2 или X_3 представляет собой N;

A представляет собой O или S;

15 Y представляет собой $-\text{CH}_2-$ или O;

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, аминоалкил, галоген, гидроксил, гидроксиалкил или $-\text{NR}_a\text{R}_b$;

20 R_2 представляет собой водород, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл или $-\text{NR}_a\text{R}_b$; причем указанный заместитель представляет собой алкил, amino, галоген или гидроксил;

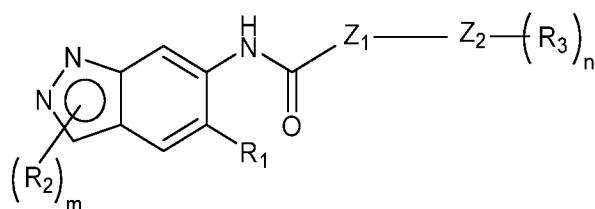
R_3 в каждом случае представляет собой алкил или гидроксил;

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

25 'm' и 'n' независимо равны 0, 1 или 2; и

'p' равен 0 или 1.

В настоящем документе предложен способ лечения или предотвращения рака у субъекта, включающий введение субъекту ингибитора В-клеточной лимфомы 2 (BCL-2) совместно с соединением формулы (III):



(III)

или фармацевтически приемлемой солью указанного соединения;

где

5 Z_1 представляет собой optionally замещенный циклоалкил, optionally замещенный арил, optionally замещенный гетероцикл или отсутствует;

Z_2 представляет собой optionally замещенный циклоалкил, optionally замещенный арил или optionally замещенный гетероцикл;

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

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

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

20 R_a и R_b независимо для каждого случая представляют собой водород, optionally замещенный алкил, optionally замещенный арил, optionally замещенный циклоалкил, optionally замещенный арил, optionally замещенный гетероцикл, 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.

25 В некоторых вариантах реализации в настоящем документе раскрыто применение соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера совместно с ингибитором BCL-2 для лечения и предотвращения рака.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе раскрыто применение соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера, включая их смеси во всех соотношениях, в качестве лекарственного средства для лечения рака совместно с ингибитором BCL-2.

30 В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой неходжкинскую лимфому, выбранную из DLBCL, WM, MCL, MZL, ФЛ, ХЛЛ, МЛЛ, лимфомы ЦНС и лимфомы яичка. В некоторых вариантах реализации неходжкинская лимфома представляет собой DLBCL или WM.

35 В других вариантах реализации указанный рак представляет собой миелопролиферативное новообразование, выбранное из МДС, ОМЛ, ХМЛ, ХНЛ, истинной полицитемии, первичного миелофиброза, эссенциальной тромбоцитемии, хронического эозинофильного лейкоза и мастоцитоза. В некоторых

вариантах реализации указанное миелопролиферативное новообразование представляет собой МДС или ОМЛ.

В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой солидную злокачественную опухоль, такую как рак поджелудочной железы или рак груди.

5 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На **ФИГ. 1** представлен ответ по росту опухоли в трех группах несущих опухоль мышей, которых подвергали лечению Соединением А, венетоклаксом или их комбинацией, через 21 сутки.

На **ФИГ. 2** представлена масса тела в трех группах несущих опухоль мышей, которых подвергали лечению Соединением А, венетоклаксом или их комбинацией, изображенной на **ФИГ. 1**.

10 На **ФИГ. 3** представлен ответ по росту опухоли в трех группах мышей, изображенных на **ФИГ. 1**, через 19 суток перерыва в приеме лекарственных средств с последующим возобновлением предыдущего лечения.

На **ФИГ. 4** представлен ответ по росту опухоли в трех группах несущих опухоль мышей, которых подвергали лечению Соединением А, венетоклаксом или их комбинацией после 27 суток лечения.

15 На **ФИГ. 5** представлено изменение массы тела в трех группах несущих опухоль мышей, которых подвергали лечению Соединением А, венетоклаксом или их комбинацией.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют то же значение, в котором их понимают специалисты в области техники, к которой относится данное изобретение. В настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения, если не указано иное, следующие термины имеют значение, указанное для облегчения понимания согласно настоящему изобретению.

Неопределенные и определенные формы единственного числа включают формы множественного числа, если контекстом явно не предусмотрено иное.

25 В контексте настоящего описания термины «необязательный» или «необязательно» означает, что указанное после них событие или обстоятельство может происходить или не происходить, и что настоящее описание включает случаи, когда событие или обстоятельство происходит, а также случаи, когда событие или обстоятельство происходит. Например, термин «необязательно замещенный алкил» относится к алкилу, который может быть замещен, а также к алкилу, который не является замещенным.

30 Понятно, что заместители и схема замещения в соединениях согласно настоящему изобретению могут быть выбраны специалистом в данной области техники таким образом, чтобы получить химически стабильные соединения, которые могут быть легко синтезированы способами, известными в данной области техники, а также способами, представленными ниже из легко доступных исходных веществ. Если заместитель сам замещен более чем одной группой, предполагается, что это множество групп может находиться при одном или при различных атомах углерода, если это обеспечивает получение стабильной структуры.

35 В контексте настоящего описания термин «необязательно замещенный» относится к замене одного-шести водородных радикалов в заданной структуре радикалом указанного заместителя, включая, но не ограничиваясь ими: гидроксил, гидроксиалкил, алкокси, алкоксиалкил, галоген, алкил, арил, арилокси, аралкил, гетероарил, гетероарилокси, гетероаралкил, циклоалкил, циклоалкокси, (циклоалкил)алкил, гетероцикллил, (гетероцикллил)алкил, amino, аминоалкил, алкиламино, диалкиламино, ацил, -C(O)₂H, -O(ацил),
40 -NH(ацил), -N(алкил)(ацил), циано, фосфинат, фосфат, фосфонат, сульфонат, сульфонамидо, сульфат,

галогеналкил или галогеналкокси. Предпочтительно термин «необязательно замещенный» относится к замене от одного до четырех водородных радикалов в заданной структуре указанными выше заместителями. Более предпочтительно, от одного до трех водородных радикалов заменены указанными выше заместителями. Понятно, что указанный заместитель может быть дополнительно замещенным.

5 Термин «замещенный» относится к фрагментам, содержащим заместители, заменяющие водород при одном или более атомах углерода основной цепи. Следует понимать, что термин «замещение» или «замещен посредством» включают условие, когда такое замещение соответствует допустимой валентности замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к получению стабильного соединения, например, которое не подвергается спонтанной трансформации, такой как трансформация в результате
10 перегруппировки, циклизации, элиминирования и т.д. В контексте настоящего описания термин «замещенный» предполагает включение всех допустимых заместителей 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
15 одинаковыми или различными для соответствующих органических соединений. Для целей настоящего изобретения гетероатомы, такие как азот, могут содержать водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанных в настоящем документе, которые отвечают правилам валентности гетероатомов. Заместители могут включать любые заместители, описанные в настоящем документе, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как тиосложный эфир, тиацетат или тиоформиат), алкоксил, фосфорил, фосфат,
20 фосфонат, фосфинат, амино, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфоамид, сульфонамидо, сульфонил, гетероцикл, аралкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Специалистам в данной области техники будет понятно, что заместители в соответствующих случаях могут быть сами замещенными. Если для химического фрагмента конкретно не
25 указано, что он является «незамещенным», указания на такие фрагменты следует понимать как включающие замещенные варианты. Например, указание на «арильную» группу или фрагмент потенциально включает замещенные и незамещенные варианты.

В контексте настоящего описания термин «алкил» относится насыщенным алифатическим группам, включающим, но не ограничивающимся ими, C_1 - C_{10} алкильные группы с неразветвленной цепью или C_1 - C_{10}
30 алкильные группы с разветвленной цепью. Предпочтительно «алкильная» группа относится к C_1 - C_6 алкильным группам с неразветвленной цепью или C_1 - C_6 алкильным группам с разветвленной цепью. Наиболее предпочтительно «алкильная» группа относится к C_1 - C_4 алкильным группам с неразветвленной цепью или C_1 - C_4 алкильным группам с разветвленной цепью. Примеры «алкилов» включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, 1-пентил, 2-пентил,
35 3-пентил, нео-пентил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 1-гептил, 2-гептил, 3-гептил, 4-гептил, 1-октил, 2-октил, 3-октил или 4-октил и тому подобное. «Алкильная» группа может быть необязательно замещенной.

Термин «ацил» относится к группе $R-CO-$, где R представляет собой необязательно замещенную алкильную группу, определенную выше. Примерами «ацильных групп» являются, не ограничиваясь ими, CH_3CO- , CH_3CH_2CO- , $CH_3CH_2CH_2CO-$ или $(CH_3)_2CHCO-$.

40 В контексте настоящего описания термин «алкокси» относится к неразветвленному или разветвленному насыщенному алифатическому C_1 - C_{10} углеводородному радикалу, связанному с атомом кислорода, который присоединен к основной структуре. Предпочтительно алкоксигруппы содержат от одного

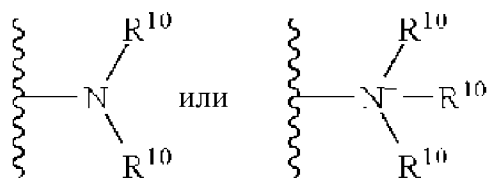
до шести атомов углерода. Примеры алкоксигрупп включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, *трет*-бутокси, пентокси, 3-метилбутокси и тому подобное.

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

В контексте настоящего описания термин «галогеналкокси» относится к радикалам, где один или более атомов водорода алкоксигруппы замещены одним или более галогенами. Иллюстративные примеры группы «галогеналкокси» включают, но не ограничиваются ими, дифторметокси ($-\text{OCHF}_2$), трифторметокси ($-\text{OCF}_3$) или трифторэтокс ($-\text{OCH}_2\text{CF}_3$).

В контексте настоящего описания термин «арил» отдельно или в комбинации с другими терминами означает 6-10-членную карбоциклическую ароматическую систему, содержащую два или более кольца, причем такие кольца могут быть конденсированными. Термин «конденсированный» означает, что второе кольцо присоединено или образовано двумя соседними атомами, которые являются общими с первым кольцом. Термин «конденсированный» (“fused”) эквивалентен термину «конденсированный» (“condensed”). Примеры арильных групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, нафтил или инданил. Если не указано иное, все арильные группы, описанные в настоящем документе, могут быть необязательно замещенными.

Термины «амин» и «амино» известны в данной области техники и относятся как к незамещенным, так и к замещенным аминам и их солям, например, фрагменту, который может быть представлен формулами



где каждый R^{10} независимо представляет собой водород или углеводородную группу, или два R^{10} совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в структуре кольца.

В контексте настоящего описания термин «аминоалкил» относится к аминогруппе, определенной выше, в которой один или два атома водорода замещены алкильной группой.

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

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

В контексте настоящего описания термин «циклоалкил» отдельно или в комбинации с другим термином(ми) означает C_3 - C_{10} насыщенное циклическое углеводородное кольцо. Циклоалкил может представлять собой одиночное кольцо, которое, как правило, содержит от 3 до 7 кольцевых атомов углерода. Примеры однокольцевых циклоалкилов включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил,

циклогептил и тому подобное. В качестве альтернативы циклоалкил может быть полициклическим или содержать более одного кольца. Примеры полициклических циклоалкилов включают мостиковые, конденсированные и спироциклические карбоциклы.

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

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

В контексте настоящего описания термин «гидроксиалкил» или «гидроксилалкил» означает алкил, замещенный одной или более гидроксильных групп, где указанная алкильные группы такие, как определено выше. Примеры «гидроксиалкилов» включают, но не ограничиваются ими, гидроксиметил, гидроксипропил, гидроксипропил, пропан-2-ол и тому подобное.

10 В контексте настоящего описания термин «гало» или «галоген» отдельно или в комбинации с другим термином(ми) означает фтор, хлор, бром или иод.

В контексте настоящего описания термин «гетероциклил» включает определения «гетероциклоалкил» и «гетероарил».

В контексте настоящего описания термин «гетероциклоалкил» относится к неароматической насыщенной или частично насыщенной моноциклической или полициклической кольцевой системе из 3-15 15 членов, содержащих по меньшей мере один гетероатом или гетерогруппу, выбранную из O, N, S, S(O), S(O)₂, NH или C(O), а остальные атомы кольца независимо выбраны из углерода, кислорода, азота и серы. Примеры «гетероциклоалкила» включают, но не ограничиваются ими, азетидинил, оксетанил, имидазолидинил, пирролидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, пиразолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, 20 пиперазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,4-диоксанил, диоксидотиоморфолинил, охипиперазинил, охипиперидинил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тетрагидротиофенил, дигидропиранил, индолинил, индолинилметил, 2-аза-бицикло[2.2.2]октанил, азосинил, хроманил, ксантенил и их N-оксиды. Присоединение гетероциклоалкильного заместителя может осуществляться к любому атому углерода или гетероатому. Гетероциклоалкильная группа может быть необязательно замещена одной или 25 более подходящими группами из одной или более указанных выше групп. 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 или их N-оксидов. Более предпочтительно термин «гетероциклоалкил» включает азетидинил, пирролидинил, морфолинил и пиперидинил. Все гетероциклоалкилы необязательно замещены одной или более из 30 вышеуказанных групп.

В контексте настоящего описания термин «гетероарил» относится к ароматической гетероциклической кольцевой системе, содержащей от 5 до 20 кольцевых атомов, предпочтительно от 5 до 10 35 кольцевых атомов, которая может представлять собой одно кольцо (моноциклическая) или несколько колец (бициклическая, трициклическая или полициклическая), конденсированные или соединенные ковалентно. Предпочтительно «гетероарил» представляет собой 5-6-членное кольцо. Кольца могут содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем указанный атом N или S необязательно окислен, или атом N необязательно кватернизирован. Гетероарильный фрагмент может быть через любое место кольца ковалентно связан с определенной химической структурой.

40 Примеры гетероарила включают, но не ограничиваются ими, 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, 9Н-карбазолил, α-карболин, индолизинил, бензоизотиазолил, бензоксазолил, пирролопиридил, фуropyридинил, пуринил, бензотиадиазолил, бензооксадиазолил, бензотриазолил, бензотриадиазолил, карбазолил, дибензотиенил, акридинил и тому подобное. Предпочтительно «гетероарил» относится к 5-6-членному кольцу, выбранному из фуранила, тиенила, пирролила, пиазолила, имидазолила, оксазолила, циннолинила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, 1Н-тетразолила, оксадиазолила, триазолила, пиридила, пиримидинила, пиазинила и пиридазинила. Более предпочтительными являются пиазолил, пиридил, оксазолил и фуранил. Все гетероарилы необязательно замещены одной или более из вышеуказанных групп.

В контексте настоящего описания термин «соединение(-я)» включает соединения, раскрытые в настоящем изобретении.

В контексте настоящего описания термин «содержит» или «содержащий», как правило, используется в смысле «включать» или «включающий» и подразумевает возможность наличия одного или более признаков или компонентов.

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

В контексте настоящего описания термин «включающий», а также другие формы, такие как «включать», «включает» и «включенный» не являются ограничивающими.

Выражение «фармацевтически приемлемый» относится к соединениям или композициям, которые являются физиологически переносимыми или, как правило, не вызывают при введении млекопитающему аллергических или подобных нежелательных реакций, включая, но не ограничиваясь ими, расстройство желудка или головокружение.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к продукту, получаемому путем реакции соединения согласно настоящему изобретению с подходящей кислотой или основанием. Фармацевтически приемлемые соли соединений согласно настоящему изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических оснований, такие как соли Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Al, Zn и Mn. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей присоединения кислот являются соли по аминокгруппе, образованные с неорганическими кислотами, такие как гидрохлоридные, гидробромидные, гидроиодидные, нитратные, сульфатные, бисульфатные, фосфатные, изоникотинатные, ацетатные, лактатные, салицилатные, цитратные, тартратные, пантотенатные, битартратные, аскорбатные, сукцинатные, малеатные, гентизинатные, фумаратные, глюконатные, глюкаронатные, сахаратные, формиатные, бензоатные, глутаматные, метансульфонатные, этансульфонатные, бензолсульфонатные, 4-метилбензолсульфонатные или п-толуолсульфонатные соли и тому подобное. Некоторые соединения согласно настоящему изобретению могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с различными органическими основаниями, такими как лизин, аргинин, гуанидин, диэтаноламин или метформин. Подходящие соли оснований включают, но не ограничиваются ими, соли алюминия, кальция, лития, магния, калия, натрия или цинка.

В контексте настоящего описания термин «стереоизомер» представляет собой термин, используемый для всех изомеров индивидуальных соединений соединения формулы (I), которые отличаются только ориентацией атомов в пространстве. Термин «стереоизомер» включает зеркальные изомеры (энантиомеры) соединений согласно настоящему изобретению, смеси зеркальных изомеров (рацематы, рацемические смеси) соединений согласно настоящему изобретению, геометрические (цис/транс или E/Z, R/S) изомеры соединений

согласно настоящему изобретению и изомеры соединений согласно настоящему изобретению с более чем одним хиральным центром, которые не являются зеркальными отражениями друг друга (диастереоизомеры).

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению смогут также содержать на месте одного или более атомов, составляющих такие соединения, изотопы атомов в неестественных пропорциях. Например, настоящее изобретение также охватывает изотопно-меченные варианты согласно настоящему изобретению, которые идентичны соединениям, указанным в настоящем описании, но в которых один или более атомов заменен атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, характерных для преобладающего большинства случаев данного атома, встречающихся в природе. Все изотопы любого конкретного указанного атома или элемента включены в объем соединений согласно настоящему изобретению и их применений. Иллюстративные изотопы, которые могут быть включены в соединения согласно настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и иода, 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 . Изотопно-меченные соединения согласно настоящему изобретению могут в целом быть получены путем следующих процедур, хорошо известных в данной области техники, таких как путем замены не меченного изотопом реагента на изотопно-меченный реагент.

В контексте настоящего описания термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к любому из стандартных фармацевтических носителей, таких как фосфатно-солевой буферный раствор, вода, эмульсии (например, такие как эмульсии масло/вода или вода/масло) и различные типы смачивающих агентов. Композиции также включают стабилизаторы и консерванты. Примеры носителей, стабилизаторов и адъювантов приведены в литературе, например, в Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975].

Термин «лечение/проведение лечения» означает любое лечение заболевания у млекопитающего, включая: (а) подавление заболевания, т.е. замедление или приостановку развития клинических симптомов и/или (b) облегчение заболевания, т.е. обеспечение регресса клинических симптомов и/или (с) ослабление или подавление заболевания и/или его сопутствующих симптомов.

В контексте настоящего описания термин «предотвращать», «осуществление предотвращения» и «предотвращение» относится к способу предотвращения наступления заболевания и/или его сопутствующих симптомов или избавление субъекта от приобретения заболевания. В контексте настоящего описания термины «предотвращать», «осуществление предотвращения» и «предотвращение» также включают отсрочку наступления заболевания и/или его сопутствующих симптомов и снижение риска приобретения заболевания субъектом.

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

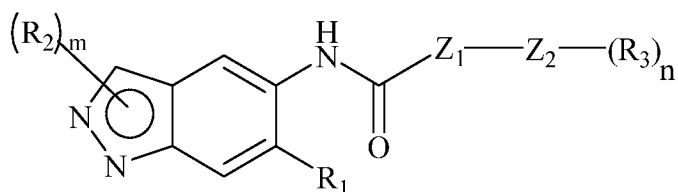
В контексте настоящего описания термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера, или композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, эффективные для обеспечения желаемого терапевтического ответа у конкретного пациента, страдающего ОМЛ. В частности, термин «терапевтически эффективное количество» включает количество соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера, при введении которого обеспечивается положительная модификация заболевания или нарушения, подлежащего лечению, или которое является

достаточным для предотвращения развития или уменьшения до некоторой степени, одного или более симптомов заболевания или нарушения, от которого лечат субъекта. В отношении терапевтического количества соединения, количество соединения, используемое для лечения субъекта, является достаточно малым и позволяет избежать нежелательные или тяжелые побочные эффекты, и его также можно установить с позиции медицинской оценки. Терапевтически эффективное количество соединения или композиции будет отличаться в зависимости от конкретного состояния, подлежащего лечению, тяжести состояния, подлежащего лечению или предотвращению, продолжительности лечения, природы сопутствующей терапии, возраста и физического состояния конечного потребителя, конкретного соединения или композиции, в которых применяется конкретный фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению может быть применены отдельно или в комбинации с другим типом терапевтического агента. В контексте настоящего описания фраза «комбинированное введение» относится к любой форме введения двух или более различных терапевтических соединений, такой, что второе соединение вводят пока ранее введенное терапевтическое соединение все еще оказывает свое действие в организме (например, два соединения одновременно эффективны у субъекта, что может включать синергические эффекты указанных двух соединений). Например, различные терапевтические соединения могут быть введены либо в одном составе, либо в разных составах, либо одновременно, либо последовательно. В некоторых вариантах реализации различные терапевтические соединения могут быть введены одно после другого с промежутком в один час, 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 72 часов или неделю. В некоторых вариантах реализации дополнительное терапевтическое соединение вводят с промежутком от примерно 5 минут до примерно 168 часов до или после введения соединения формулы I, соединения формулы II или соединения формулы III. Таким образом, субъект, который получает такое лечение, может получать преимущества от комбинированного действия различных терапевтических соединений.

В некоторых вариантах реализации комбинированное введение соединений согласно настоящему изобретению с одним или более дополнительным терапевтическим агентом (-ми) (например, одним или более дополнительным химиотерапевтическим агентом (-ми)) обеспечивает улучшенную эффективность относительно каждого индивидуального введения соединения согласно настоящему изобретению или одного или более дополнительного терапевтического агента (-ов). В некоторых таких вариантах реализации комбинированное введение обеспечивает аддитивный эффект, где термин «аддитивный эффект» относится к сумме каждого из эффектов от индивидуального введения соединения согласно настоящему изобретению и одного или более дополнительного терапевтического агента (-ов).

В настоящем документе предложен способ лечения или предотвращения рака у субъекта, включающий введение субъекту соединения формулы (I) совместно с ингибитором В-клеточной лимфомы 2 (BCL-2):



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль;

где

Z_1 представляет собой необязательно замещенный гетероарил;

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

5 R_1 представляет собой алкил, циано, $-NR_aR_b$ или необязательно замещенную группу, выбранную из циклоалкила, арила или гетероцикла; причем указанный заместитель в каждом случае независимо представляет собой алкил, алкокси, галоген, гидроксил, гидроксильный алкил, амино, аминоралкил, нитро, циано, галогеналкил, галогеналкокси, $-OCO-CH_2-O$ -алкил, $-OP(O)(O-алкил)_2$ или $-CH_2-OP(O)(O-алкил)_2$;

10 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, гидроксил, 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;

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

'm' и 'n' независимо представляют собой 1 или 2.

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

В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль; где Z_1 представляет собой необязательно замещенный гетероарил; причем указанный необязательный заместитель представляет собой алкил.

25 В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где Z_1 выбран из тетразола, тиенила, триазола, пиррола, пиридила, пиранила, пирозина, пиридина, пиридина, имидазола, оксадиазола, тиадиазола, тиазола, изотиазола, оксазола, фуридила и пирозола.

30 В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где Z_1 выбран из пиридила, оксазола и фуридила; причем указанная пиридильная группа необязательно замещена алкилом; в частности, алкил представляет собой метил.

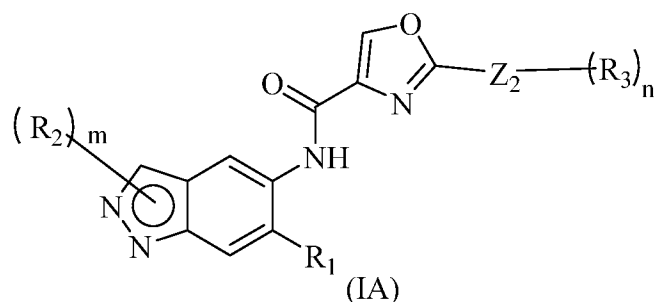
35 В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где Z_2 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, выбранный из тетразола, тиенила, триазола, пиррола, пиридила, пиранила, пирозина, пиридина, пиридина, имидазола, оксадиазола, тиадиазола, тиазола, изотиазола, оксазола, фуридила или пирозола.

40 В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где Z_2 представляет собой 5- или 6-членный гетероциклоалкил выбранный из азетидина, оксетана, имидазолидина, пирролидина, оксазолидина, тиазолидина, пирозолидина, тетрагидрофуридила, пиперидина, пиперазина, тетрагидропиранила, морфолина, тиоморфолина или 1,4-диоксана.

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

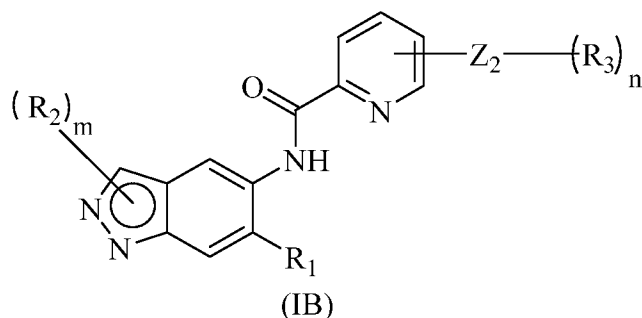
5 В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где Z_2 представляют собой прямую связь.

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



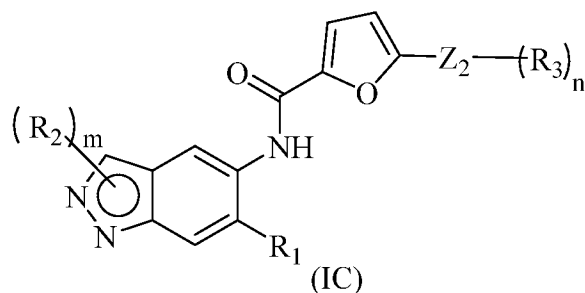
10 или его фармацевтически приемлемую соль;
где Z_2 , R_1 , R_2 , R_3 , 'm' и 'n' такие же, как определены для соединения формулы (I).

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



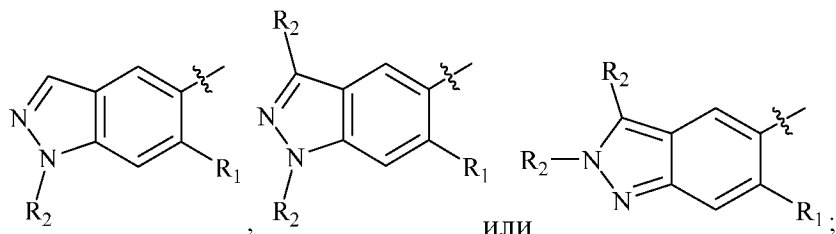
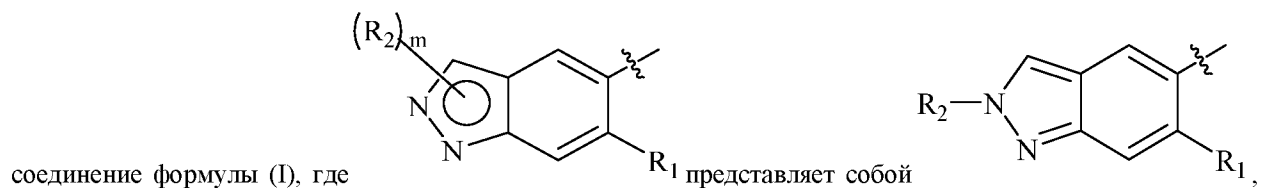
15 или его фармацевтически приемлемую соль;
где Z_2 , R_1 , R_2 , R_3 , 'm' и 'n' такие же, как определены для соединения формулы (I).

В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (I), которое представляет собой соединение формулы (IC)



20 или его фармацевтически приемлемую соль;
где Z_2 , R_1 , R_2 , R_3 , 'm' и 'n' такие же, как определены для соединения формулы (I).

В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают



где R_1 , R_2 и 'm' такие же, как определено для соединения формулы (I).

5 В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где Z_2 представляет собой пиридил.

В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где Z_2 представляет собой пиразолил.

10 В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где Z_2 представляет собой пирролидинил.

15 В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где R_1 представляет собой необязательно замещенный гетероцикл; причем указанный заместитель представляет собой галоген, гидроксил, гидроксиалкил, amino, aminoалкил, $-\text{OCO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{алкил}$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{O}-\text{алкил})_2$ или $-\text{CH}_2-\text{OP}(\text{O})(\text{O}-\text{алкил})_2$.

20 В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению 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 amino, галоген, гидроксил, гидроксиалкил, aminoалкил, $-\text{OCO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{алкил}$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{O}-\text{алкил})_2$ или $-\text{CH}_2-\text{OP}(\text{O})(\text{O}-\text{алкил})_2$.

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

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

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

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

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

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

10 В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где R_3 представляет собой водород, галоген, алкил, алкокси, $-NR_aR_b$, гидроксил или гидроксисалкил; R_a представляет собой водород или алкил; и R_b представляет собой водород, алкил, ацил, гидроксисалкил или $-SO_2$ -алкил.

В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают
15 соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где Z_1 представляет собой необязательно замещенный пиридил; кольцо Z_2 представляет собой пиридил, пирозолил, 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 гидроксисалкил; R_a
20 представляет собой водород или алкил; и R_b представляет собой водород или гидроксисалкил.

В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают
соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где Z_1 представляет собой оксазолил; Z_2
представляет собой пиридил, пирозолил или пирролидинил; R_1 представляет собой циано, $-NR_aR_b$, или
необязательно замещенную группу, выбранную из циклопропила, циклогексила, фенила, азетидинила,
25 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
гидроксисалкил; R_a представляет собой водород или алкил; и R_b представляет собой водород, алкил, ацил,
гидроксисалкил, $-SO_2$ -алкил или представляет собой необязательно замещенный циклоалкил.

В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают
30 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, гидроксисалкил, $-SO_2$ -
алкил или представляет собой необязательно замещенный циклоалкил; причем указанный необязательный
заместитель представляет собой гидроксил;

В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают
35 соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где 'n' равен 1.

В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают
соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где 'n' равен 2.

В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают
соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где 'm' равен 1.

40 В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают
соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где 'm' равен 2.

В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают введение соединения формулы (I), выбранное из:

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

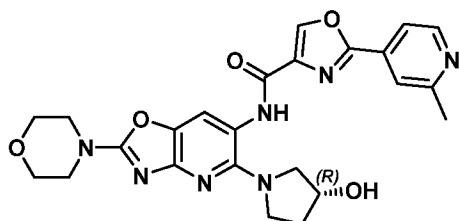
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1,3-диметил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2,3-диметил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
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-1Н-индазол-5-ил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(6-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2Н-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
2-(2-метоксипиридин-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2Н-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(6-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-метил-2Н-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
(R)-2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-метил-2Н-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
1-(1,3-диметил-5-(2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамидо)-1Н-индазол-6-ил)пиперидин-4-ил 2-метоксияцетата;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(6-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(6-(4-аминопиперидин-1-ил)-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-3-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1,3-диметил-1Н-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-1Н-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-метил-1Н-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-1Н-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-3-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(1-(2-гидоксиэтил)-6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1Н-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-(4-аминопиперидин-1-ил)-2-(2-метоксиэтил)-2Н-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)-2Н-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
2-(2-(диметиламино)пиридин-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2Н-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 их фармацевтически приемлемой соли или их стереоизомера.

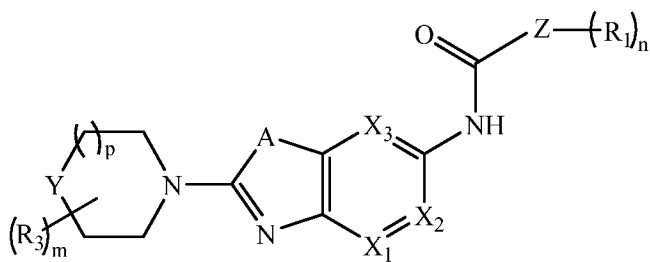
В некоторых вариантах реализации соединение формулы (II) представляет собой соединение А.



Соединение А

5 В некоторых вариантах реализации ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс.

В настоящем документе предложен способ лечения или предотвращения рака у субъекта, включающий введение субъекту соединения формулы (II) совместно с ингибитором В-клеточной лимфомы 2 (BCL-2):



(II)

или его фармацевтически приемлемую соль;

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 чем один из X_1 , X_2 или X_3 представляет собой N;

A представляет собой O или S;

Y представляет собой $-CH_2-$ или O;

5 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, аминоалкил, галоген, гидроксил, гидроксиполарный или $-NR_aR_b$;

10 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 гидроксил;

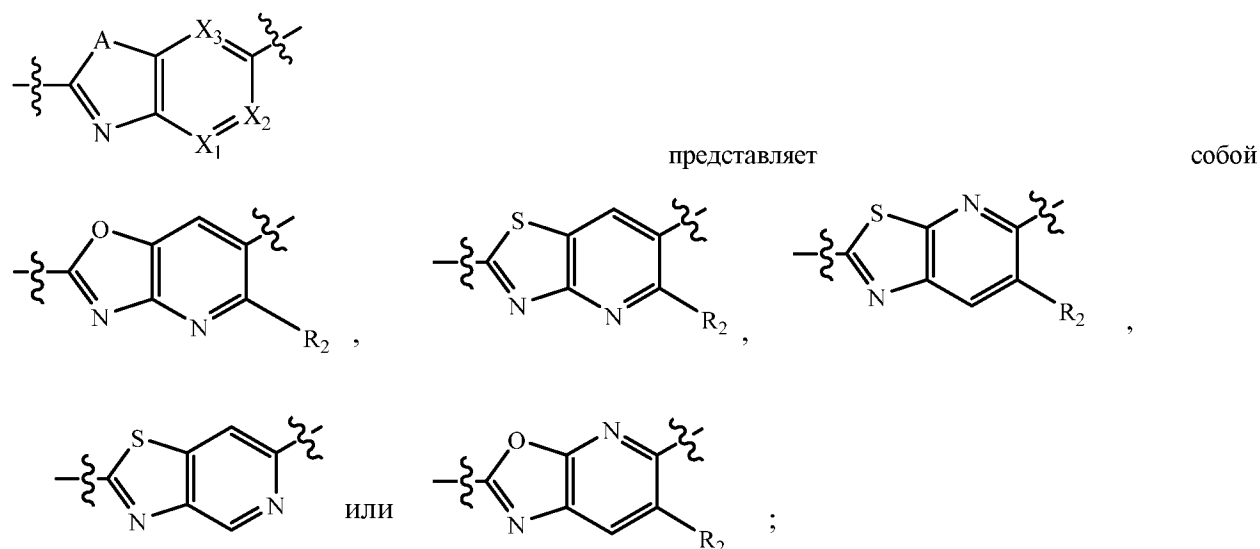
R_3 в каждом случае представляет собой алкил или гидроксил;

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

'm' и 'n' независимо равны 0, 1 или 2; и

15 'p' равен 0 или 1.

В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, причем указанная группа



20 где R_2 такие, как определены для соединения формулы (II).

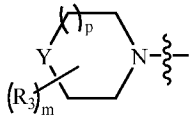
В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, причем указанный Z представляет собой арил или 5- или 6-членный гетероцикл.

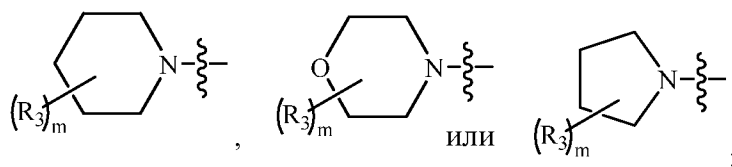
В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают
25 соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, причем указанный Z представляет собой фенил, фуранил, тиенил, пирролил, пирозол, имидазол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, 1H-тетразол, оксадиазол, триазол, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, оксетанил, имидазолидинил, пирролидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, пиразолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,4-
30 диоксанил, диоксидотиоморфолинил, охипиперазинил, охипиперидинил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тетрагидротииофенил или дигидропиранил; каждый из которых необязательно замещен

алкилом, алкокси, галогеном, гидроксилом, гидроксикалким или $-NR_aR_b$; R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или ацил.

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

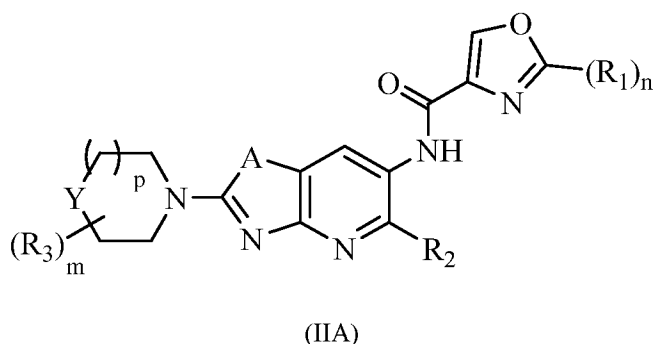
В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают

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



где R_3 и 'm' такие, как определены для соединения формулы (II).

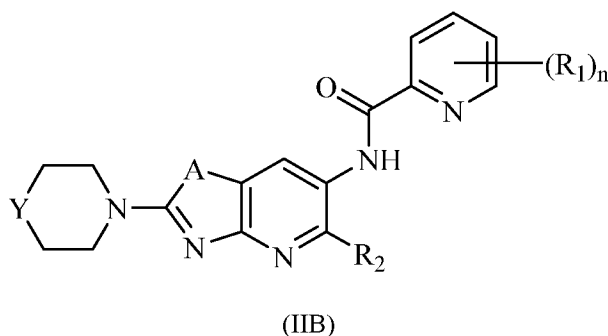
В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (II), которое представляет собой соединение формулы (IIA):



или его фармацевтически приемлемую соль;

где A, Y, R_1 , R_2 , R_3 , 'm', 'p' и 'n' такие же, как определены для соединения формулы (II).

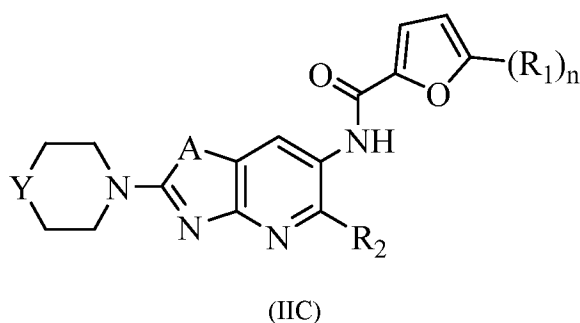
В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (II), которое представляет собой соединение формулы (IIB):



или его фармацевтически приемлемую соль;

где A, Y, R_1 , R_2 и 'n' такие же, как определены для соединения формулы (II).

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



5 или его фармацевтически приемлемую соль;

где A, Y, R₁, R₂, R₃ и 'n' такие же, как определены для соединений формулы (I).

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

10 В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению 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, гидроксиалкил или -NR_aR_b; R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или ацил.

15 В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, где R₁ представляет собой пиридил, пирозолил, пирролидинил или пиперидинил; каждый из которых необязательно замещен алкилом, алкокси, галогеном, гидроксильной группой, гидроксиалкилом или -NR_aR_b; R_a и R_b независимо представляют собой водород или ацил.

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

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

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

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

30 В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, где R₂ представляет собой пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, пиперазинил, азетидинил, пирозолил, фуранил, пиридил, азепанил или азабицикло[3.2.1]октанил; причем указанный заместитель представляет собой алкил, амино, галоген или гидроксил.

В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, где R_2 представляет собой необязательно замещенный арил; причем указанный заместитель представляет собой галоген.

5 В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, где R_2 представляет собой необязательно замещенный фенил; причем указанный заместитель представляет собой фтор.

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

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

В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению 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, пиразол, пирролидинил, каждый из которых необязательно замещен алкилом, алкокси, галогеном, гидроксильной группой, гидроксильным алкилом или $-NR_aR_b$; R_2 представляет собой водород, необязательно замещенный циклоалкилом, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл или $-NR_aR_b$; причем указанный заместитель представляет собой алкил, амино, галоген или гидроксил; R_a и R_b независимо представляют собой водород или алкил.

В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению 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, пиразол, пирролидинил; каждый из которых необязательно замещен алкилом, гидроксильной группой, гидроксильным алкилом или $-NR_aR_b$; R_a и R_b независимо представляют собой водород; R_2 представляет собой водород, необязательно замещенный циклоалкилом, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл или $-NR_aR_b$; причем указанный заместитель представляет собой алкил, амино, галоген или гидроксил; R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил, ацил или гетероцикл.

В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (IIA), (IIB) или (IIC), или его фармацевтически приемлемую соль, где 'n' равен 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (IIA) или (IIB), или его фармацевтически приемлемую соль, где 'p' равен 0 или 1.

В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (IIA) или (IIB), или его фармацевтически приемлемую соль, где 'm' равен 0 или 2.

В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (II), выбранное из:

6'-амино-N-(2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида;
6'-амино-N-(5-циклопропил-2-морфолинооксазол[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 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-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-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазол[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)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазол[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)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-метилпиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(3-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазол[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)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
6-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамида;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(5-(3-аминопирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(R)-N-(5-(3-аминопирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(R)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазол[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)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамида;
(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазол[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)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)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;

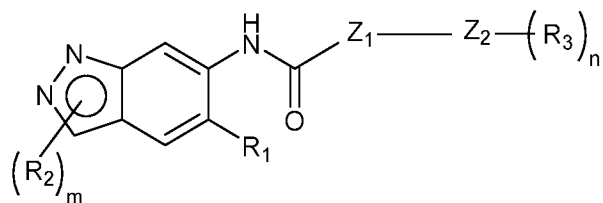
(S)-N-(5-(3-аминопиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(1H-пиразол-4-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(6-фторпиридин-3-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
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 их фармацевтически приемлемой соли или их стереоизомера.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (II) представляет собой соединение А.

В некоторых вариантах реализации ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс.

5 Provided herein is способ лечения или preventing рак у субъекта, включающий введение субъекту соединение формулы (III) conjointly with a B-cell лимфома 2 (BCL-2) ингибитор:



(III)

или его фармацевтически приемлемую соль;

где

5 Z_1 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл или отсутствует;

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

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

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

20 R_a и R_b независимо для каждого случая представляют собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл, 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.

25 В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где Z_1 представляет собой необязательно замещенный гетероцикл.

В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где Z_1 представляет собой циклоалкил, арил или гетероцикл, необязательно замещен одним или более заместителями выбранными, независимо для каждого случая, из гидроксильного, галоген, алкил, циклоалкил или NR_aR_b .

30 В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где Z_1 представляет собой необязательно замещенный гетероарил; причем указанный необязательный заместитель представляет собой алкил или циклоалкил.

35 В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где Z_1 представляет собой тетразолил, тиенил, триазолил, пирролил, пиридил, пиранил, пиазинил, пиридазинил, пиримидил, имидазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, фуранил, пиазолил, бензизоксазолил, бензотиазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензотриазинил, фталазинил, тиантрен, дибензофуранил,

дибензотиенил, бензимидазолил, индолил, изоиндолил, индазолил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, пуринил, птеридинил, 9Н-карбазолил, α -карболин, индолизинил, бензоизотиазолил, бензоксазолил, пирролопиридил, фуropyридинил, пуринил, бензотиадазолил, бензооксадазолил, бензотриазолил, бензотриадазолил, карбазолил, дибензотиенил, акридинил и пиазолопиримидил, каждый из которых необязательно замещенный.

В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где Z_1 представляет собой тетразолил, тиенил, триазолил, пирролил, пиридил, пиранил, пиазинил, пиридазинил, пиримидил, имидазолил, оксадазолил, тиадазолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, фуранил или пиазолил.

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

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

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

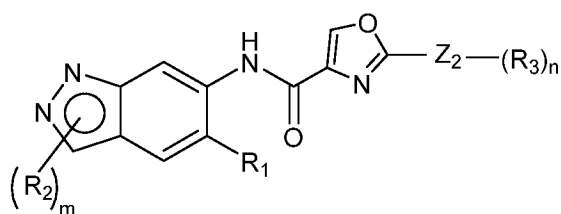
В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где Z_2 представляет собой циклоалкил, арил или гетероциклил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из гидроксигруппы, галогена,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

В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где Z_2 представляет собой гетероциклил.

В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению 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, пиазинил, пиридазинил, пиримидил, имидазолидинил, имидазолил, тиадазолил, тиазолил, тиазолидинил, изотиазолил, оксадазолил, оксазолил, пиазолил, пирролидинил, оксазолидинил, пиазолидинил, бензизоксазолил, бензотиазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензотриазинил, индолил, изоиндолил, индазолил, хинолинил, изохинолинил, пирролопиридил или пиазолопиримидил.

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

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

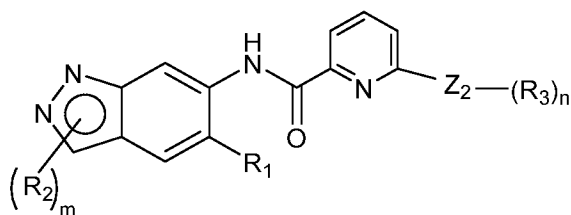


(IIIА)

или его фармацевтически приемлемую соль;

где Z_2 , R_1 , R_2 , R_3 , 'm', и 'n' такие, как определены для соединения формулы (III).

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

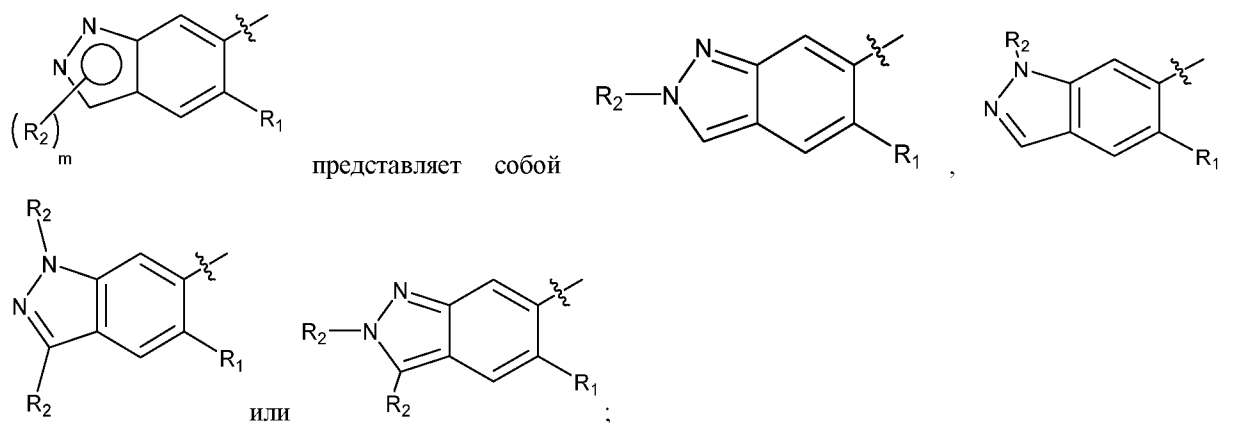


(IIIВ)

или его фармацевтически приемлемую соль;

- 10 где Z_2 , R_1 , R_2 , R_3 , 'm', и 'n' такие, как определены для соединения формулы (III).

В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, причем указанная группа



- 15 где R_1 , R_2 и 'm' такие же, как определены для соединения формулы (III).

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

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

- 20 В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где Z_2 представляет собой пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиридил, пиримидил или пиазолопиридил.

В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению 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 гетероцикл, необязательно замещенный арилалкил или необязательно замещенный гетероциклилалкил.

В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (III) или фармацевтически приемлемую соль, где R_1 представляет собой алкил, циклоалкил, арил, гетероцикл, арилалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными, независимо для каждого случая, из гидроксигруппы, галогена, алкила или гидроксипропила.

В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (III) или фармацевтически приемлемую соль, где R_1 представляет собой гетероцикл; необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой или гидроксипропилом.

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

В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (III) или фармацевтически приемлемую соль, где R_1 представляет собой пиперидинил, необязательно замещенный гидроксигруппой.

В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (III) или фармацевтически приемлемую соль, где R_1 представляет собой пирролидинил, необязательно замещенный гидроксигруппой.

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

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

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

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

В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению 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, гидроксиалкил или –SO₂-алкил.

В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где Z₁ представляет собой
5 необязательно замещенный пиридил; Z₂ представляет собой пирролидинил; R₁ представляет собой необязательно замещенные группы, выбранные из пиперидинила или пирролидинила; R₂ представляет собой необязательно замещенный алкил; R₃ представляет собой галоген, алкил, -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 способы согласно настоящему изобретению включают
10 соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где Z₁ представляет собой оксазол; Z₂ представляет собой пиридил, пиримидил или пирролидинил, пиперидинил, тетрагидропиридил, пиперазинил, пирролопиридил; R₁ представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из пиперидинил или пирролидинил; R₂ представляет собой необязательно замещенный алкил или циклопропил;
15 R₃ 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, –SO₂-алкил или представляет собой необязательно замещенный циклоалкил.

В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где 'm' равен 0.

В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают
20 соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где 'm' равен 1.

В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где 'm' равен 2.

В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают
25 соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где 'n' равен 0.

В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где 'n' равен 1.

В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают
соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где 'n' равен 2.

В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают
30 соединение формулы (III), выбранное 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-гидрокси-пирролидин-1-ил)-N-(2-метил-5-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-6-ил)пиколинамида;
(S)-2-(3-амино-пирролидин-1-ил)-N-(1-метил-5-(пиперидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-2-(3-амино-пирролидин-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-карбоксамид
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-карбоксамид;
(S)-2-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамид; и
N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-6-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид;

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (III) представляет собой соединение А.

В некоторых вариантах реализации ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс.

Фармацевтические композиции

В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают фармацевтическую композицию, содержащую соединение, раскрытое в настоящем описании, необязательно смешанную с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

Предполагается, что в контексте настоящего описания термин «композиция» охватывает продукт, содержащий конкретные ингредиенты в конкретных количествах, а также любой продукт, который прямо или косвенно образуется в результате комбинации конкретных ингредиентов в конкретных количествах.

В контексте настоящего описания термин «фармацевтическая композиция» относится к композиции (композициям), содержащей терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и традиционный фармацевтически приемлемый носитель.

Фармацевтическая композиция (композиции) согласно настоящему изобретению может быть введена перорально, например в форме таблеток, покрытых оболочкой, пилюлей, капсул, гранул или эликсиров. Однако введение также может быть осуществлено ректально, например в форме суппозиториев, 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 средств, в форме пластырей, или другими способами, например в форме аэрозолей или назальных спреев.

Указанная фармацевтическая композиция (композиции) обычно содержит примерно от 1% до 99%, например примерно от 5% до 75% или от примерно 10% до примерно 30% масс., соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей. Количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей в указанной фармацевтической композиции (композициях) может составлять от примерно 1 мг до примерно 1000 мг, или от примерно 2,5 мг до примерно 500 мг, или от примерно 5 мг до примерно 250 мг или находиться в любом диапазоне, входящем в более широкий диапазон, составляющий от 1 мг до 1000 мг, или более высокий или низкий диапазон, чем упомянутые выше диапазоны.

В настоящем изобретении также предложены способы приготовления раскрытых соединений для фармацевтического введения.

Композиции и способы согласно настоящему изобретению могут быть применены для лечения индивидуума, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах реализации указанный индивидуум представляет собой млекопитающее, такое как человек или отличное от человека млекопитающее. При введении животному, такому как человек, указанную композицию или соединение предпочтительно вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, соединение согласно настоящему 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 переносящие среды, такие как гликоли, глицерин, масла, такие как оливковое масло, или органические сложные эфиры для инъекций.

5 В предпочтительном варианте реализации, когда такие фармацевтические композиции предназначены для введения человеку, в частности для введения инвазивными путями (то есть, такими путями, как инъекция или имплантация, при которых не происходит транспорта или диффузии через эпителиальный барьер), указанный водный раствор является апирогенным или по существу апирогенным. Вспомогательные вещества могут быть выбраны, например, для осуществления отсроченного высвобождения агента или для избирательного нацеливания на одну или более клеток, тканей или органов. Указанная
10 фармацевтическая композиция может находиться в единичной лекарственной форме, такой как таблетка, капсула (включая вскрываемую капсулу и желатиновую капсулу), гранула, лиофилизат (lyophile) для разведения, порошок, раствор, сироп, суппозиторий, средство для инъекций или тому подобное. Указанная композиция также может присутствовать в трансдермальной системе доставки, например кожном пластыре. Указанная композиция также может присутствовать в растворе, подходящем для местного введения, таком
15 как глазные капли.

Фармацевтически приемлемый носитель может содержать физиологически приемлемые агенты, которые действуют, например, так, чтобы стабилизировать, повысить растворимость или повысить всасывание соединения, такого как соединение согласно настоящему изобретению. Такие физиологически приемлемые агенты включают, например, углеводы, такие как глюкоза, сахароза или декстраны,
20 антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или глутатион, хелатирующие агенты, низкомолекулярные белки или другие стабилизаторы или вспомогательные вещества. Выбор фармацевтически приемлемого носителя, включая физиологически приемлемый агент, зависит, например, от пути введения композиции. Препарат фармацевтической композиции может представлять собой самоэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства или самомикроэмульгирующуюся систему доставки лекарственного
25 средства. Фармацевтическая композиция (препарат) также может представлять собой липосому или другую полимерную матрицу, в которую может быть включено, например, соединение согласно настоящему изобретению. Например, липосомы, которые содержат фосфолипиды или другие липиды, представляют собой нетоксичные, физиологически приемлемые и метаболизируемые носители, которые относительно просты в изготовлении и введении.

30 Фраза «фармацевтически приемлемый» используется в настоящем описании для обозначения тех соединений, веществ, композиций и/или лекарственных форм, которые по результатам тщательной медицинской оценки подходят для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или иной проблемы или осложнения, в соответствии с разумным соотношением польза/риск.

35 Фраза «фармацевтически приемлемый носитель» в контексте настоящего описания означает фармацевтически приемлемое вещество, композицию или переносящую среду, такую как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующее вещество. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в смысле совместимости с другими ингредиентами состава и не причинять вреда пациенту. Некоторые примеры веществ, которые могут служить в качестве
40 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 натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразный трагакант;

(5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао и суппозиторные воски; (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) полиолы, такие как глицерин, сорбитол, маннитол 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 (21) другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических составах.

Фармацевтическая композиция (препарат) может быть введена субъекту любым из нескольких путей введения, включая, например, введение перорально (например, в виде жидких лекарственных форм для перорального введения (drenches), а именно водных или неводных растворов или суспензий, таблеток, капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), болюсов, порошков, гранул, паст для нанесения на язык); всасывание через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально); введение анально, ректально или вагинально (например, в виде пессария, крема или пены); парентерально (включая введение внутримышечно, внутривенно, подкожно или интратекально в виде, например, стерильного раствора или суспензии); назально; внутрибрюшинно; подкожно; трансдермально (например, в виде пластыря, наложенного на кожу) и местно (например, в виде крема, мази или спрея, нанесенного на кожу, или в виде глазных капель). Указанное соединение также может быть приготовлено для ингаляции. В некоторых вариантах реализации соединения может быть всего лишь растворено или суспендировано в стерильной воде. Подробности о соответствующих путях введения и подходящих для них композициях можно найти, например, в патентах США № 6110973, 5763493, 5731000, 5541231, 5427798, 5358970 и 4172896, а также в патентах, упомянутых в них.

Составы в целях удобства могут быть представлены в единичной лекарственной форме и могут быть получены любыми способами, хорошо известными в области фармацевтики. Количество активного ингредиента, который может быть объединен с веществом-носителем с получением лекарственной формы с однократной дозировкой, будет варьироваться в зависимости от субъекта, подвергаемого лечению, и конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, который может быть объединен с веществом-носителем с получением лекарственной формы с однократной дозировкой, в общем случае будет представлять собой такое количество соединения, которое оказывает терапевтический эффект. Как правило, из ста процентов указанное количество будет составлять от примерно 1 процента до примерно девяноста девяти процентов активного ингредиента, предпочтительно от примерно 5 процентов до примерно 70 процентов, наиболее предпочтительно от примерно 10 процентов до примерно 30 процентов.

Способы получения указанных составов или композиций включают стадию объединения активного соединения, такого как соединение согласно настоящему изобретению, с носителем и необязательно одним или более дополнительными ингредиентами. Как правило, указанные составы получают путем равномерного и тщательного объединения соединения согласно настоящему изобретению с жидкими носителями, или мелкоизмельченными твердыми носителями, или и теми и другими, а затем при необходимости придания полученному продукту формы.

Составы согласно настоящему изобретению, подходящие для перорального введения, могут находиться в форме капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), крахмальных капсул, пилюль, таблеток, таблеток для рассасывания (с применением ароматизированной основы, обычно сахарозы и гуммиарабика (acacia) или трагаканта), лиофилизата, порошков, гранул или в виде раствора или суспензии

в водной или неводной жидкости, или в виде жидкой эмульсии типа «масло-в-воде» или «вода-в-масле», или в виде эликсира или сиропа, или в виде пастилок (с применением инертной основы, такой как желатин и глицерин, или сахарозы и гуммиарабика), и/или в виде средств для полоскания рта и тому подобного, при этом каждая из указанных выше лекарственных форм содержит заранее установленное количество соединения согласно настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Композиции или соединения также могут быть введены в виде болюса, лекарственной каши (electuary) или пасты.

Для получения твердых лекарственных форм для перорального введения (капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблеток, пилюль, драже, порошков, гранул и тому подобного) активный ингредиент смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или гидрофосфат кальция, и/или любыми из следующих веществ: (1) наполнители или добавки (extenders), такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннитол и/или кремниевая кислота; (2) связующие вещества, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или гуммиарабик; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) разрыхляющие агенты, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) агенты, замедляющие растворение, такие как парафин; (6) ускорители всасывания, 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) комплексообразующие агенты, такие как модифицированные и немодифицированные циклодекстрины; и (11) окрашивающие агенты. В случае капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблеток и пилюль указанные фармацевтические композиции также могут содержать буферные агенты. Твердые композиции подобного типа также могут быть применены в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с применением таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное.

Таблетка может быть изготовлена путем прессования или формования необязательно с применением одного или более дополнительных ингредиентов. Прессованные таблетки могут быть получены с применением связующего вещества (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, натрия крахмала гликолята или сшитой натрийкарбоксиметилцеллюлозы), поверхностно-активного или диспергирующего агента. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящем аппарате смеси порошкообразного соединения, увлажненной с помощью инертного жидкого разбавителя.

На таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций, такие как драже, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), пилюли и гранулы, необязательно могут быть нанесены риски, или они необязательно могут быть получены с применением покрытий и оболочек, таких как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области приготовления фармацевтических составов. Они также могут быть приготовлены так, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение содержащегося в них активного ингредиента с применением, например, гидроксипропилметилцеллюлозы в различных соотношениях с обеспечением желаемого профиля высвобождения, других полимерных матриц, липосом и/или микросфер. Они могут быть стерилизованы, например, путем фильтрования через задерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены в стерильной воде, или

какой-либо другой стерильной среды для инъекций непосредственно перед применением. Указанные композиции также необязательно могут содержать замутняющие агенты и могут иметь такой состав, что они высвобождают активный ингредиент (ингредиенты) только или преимущественно в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно, с отсрочкой. Примеры заключающих композиций, которые могут быть применены, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент также может находиться в микроинкапсулированной форме при необходимости с одним или более из описанных выше вспомогательных веществ.

Жидкие лекарственные формы, подходящие для применения для перорального введения, включают фармацевтически приемлемые эмульсии, лиофилизаты для разведения, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активного ингредиента указанные жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, широко применяемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, циклодекстрины и их производные, солюбилизирующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое (germ), оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана, и их смеси.

Помимо инертных разбавителей композиции для перорального применения также могут включать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подслащивающие, ароматизирующие, окрашивающие, отдушивающие и консервирующие агенты.

Суспензии помимо активных соединений могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитола и полиоксиэтиленсорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

Составы фармацевтических композиций для ректального, вагинального или уретрального введения могут быть представлены в виде суппозитория, который может быть получен путем смешивания одного или более активных соединений с одним или более подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, включающими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, суппозиторный воск или салицилат, и который является твердым при комнатной температуре, но жидким при температуре тела и, таким образом, расплавится в прямой кишке или полости влагалища и высвободит активное соединение.

Составы фармацевтических композиций для введения в полость рта могут быть представлены в виде средства для полоскания рта, или перорального спрея, или пероральной мази.

В качестве альтернативы или дополнительно композиции могут быть приготовлены для доставки с помощью катетера, стента, проволоки (wire) или другого внутрисветного устройства. Такие устройства могут быть особенно подходящими для применения для доставки в мочевой пузырь, уретру, мочеточник, прямую кишку или кишечник.

Составы, которые подходят для вагинального введения, также включают pessaries, тампоны, кремы, гели, пасты, пены или составы для распыления, содержащие такие носители, которые известны в данной области техники как соответствующие.

Лекарственные формы для местного или трансдермального введения включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и средства для ингаляции. Указанное активное

соединение может быть смешано в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут потребоваться.

Указанные мази, пасты, кремы и гели помимо активного соединения могут содержать вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и спреи помимо активного соединения могут содержать вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок или смеси указанных веществ. Спреи могут дополнительно содержать традиционные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки соединения согласно настоящему изобретению в организм. Такие лекарственные формы могут быть изготовлены путем растворения или диспергирования указанного активного соединения в подходящей среде. Для увеличения потока (flux) указанного соединения через кожу также могут быть применены усилители всасывания. Скорость такого потока может регулироваться или путем обеспечения регулирующей скорости мембраны, или путем диспергирования указанного соединения в полимерной матрице или геле.

Офтальмологические составы, глазные мази, порошки, растворы и тому подобное также включены в объем настоящего изобретения. Иллюстративные офтальмологические составы описаны в публикациях заявок на патенты США № 2005/0080056, 2005/0059744 и патенте США № 6583124, содержания которых включены в настоящее описание посредством ссылок. При необходимости жидкие офтальмологические составы обладают свойствами, сходными со свойствами слезной жидкости, водянистой влаги или стекловидной влаги (vitreous humor), или совместимы с такими жидкостями. Предпочтительным путем введения является локальное введение (например, местное введение, такое как введение глазных капель, или введение с помощью имплантата).

Фразы «парентеральное введение» и «введенный парентерально» в контексте настоящего описания означают способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и указанные способы включают, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, интракапсулярную, внутриглазничную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, 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 с получением стерильных растворов или дисперсий для инъекций непосредственно перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты, растворенные вещества, которые делают состав изотоничным крови предполагаемого реципиента, или суспендирующие агенты или загустители.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут быть применены в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и тому подобное) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и органические сложные эфиры для инъекций, такие как этилолеат.

Необходимая текучесть может поддерживаться, например, путем применения покрывающих веществ, таких как лецитин, путем сохранения требуемого размера частиц в случае дисперсий и путем применения поверхностно-активных веществ.

Указанные композиции также могут содержать адъюванты, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты и диспергирующие агенты. Предотвращение действия микроорганизмов может быть обеспечено путем включения различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например парабена, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты и тому подобного. Также может быть желательно включить в указанные композиции изотонические агенты, такие как сахара, хлорид натрия и тому подобное. Кроме того, пролонгированное всасывание фармацевтической формы для инъекций может быть достигнуто путем включения агентов, которые отсрочивают всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях, чтобы продлить действие лекарственного средства, желательно замедлить всасывание указанного лекарственного средства в результате подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть достигнуто путем применения жидкой суспензии кристаллического или аморфного вещества, имеющего плохую растворимость в воде. Скорость всасывания лекарственного средства в этом случае зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. В качестве альтернативы отсроченного всасывания парентерально введенной формы лекарственного средства достигают путем растворения или суспендирования указанного лекарственного средства в масляной переносящей среде.

Депозитные формы для инъекций готовят путем получения микроинкапсулированных матриц соединений согласно настоящему изобретению в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от отношения лекарственного средства к полимеру и природы конкретного применяемого полимера можно регулировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Депозитные составы для инъекций также получают путем включения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканью организма.

Для применения в способах согласно настоящему изобретению активные соединения могут быть предоставлены сами по себе или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от примерно 0,1 до примерно 99,5% (более предпочтительно от примерно 0,5 до примерно 90%) активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

Способы введения также могут быть обеспечены с помощью возобновляемых (rechargeable) или биоразлагаемых устройств. За последние годы различные полимерные устройства с медленным высвобождением были разработаны и испытаны *in vivo* на контролируемую доставку лекарственных средств, включая белковые биофармацевтические средства. Могут быть применены различные биосовместимые полимеры (включая гидрогели), включая как биоразлагаемые, так и неразлагаемые полимеры, с получением имплантата для замедленного высвобождения соединения на конкретном участке-мишени.

Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях можно варьировать так, чтобы получить количество активного ингредиента, которое эффективно для обеспечения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения без токсичности для указанного пациента.

Выбранный уровень дозировки будет зависеть от различных факторов, включая активность конкретного применяемого соединения или комбинации соединений или сложного эфира, соли или амида

указанного соединения, путь введения, время введения, скорость выведения конкретного применяемого соединения (соединений), продолжительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или вещества, применяемые в комбинации с конкретным применяемым соединением (соединениями), возраст, пол, масса, состояние, общее состояние здоровья и история болезни пациента, подвергаемого лечению, и иные подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

Врач или ветеринар средней квалификации может легко определить и назначить терапевтически эффективное количество требуемой фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар мог бы начинать с доз фармацевтической композиции или соединения на уровне, более низком, чем уровень, требующийся для обеспечения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно повышать дозировку до тех пор, пока желаемый эффект не будет достигнут. Под «терапевтически эффективным количеством» подразумевается концентрация соединения, достаточная для достижения желаемого терапевтического эффекта. В общем случае подразумевается, что эффективное количество указанного соединения будет варьироваться в зависимости от массы, пола, возраста и истории болезни субъекта. Другие факторы, которые оказывают влияние на эффективное количество, могут включать, но не ограничиваются ими, тяжесть состояния пациента, нарушение, подвергаемое лечению, стабильность соединения и при необходимости иной тип терапевтического агента, подлежащего введению с соединением согласно настоящему изобретению. Большую суммарную дозу можно доставить путем многократного введения агента. Способы определения эффективности и дозировки известны специалистам в данной области техники (источник Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882, включенный в настоящее описание посредством ссылки).

Как правило, подходящая суточная доза активного соединения, применяемого в композициях и способах согласно настоящему изобретению, будет представлять собой такое количество указанного соединения, которое является самой низкой дозой, эффективной для обеспечения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза в общем случае будет зависеть от факторов, описанных выше.

При необходимости эффективная суточная доза активного соединения может быть введена в виде одной, двух, трех, четырех, пяти, шести или более субдоз, вводимых по отдельности с соответствующими интервалами в течение суток, необязательно, в единичных лекарственных формах. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения активное соединение может быть введено два или три раза в сутки. В предпочтительных вариантах реализации активное соединение будет вводиться один раз в сутки.

Пациент, получающий указанное лечение, представляет собой любое нуждающееся в этом животное, включая приматов, в частности людей, и других млекопитающих, таких как лошади, крупный рогатый скот, свиньи и овцы; а также домашнюю птицу и домашних животных в целом.

Смачивающие агенты, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также окрашивающие агенты, агенты для высвобождения, покрывающие агенты, подслащивающие, ароматизирующие и отдушивающие агенты, консерванты и антиоксиданты также могут присутствовать в указанных композициях.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) растворимые в воде антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, цистеина гидрохлорид, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и тому подобное; (2) растворимые в масле антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (БГА), бутилированный гидрокситолуол (БГТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и тому подобное; и (3) агенты, образующие хелаты с металлами,

такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), сорбитол, винная кислота, фосфорная кислота и тому подобное.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены 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 действия соединения согласно настоящему изобретению, (2) для модулирования фармакодинамики, улучшения всасывания или снижения дозировки профилактического и/или терапевтического соединения согласно настоящему изобретению и/или (3) для снижения или устранения побочных эффектов профилактического и/или терапевтического соединения согласно настоящему изобретению. В контексте настоящего описания фраза «совместное введение» относится к любой форме введения двух или более различных терапевтических соединений таким образом, что второе соединение вводят, пока ранее введенное терапевтическое соединение все еще эффективно в организме (например, два соединения одновременно эффективны в организме пациента, что может включать синергические эффекты двух указанных соединений). Например, различные терапевтические соединения могут быть введены или в одном составе, или в отдельных составах, одновременно или последовательно. В некоторых вариантах реализации различные терапевтические соединения могут быть введены в течение одного часа, 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 72 часов или недели друг от друга. Таким образом, индивидуум, который получает такое лечение, может получить преимущество от комбинированного действия различных терапевтических соединений. Соответствующие соединения могут быть введены одним или различными путями и одним или различными способами.

Комплексное лекарственное средство (concomitant medicine), содержащее соединения согласно настоящему изобретению и другое лекарственное средство, может быть введено в виде комбинированного препарата, в котором оба компонента содержатся в одном составе, или введено в виде отдельных составов. Введение посредством отдельных составов включает одновременное введение и/или введение указанных составов, разделенное некоторыми временными интервалами. В случае введения с некоторыми временными интервалами сначала может быть введено соединение согласно настоящему изобретению, а затем другое лекарственное средство, или сначала может быть введено другое лекарственное средство, а затем соединение согласно настоящему изобретению при условии, что указанные два соединения одновременно активны в организме пациента по меньшей мере некоторое время при совместной терапии. Соответствующие лекарственные средства могут быть введены одним или различными путями и одним или различными способами.

Дозировка другого лекарственного средства может быть должным образом выбрана из расчета на дозировку, которая применялась в клинической практике, или может представлять собой уменьшенную дозировку, которая эффективна при введении в комбинации с соединением согласно настоящему изобретению. Соотношение для получения состава соединения согласно настоящему изобретению и другого лекарственного средства может быть должным образом выбрано в соответствии с возрастом и массой субъекта, подвергаемого введению, способом введения, временем введения, нарушением, подлежащим лечению, симптомом и их комбинацией. Например, другое лекарственное средство может быть применено в количестве, составляющем от примерно 0,01 до примерно 100 масс. частей из расчета на 1 масс. часть соединения согласно настоящему изобретению. Другое лекарственное средство может представлять собой комбинацию двух или более разновидностей каких-либо лекарственных средств в подходящем соотношении. Другое лекарственное средство, которое дополняет и/или усиливает профилактическую и/или терапевтическую эффективность соединения согласно настоящему изобретению, включает не только

лекарственные средства, которые уже обнаружены, но и лекарственные средства, которые будут обнаружены в дальнейшем на основе указанного выше механизма.

В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению может быть применено совместно с нехимическими способам лечения рака. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению может быть применено совместно с лучевой терапией. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению может быть применено совместно с хирургической операцией, с термоабляцией, с фокусированной ультразвуковой терапией, с криотерапией или с любой их комбинацией.

Способы лечения

DLBCL представляет собой агрессивную лимфому, которая может возникать в лимфоузлах или за пределами лимфатической системы, в желудочно-кишечном тракте, яичках, щитовидной железе, коже, молочной железе, костях или мозге. DLBCL представляет собой рак В-клеток, типа лейкоцитов, ответственных за выработку антител. Обычно DLBCL возникает из нормальных В-клеток, но она также может представлять собой злокачественную трансформацию других типов лимфомы или лейкоза. DLBCL имеет подтипы, которые называются в соответствии с происхождением задействованных клеток и включают В-клеточноподобную лимфому из клеток зародышевого центра (GCB) и активированную В-клеточноподобную лимфому (ABC), каждая из которых имеет различную клиническую картину и прогноз. Опухолевые клетки подгруппы В-клеточноподобной лимфомы из клеток зародышевого центра очень похожи на нормальные В-клетки в зародышевом центре и, как правило, характеризуются благоприятным прогнозом. Опухолевые клетки активированной В-клеточноподобной лимфомы характеризуются более плохим прогнозом и получили свое название в результате исследований, в которых демонстрируется непрерывная активация некоторых путей, в нормальном состоянии активируемых, когда В-клетки взаимодействуют с антигеном. Путь NF- κ B, который в нормальном состоянии участвует в превращении В-клеток в плазматические клетки, является важным примером одного из таких путей.

Активность киназы IRAK-4 необходима для передачи сигнала толл-подобного рецептора (TLR) и рецептора интерлейкина-1 (IL-1R) в различных типах миелоидных и лимфоидных клеток. Рекрутирование IRAK4 к указанным рецепторам и ее последующая активация осуществляется с помощью адаптерного белка MYD88, который мутирует в ~22% случаев DLBCL. Активирующая мутация MYD88 L265P обнаруживается в ~30% подтипа DLBCL ABC и ~6% подтипа DLBCL GCB и приводит к конститутивной активации передачи сигнала NF- κ B, что соответствует худшему прогнозу. При макроглобулинемии Вальденстрема (WM) активирующая мутация MYD88-L265P присутствует в >90% случаев.

Некоторые ингибиторы IRAK-4, такие как Соединение А, раскрытое в настоящем описании, демонстрируют дозозависимую эффективность на ксенотрансплантатных опухолевых моделях (xenograft tumor models) ABC-DLBCL MYD88-L265P с применением линий клеток OCI-LY3 и OCI-LY10. Соединение А является эффективным в случае полученных от пациента ксенотрансплантатных (PDX) опухолей ABC-DLBCL, содержащих активирующие мутации как в сигнальном пути TLR/IL-1R, так и в сигнальном пути В-клеточного рецептора (BCR) (двойные мутанты MYD88 и CD79B). На путь BCR косвенно влияют некиназные мишени, такие как ингибиторы белка В-клеточной лимфомы 2 (BCL-2). Лечение с применением исключительно ингибитора IRAK-4 и лечение с применением исключительно ингибитора BCL-2, такого как венетоклакс, не приводило к значительному ответу опухоли. Однако лечение с применением как ингибитора IRAK-4, так и ингибитора BCL-2 продемонстрировало синергический эффект ингибирования роста опухоли.

В настоящем описании раскрыты способы лечения или предотвращения диффузной В-крупноклеточной лимфомы или макроглобулинемии Вальденстрема, которые включают введение раскрытого соединения с ингибитором BCL-2. В некоторых вариантах реализации указанная DLBCL представляет собой активированную В-клеточноподобную DLBCL. В некоторых вариантах реализации указанная DLBCL характеризуется мутацией L265P в MYD88 и/или транслокацией BCL. В некоторых вариантах реализации ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс (ABT-199).

Неходжкинские лимфомы

Комбинация ингибитора IRAK-4 и ингибитора BCL-2 может быть предпочтительной для лечения или предотвращения других неходжкинских лимфом, таких как лимфома из клеток мантийной зоны (MCL), лимфома из клеток маргинальной зоны (MZL), фолликулярная лимфома (ФЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (МЛЛ), лимфома ЦНС и лимфома яичка. Неходжкинские лимфомы представляют собой раковые заболевания, которые возникают в лейкоцитах, называемых лимфоцитами. Указанные раковые заболевания могут поражать В-клетки или Т-клетки, причем В-клеточные лимфомы более распространены. Индолентные лимфомы, такие как ФЛ и MZL, растут медленно. Агрессивные лимфомы, которые растут быстро, включают DLBCL.

MZL часто возникает в желудке. Лимфома лимфоидной ткани слизистых оболочек (ЛТСО) является наиболее распространенной формой лимфомы из клеток маргинальной зоны, которая возникает за пределами лимфоузлов. Другие типы включают узловую лимфому из клеток маргинальной зоны, возникающую внутри лимфоузлов, и селезеночную лимфому из клеток маргинальной зоны внутри селезенки.

ФЛ представляет собой лимфому из В-клеток центра фолликула (центроцитов и центробластов), которая имеет по меньшей мере частично фолликулярный рисунок. Она обусловлена транслокацией между хромосомами 14 и 18, которая приводит к гиперэкспрессии гена bcl-2. Опухоль состоит из фолликулов, содержащих смесь центроцитов (расщепленных клеток центра фолликула) и центробластов (больших нерасщепленных клеток центра фолликула). Указанные фолликулы окружены незлокачественными клетками, главным образом Т-клетками. В фолликулах обычно преобладают центроциты; центробласты обычно находятся в меньшинстве.

ХЛЛ является наиболее распространенным типом лейкоза. ХЛЛ поражает В-клеточные лимфоциты, которые происходят из костного мозга, развиваются в лимфоузлах и в нормальном состоянии борются с инфекцией посредством выработки антител. При ХЛЛ В-клетки растут неконтролируемым образом и накапливаются в костном мозге и крови, где они вытесняют здоровые клетки крови. ХЛЛ представляет собой стадию мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (МЛЛ), типа В-клеточной лимфомы, которая проявляется прежде всего в лимфоузлах. ХЛЛ и МЛЛ считаются одним и тем же причинным заболеванием, только с разными проявлениями. Большинству людей диагноз ставится без симптомов в результате стандартного анализа крови, который демонстрирует высокое содержание лейкоцитов. По мере прогрессирования ХЛЛ приводит к «опухшим» лимфоузлам, селезенке и печени и в конечном итоге к анемии и инфекциям.

Лимфома ЦНС, также известная как микроглиома и первичная лимфома головного мозга, представляет собой первичную внутричерепную опухоль, возникающую главным образом у пациентов с тяжелым иммунодефицитом (обычно у пациентов со СПИДом). Лимфома ЦНС в высокой степени связана с инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), (> 90%) у пациентов с иммунодефицитом (таких как пациенты со СПИДом и пациенты с иммуносупрессией). Лимфома ЦНС является типом DLBCL.

Лимфома яичка представляет собой редкое внеузловое проявление неходжкинской лимфомы. Лимфома яичка является типом DLBCL. Лимфома яичка часто связана с неходжкинской лимфомой (НХЛ) Беркитта и мелкоклеточной НХЛ, не являющейся лимфомой Беркитта, Т-клеточным острым лимфобластным лейкозом (Т-ОЛЛ), первичной диффузной крупноклеточной лимфомой яичка, ВИЧ-ассоциированной агрессивной В-клеточной лимфомой и лимфомой, ассоциированной с Т-лимфотропным вирусом человека первого типа (HTLV-1). Лимфома является наиболее распространенным вторичным раком яичка. Среди мужчин старше 50 лет лимфома яичка является более распространенной, чем первичные опухоли яичка.

Лейкозы

Комбинация ингибитора IRAK-4 и ингибитора BCL-2 может быть предпочтительной для лечения или предотвращения лейкоза, включая, но не ограничиваясь ими, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и миелодиспластические синдромы (МДС). Лейкоз представляет собой группу раковых заболеваний, которые обычно возникают в костном мозге и приводят к большим количествам аномальных лейкоцитов. Указанные лейкоциты являются не полностью созревшими и называются бластами или лейкозными клетками. Точная причина лейкоза неизвестна.

При остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) и ОМЛ происходит быстрое увеличение числа незрелых клеток крови. Вытеснение (crowding), которое происходит из-за таких клеток, делает костный мозг неспособным вырабатывать здоровые клетки крови. При остром лейкозе требуется немедленное лечение из-за быстрого прогрессирования и накопления злокачественных клеток, которые затем выходят в кровоток и распространяются по другим органам тела. При хроническом лимфоцитарном лейкозе (ХЛЛ) и хроническом миелогенном лейкозе (ХМЛ) происходит чрезмерное накопление относительно зрелых, но тем не менее аномальных лейкоцитов. При том, что обычно прогрессирование происходит месяцы или годы, указанные клетки вырабатываются с гораздо большей скоростью, чем нормальные, что приводит к образованию множества аномальных лейкоцитов. В то время как острый лейкоз лечат немедленно, хронические формы иногда подвергают мониторингу в течение некоторого времени перед лечением для обеспечения максимальной эффективности терапии. При ОЛЛ и ХЛЛ происходит злокачественное изменение клеток типа клеток костного мозга, которые в нормальном состоянии продолжают образование лимфоцитов, которые представляют собой борющиеся с инфекцией клетки иммунной системы. Большинство лимфоцитарных лейкозов затрагивают конкретный подтип лимфоцитов, В-клетки. При ОМЛ и ХМЛ происходит злокачественное изменение клеток типа клеток костного мозга, которые в нормальном состоянии продолжают образование эритроцитов, некоторых других типов лейкоцитов и тромбоцитов.

Миелодиспластические синдромы представляют собой группу раковых заболеваний, при которых незрелые клетки крови в костном мозге не созревают и, таким образом, не становятся здоровыми клетками крови. Некоторые типы могут развиваться в острый миелоидный лейкоз. Всемирная организация здравоохранения установила следующие категории миелодиспластического синдрома: рефрактерная анемия, рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами, рефрактерная анемия с избытком бластов в стадии трансформации и хронический миеломоноцитарный лейкоз. Факторы риска развития одного из указанных синдромов включают предшествующую химиотерапию или лучевую терапию, воздействие некоторых химических веществ, таких как табачный дым, пестициды и бензол, и воздействие тяжелых металлов, таких как ртуть или свинец. Проблемы с образованием клеток крови приводят к некоторому сочетанию низкого содержания эритроцитов, низкого содержания тромбоцитов и низкого содержания лейкоцитов. При

некоторых типах происходит увеличение незрелых клеток крови, называемых бластами, в костном мозге или крови. Типы МДС основаны на специфических изменениях в клетках крови и костном мозге. Как правило, выживаемость после постановки диагноза составляет 2,5 года.

5 *Миелопролиферативные неоплазмы*

Миелопролиферативные неоплазмы включают хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), хронический нейтрофильный лейкоз (ХНЛ), истинную полицитемию (ИП), первичный миелофиброз, эссенциальную тромбоцитемию, хронический эозинофильный лейкоз и мастоцитоз. ХНЛ представляет собой редкий миелопролиферативный неоплазм, который характеризуется устойчивой нейтрофилией в периферической крови, миелоидной гиперплазией в костном мозге и сопутствующим увеличением печени и селезенки. ХНЛ может поражать кровь, костный мозг, селезенку и печень или другую ткань, которая может быть инфильтрирована нейтрофилами.

Истинная полицитемия (ИП) представляет собой редкий неоплазм, при котором костный мозг вырабатывает слишком много эритроцитов. Это также может приводить к повышенной выработке лейкоцитов и тромбоцитов. Будучи первичной полицитемией, истинная полицитемия вызвана опухолевой пролиферацией и созреванием эритроидных, мегакариоцитарных и гранулоцитарных элементов с развитием так называемого панмиелоза. В отличие от вторичных полицитемий ИП связана с низким содержанием в сыворотке гормона эритропоэтина (ЭПО).

Первичный миелофиброз представляет собой относительно редкий рак костного мозга, при котором пролиферация аномального клона гемопоэтических стволовых клеток в костном мозге и других участках приводит к фиброзу или замещению костного мозга рубцовой тканью. Миелофиброз может развиваться вторично по отношению к истинной полицитемии или эссенциальной тромбоцитемии. Миелофиброз является формой миелоидной метаплазии, которая относится к изменению типа клеток в кроветворной ткани костного мозга. Выработка цитокинов, таких как фактор роста фибробластов, аномальным клоном гемопоэтических клеток (в частности, мегакариоцитами) приводит к замещению гемопоэтической ткани костного мозга соединительной тканью путем коллагенового фиброза. Уменьшение гемопоэтической ткани ухудшает способность пациента вырабатывать новые клетки крови, что приводит к прогрессирующей панцитопении, дефициту клеток крови всех типов. Происходит прогрессирующее рубцевание или фиброз костного мозга, и гемопоэтические клетки вынуждены мигрировать в другие области, в частности печень и селезенку, которые становятся увеличенными.

Эссенциальная тромбоцитемия представляет собой редкое хроническое состояние крови, характеризующееся повышенной выработкой тромбоцитов мегакариоцитами в костном мозге. Она может, хотя и редко, развиваться в острый миелоидный лейкоз или миелофиброз. При эссенциальной тромбоцитемии мегакариоциты более чувствительны к факторам роста. Тромбоциты, полученные из аномальных мегакариоцитов, являются активированными, что наряду с повышенным содержанием тромбоцитов повышает вероятность тромбоза.

Хронический эозинофильный лейкоз характеризуется избытком эозинофилов (типа лейкоцитов), которые обнаруживаются в костном мозге, крови и других тканях. Хронический эозинофильный лейкоз может оставаться без изменений в течение многих лет, или он может быстро прогрессировать до острого лейкоза.

Мастоцитоз представляет собой редкое нарушение активации тучных клеток, встречающееся как у детей, так и у взрослых, вызванное присутствием слишком большого количества тучных клеток (мастоцитов)

и CD34+ предшественников тучных клеток. Тучные клетки располагаются в соединительной ткани, включая кожу, слизистые оболочки желудка и кишечника и другие участки. Они играют важную роль в обеспечении защиты указанных тканей от заболеваний. Путем высвобождения химических «сигналов тревоги», таких как гистамин, тучные клетки привлекают другие основные элементы системы иммунной защиты в те области тела, где они необходимы. Люди, пораженные мастоцитозом, подвержены зуду, крапивнице и анафилактическому шоку, вызванным высвобождением гистамина из тучных клеток. Наиболее распространенным кожным мастоцитозом является пигментная крапивница, часто встречающаяся у детей.

Солидные злокачественные опухоли

Основными типами солидных злокачественных опухолей являются саркомы, карциномы, меланомы и глиобластомы. Саркомы представляют собой опухоли в кровеносных сосудах, кости, жировой ткани, связках, лимфатических сосудах, мышцах или сухожилиях. Карциномы представляют собой опухоли, которые образуются в эпителиальных клетках. Эпителиальные клетки находятся в коже, железах и слизистой оболочке органов. Меланомы представляют собой опухоли, которые развиваются в пигментсодержащих клетках, известных как меланоциты. Глиобластома представляет собой агрессивный рак, который возникает в мозге. Она может или возникать из нормальных клеток мозга, или развиваться из уже существующей астроцитомы низкой степени злокачественности. Солидная опухоль растет на анатомическом участке за пределами кровотока (в отличие, например, от раковых заболеваний гемопоэтического происхождения, таких как лейкозы) и требует образования небольших кровеносных сосудов и капилляров для снабжения питательными веществами и т.д. растущей опухолевой массы.

Неограничивающие примеры солидных злокачественных опухолей включают рак желчных путей (например, холангиокарциному), рак мочевого пузыря, рак груди (например, аденокарциному груди, папиллярную карциному груди, рак молочной железы, медуллярную карциному груди), рак головного мозга (например, менингиому; глиому, например астроцитому, олигодендроглиому, глиобластомы; медуллобластому), рак шейки матки (например, аденокарциному шейки матки), колоректальный рак (например, рак толстой кишки, рак прямой кишки, колоректальную аденокарциному), рак желудка (например, аденокарциному желудка), гастроинтестинальную стромальную опухоль (ГИСО), рак головы и шеи (например, плоскоклеточную карциному головы и шеи, рак полости рта (например, плоскоклеточную карциному полости рта (ПКПР)), рак почки (например, нефробластому, также известную как опухоль Вильмса, почечно-клеточную карциному), рак печени (например, гепатоцеллюлярный рак (ГЦР), злокачественную гепатому), рак легкого (например, бронхогенную карциному, мелкоклеточный рак легкого (МРЛ), немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), аденокарциному легкого), нейробластому, нейрофибромому (например, нейрофиброматоз (НФ) 1 типа или 2 типа, шванноматоз), нейроэндокринный рак (например, гастроэнтеропанкреатическую нейроэндокринную опухоль (ГЭП-НЭО), карциноидную опухоль), остеосаркому, рак яичника (например, цистаденокарциному, эмбриональную карциному яичника, аденокарциному яичника), рак поджелудочной железы (например, аденокарциному поджелудочной железы, внутрипротоковую папиллярную муцинозную опухоль (ВПМО)), рак предстательной железы (например, аденокарциному предстательной железы), рак кожи (например, плоскоклеточную карциному (ПКК), кератоакантому (КА), меланому, базально-клеточную карциному (БКК)) и саркому мягких тканей (например, злокачественную фиброзную гистиоцитому (ЗФГ), липосаркому, злокачественную опухоль оболочек периферических нервов (ЗООПН), хондросаркому, фибросаркому, миксосаркому, остеосаркому).

Другие злокачественные новообразования

Помимо раковых заболеваний, описанных выше, раскрытые способы подходят для применения для лечения самых разнообразных раковых заболеваний.

В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), аденокортикальную карциному, рак анального канала, рак аппендикса, атипичную тератоидно-рабдоидную опухоль, базально-клеточную карциному, рак желчного протока, рак мочевого пузыря, рак костей, опухоль головного мозга, астроцитому, опухоль головного и спинного мозга, глиому ствола головного мозга, атипичную тератоидно-рабдоидную опухоль центральной нервной системы, эмбриональные опухоли центральной нервной системы, рак груди, бронхиальные опухоли, лимфому Беркитта, карциноидную опухоль, карциному неизвестной первичной локализации, рак центральной нервной системы, рак шейки матки, раковые заболевания у детей, хордому, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), хронические миелопролиферативные нарушения, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, протоковую карциному *in situ* (DCIS), эмбриональные опухоли, рак эндометрия, эпендимобластому, эпендимому, рак пищевода, эстезионейробластому, саркому Юинга, экстракраниальную герминогенную опухоль, внегонадную герминогенную опухоль, рак внепеченочного желчного протока, рак глаза, фибросаркому, фиброзную гистиоцитому кости, рак желчного пузыря, рак желудка, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО), герминогенную опухоль, герминогенную опухоль яичника, гестационную трофобластическую опухоль, глиому, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак сердца, гепатоцеллюлярный рак, гистиоцитоз, рак из клеток Лангерганса, лимфому Ходжкина, гипофарингеальный рак, внутриглазную меланому, опухоли островковых клеток, саркому Капоши, рак почки, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, рак гортани, лейкоз, рак губы и полости рта, рак печени, лобулярную карциному *in situ* (LCIS), рак легкого, лимфому, СПИД-ассоциированную лимфому, макроглобулинемию, рак груди у мужчин, медуллобластому, медуллоэпителиому, меланому, карциному из клеток Меркеля, злокачественную мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи при невыявленной первичной опухоли (Metastatic Squamous Neck Cancer with Occult Primary), срединную карциному, затрагивающую ген NUT (Midline Tract Carcinoma Involving NUT Gene), рак рта, синдром множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому/плазмноклеточное новообразование, грибовидный микоз, миелодиспластический синдром, миелодиспластический/миелопролиферативный неоплазм, хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), миелому, множественную миелому, хроническое миелопролиферативное нарушение, рак носовой полости, рак околоносовых пазух, рак носоглотки, нейробластому, неходжкинскую лимфому, немелкоклеточный рак легкого, рак полости рта, рак ротовой полости, рак губы, рак ротоглотки, остеосаркому, рак яичника, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиому, рак околоносовых пазух, рак носовой полости, рак парашитовидной железы, рак полового члена, фарингеальный рак, феохромоцитому, опухоли паренхимы шишковидного тела промежуточной дифференцировки, пинеобластому, опухоль гипофиза, плазмноклеточное новообразование, плевропульмональную бластому, рак груди, первичную лимфому центральной нервной системы (ЦНС), рак предстательной железы, рак прямой кишки, почечно-клеточный рак, светлоклеточную почечно-клеточную карциному, рак почечной лоханки, рак мочеточника, переходно-клеточный рак, ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнной железы, саркому, синдром Сезари, рак кожи, мелкоклеточный рак легкого, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, плоскоклеточную карциному, плоскоклеточный рак шеи при невыявленной первичной опухоли,

плоскоклеточную карциному головы и шеи (ПКГШ), рак желудка, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, Т-клеточную лимфому, рак яичка, рак горла, тимому, карциному тимуса, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, трижды негативный рак груди (ТНРГ), гестационную трофобластическую опухоль, рак неизвестной первичной локализации (Unknown Primary), необычный рак у детей, рак уретры, рак матки, саркому матки, макроглобулинемию Вальденстрема или опухоль Вильмса.

В дополнительных вариантах реализации настоящего изобретения указанный рак выбран из рака мочевого пузыря, рака груди, рака пищевода, рака желудка, рака головы и шеи, саркомы Капоши, рака легкого (включая немелкоклеточный рак легкого и мелкоклеточный рак легкого), меланомы, рака яичника, рака поджелудочной железы, рака полового члена, рака предстательной железы, герминогенного рака яичка, тимомы и карциномы тимуса.

В настоящем описании раскрыты способы лечения или предотвращения других подтипов В-клеточной неходжкинской лимфомы (НХЛ) включая, но не ограничиваясь ими, лимфому из клеток мантийной зоны (MCL), лимфому из клеток маргинальной зоны (MZL), фолликулярную лимфому (ФЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (МЛЛ), лимфому ЦНС и лимфому яичка, которые включают введение раскрытого соединения с ингибитором BCL-2.

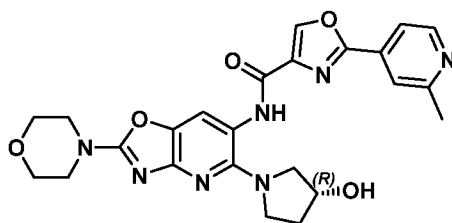
В настоящем описании раскрыты способы лечения или предотвращения лейкоза, включая, но не ограничиваясь ими, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и миелодиспластические синдромы (МДС), которые включают введение раскрытого соединения с ингибитором BCL-2. Кроме того, в настоящем описании раскрыты способы лечения или предотвращения миелопролиферативных неоплазм и солидных раковых опухолей, включая, но не ограничиваясь ими, рак поджелудочной железы и рак груди.

В некоторых вариантах реализации введение совместно с ингибитором BCL-2 обеспечивает улучшенную эффективность по сравнению с отдельным введением соединения формулы (I), соединения формулы (II) или соединения формулы (III) и ингибитора BCL-2. В некоторых вариантах реализации введение совместно с ингибитором BCL-2 обеспечивает синергический эффект.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I), соединение формулы (II) или соединение формулы (III) и ингибитор BCL-2 вводят одновременно. В других вариантах реализации указанный ингибитор BCL-2 вводят в течение периода от примерно 5 минут до примерно 168 часов до или после введения соединения формулы (I), соединения формулы (II) или соединения формулы (III).

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, раскрытой в настоящем описании, для применения для лечения или предотвращения DLBCL или WM совместно с ингибитором BCL-2, описанным в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, раскрытой в настоящем описании, для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения DLBCL или WM совместно с ингибитором BCL-2, описанным в настоящем документе.

Подходящие соединения для композиций и способов, раскрытых в настоящем описании, раскрыты в публикациях WO2015/104662, WO2015/104688 и WO2015/193846, каждая из которых полностью включена в настоящее описание посредством ссылки. В частности, см. соединения, раскрытые в указанных публикациях как ингибиторы IRAK-4.



Соединение А

Пример 1: Подавление роста опухоли *in vivo* на модели опухоли ABC-DLBCL

5 Самкам мышей SCID Beige имплантировали линию клеток ABC-DLBCL OCI-Ly10, несущих мутации, активирующие пути TLR (MYD88-L265P) и BCR (CD79A ITAM). Мышей подвергали лечению Соединением А (50 мг/кг, 1 раз в сутки, п/о, суспензия в 0,5% Tween 20 и 0,25% гидроксиэтилцеллюлозе), венетоклаксом (75 мг/кг, 1 раз в сутки, п/о, раствор в 60% Phosal 50PG, 30% ПЭГ 400 и 10% этаноле) или их комбинацией непрерывно в течение 21 суток. Лечение единственным агентом в виде Соединения А и
10 венетоклакса демонстрировало умеренное подавление роста опухоли (ПРО) 63% и 71% соответственно, а комбинация указанных агентов демонстрировала регрессию опухоли (РЕГ). На ФИГ. 1 проиллюстрированы данные эффекты в отношении роста опухоли. Как показано на ФИГ. 2, комбинация переносилась к концу лечения без уменьшения массы тела относительно массы до введения.

После 21-дневного периода лечения мышам делали 19-дневный перерыв во введении. После 5 суток
15 перерыва наблюдался резкий рост опухоли у мышей, получавших лечение единственными агентами, и данный резкий рост продолжался в течение оставшегося перерыва, как показано на ФИГ. 3. В противоположность этому, опухоли после лечения комбинацией указанных агентов не проявляли детектируемого повторного роста до 10 суток перерыва в лечении и демонстрировали низкую скорость роста в течение последующих 9 суток. После указанного 19-суточного перерыва во введении возобновляли
20 введение соответствующих лекарств в каждой когорте. После 7 суток повторного введения при соответствующем лечении комбинацией Соединение А плюс венетоклакс опухоли в каждой когорте демонстрировали противоопухолевые ответы в виде регрессии опухолей, как показано на ФИГ. 3.

Пример 2: Подавление роста опухоли *in vivo* на модели опухоли ABC-DLBCL

Самкам мышей SCID Beige имплантировали клетки SU-DHL-2, несущие мутации, активирующие
25 пути MYD88-S222R. Мышам подвергали лечению Соединением А (100 мг/кг, 1 раз в сутки п/о, суспензия в 0,5% Tween 20 и 0,25% гидроксиэтилцеллюлозе), венетоклаксом (75 мг/кг, 1 раз в сутки, п/о, раствор в 60% Phosal 50PG, 30% ПЭГ 400 и 10% этаноле) или их комбинацией непрерывно в течение 27 суток.

Все данные о состоянии организма, включая массу тела, длину опухоли, диаметр опухоли, изъязвление опухоли, клинические признаки и смертность животных, собирали в Study Director. Изъязвление
30 опухоли оценивали по 6-уровневой системе, где тяжесть 4 или выше требовала внимания. В конце исследования (24 часа после последней дозы) всех выживших животных проверяли внешне на наличие возможных клинических аномалий или нежелательных клинических признаков, и последний раз измеряли вес и размеры опухолей..

Лечение Соединением А в качестве единственного агента обеспечивали умеренное подавление роста
35 опухоли(ПРО), составляющее 66% на 28-е сутки. Значительного эффекта в отношении роста опухоли при

лечении венетоклаксом в качестве единственного агента не наблюдалось. Лечение комбинацией Соединения А и венетоклакса демонстрировала ПРО в 24% на 28-е сутки (ФИГ. 4).

	Доза (мг/кг)	% ПРО % (28-е сутки)	Р-значение (t-критерий)	Количество мышей (28-е сутки)
Носитель	-	н/п	н/п	10/10
СА-4948	100	66	<0,0001	10/10
Венетоклакс	75	н/п	0,1	10/10
СА-4948 + венетоклакс	100 + 75	24	0,053	10/10

Комбинация переносилась в конце лечения без потери массы тела относительно массы тела перед введением (ФИГ. 5).

5 Включение посредством ссылки

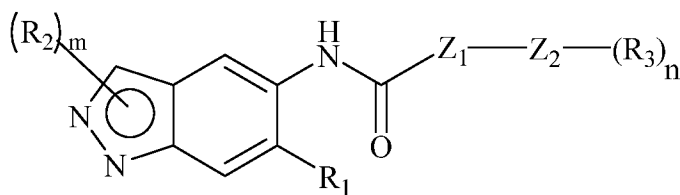
Все публикации и патенты, упомянутые в настоящем описании, полностью включены в настоящее описание посредством ссылки, как если бы для каждой индивидуальной публикации или патента было бы конкретно и индивидуально указано, что они включены посредством ссылки. В случае противоречия настоящая заявка, включая все приведенные в ней определения, имеет решающее значение.

10 Эквиваленты

Несмотря на то, что обсуждались конкретные варианты реализации настоящего изобретения, приведенное выше описание является иллюстративным и не ограничивающим. Специалистам в данной области техники после рассмотрения настоящего описания и приведенной ниже формулы изобретения станут очевидны различные вариации настоящего изобретения. Полный объем настоящего изобретения должен быть определен со ссылкой на формулу изобретения с полным объемом ее эквивалентов и описание с такими вариациями.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или предотвращения рака у субъекта, включающий введение субъекту ингибитора В-клеточной лимфомы 2 (BCL-2) совместно с соединением формулы (I):



(I)

5 или фармацевтически приемлемой солью указанного соединения;

где

Z₁ представляет собой необязательно замещенный гетероарил;

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

10 R₁ представляет собой алкил, циано, -NR_aR_b или необязательно замещенную группу, выбранную из циклоалкила, арила или гетероциклила; причем указанный заместитель в каждом случае независимо представляет собой алкил, алкокси, галоген, гидроксил, гидроксипалкил, амина, аминалкил, нитро, циано, галогеналкил, галогеналкокси, -OCO-CH₂-O-алкил, -OP(O)(O-алкил)₂ или -CH₂-OP(O)(O-алкил)₂;

15 R₂ 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, гидроксил, гидроксиалкил, галогеналкил или галогеналкокси;

R₃ в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, алкил, галогеналкил, галогеналкоксил, алкокси, -NR_aR_b, гидроксил или гидроксильный алкил;

20 R_a представляет собой водород или алкил;

R_b представляет собой водород, алкил, ацил, гидроксилалкил, -SO₂-алкил или представляет собой необязательно замещенный циклоалкил; и

‘m’ и ‘n’ независимо представляют собой 1 или 2.

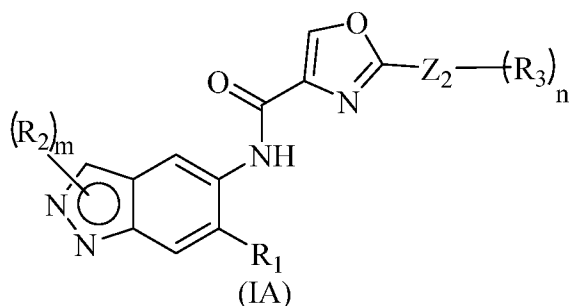
2. Способ по п. 1, где Z_1 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил.

25 3. Способ по п. 1 или 2, где Z_1 представляет собой необязательно замещенный гетероарил, причем указанный необязательный заместитель представляет собой алкил.

4. Способ по любому из предыдущих пунктов, где Z_1 представляет собой тетразолил, тиенил, триазолил, пирролил, пиридил, пиранил, пиразинил, пиридазинил, пиримидил, имидазолил, оксадиазолил, тиadiaзолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, фуранил и пиазолил.

30 5. Способ по любому из предыдущих пунктов, где Z_1 выбран из пиридила и оксазолила.

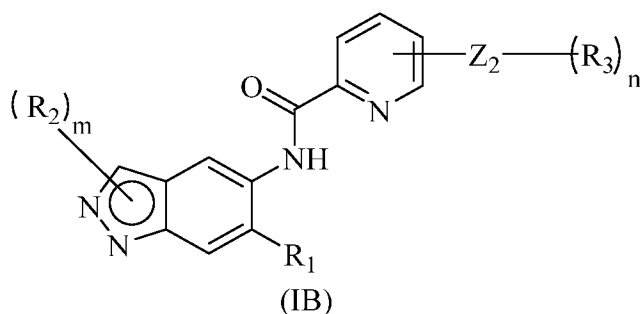
6. Способ по п. 1, где указанное соединение представлено формулой (IA)



или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль;

где Z_2 , R_1 , R_2 , R_3 , 'm' и 'n' такие же, как определено в п. 1.

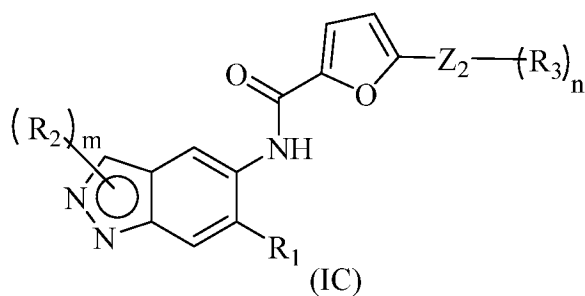
5 7. Способ по п. 1, где указанное соединение представлено формулой (IB)



или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль;

где Z_2 , R_1 , R_2 , R_3 , 'm' и 'n' такие же, как определено в п. 1.

8. Способ по п. 1, где указанное соединение представлено формулой (IC)



10

или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль;

где Z_2 , R_1 , R_2 , R_3 , 'm' и 'n' такие же, как определено в п. 1.

9. Способ по любому из предыдущих пунктов, где Z_2 представляет собой 5- или 6-членный гетероциклоалкил или 5- или 6-членный гетероарил.

15 10. Способ по любому из пп. 1-8, где Z_2 представляет собой гетероциклоалкил или прямую связь.

11. Способ по любому из пп. 1-9, где Z_2 представляет собой азетидинил, оксетанил, имидазолидинил, пирролидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, пиазолидинил, 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.

- 5 12. Способ по любому из пп. 1-8, где Z_2 представляет собой пиридил, пиразолил, пирролидинил или прямую связь.
13. Способ по любому из пп. 1-8, где Z_2 представляют собой прямую связь.
14. Способ по любому из предыдущих пунктов, где m равен 1, и n равен 1 или 2.
15. Способ по любому из предыдущих пунктов, где m и n каждый представляет собой 1.
- 10 16. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R_1 выбран из циано, циклоалкила, галогена, $-NR_aR_b$, арила и гетероцикла.
17. Способ по любому из предшествующих пунктов, где R_1 выбран из циано, циклоалкила, арила и гетероцикла.
18. Способ по любому из предшествующих пунктов, где R_1 выбран из циклопропила, циклогексила, пиперидинила и морфолинила.
- 15 19. Способ по любому из пп. 1-17, где R_1 представляет собой необязательно замещенный гетероцикл; причем указанный заместитель представляет собой галоген, гидроксил, гидроксильный алкил или амино.
- 20 20. Способ по любому из пп. 1-17, где R_1 представляет собой необязательно замещенный азетидинил, пиперидинил, морфолинил, пирролидинил или азепазил.
21. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R_1 представляет собой необязательно замещенный пиперидинил или морфолинил.
22. Способ по любому из пп. 1-17, где R_1 представляет собой необязательно замещенный фенил; причем указанный заместитель представляет собой галоген.
23. Способ по любому из пп. 1-17, где R_1 представляет собой циано или циклоалкил.
24. Способ по любому из пп. 1-18, где R_1 представляет собой циклопропил или циклогексил.
- 25 25. Способ по любому из пп. 1-16, где R_1 представляет собой $-NR_aR_b$; R_a представляет собой водород; R_b представляет собой необязательно замещенный циклоалкил; причем указанный заместитель представляет собой гидроксил.

26. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R₂ представляет собой необязательно замещенный алкил и указанный заместитель представляет собой алкокси.

27. Способ по любому из пп. 1-25, где R₂ представляет собой циклопропил или цикlopентил.

28. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R₃ представляет собой водород, галоген, алкил, алкокси, -NR_aR_b, гидроксил или гидроксильный алкил, и R_a и R_b такие, как определено в п. 1.

29. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R₃ выбран из водорода, галогена, алкила, алкокси и гидроксила.

30. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R₃ выбран из водорода, алкила и -NR_aR_b.

31. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R₃ представляет собой H.

32. Способ по п. 1, причем указанное 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-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-2Н-индазол-5-ил)-6-(1Н-пиразол-4-ил)пиколинамида гидрохлорида;
2'-фтор-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2Н-индазол-5-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида;
2-(2-хлорпиридин-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2Н-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(6-циклопропил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
N-(1-циклопентил-6-циклопропил-1Н-индазол-5-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиколинамида;
N-(2-циклопентил-6-циклопропил-2Н-индазол-5-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиколинамида;
6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2Н-индазол-5-ил)пиколинамида;
N-(2-циклопентил-6-циклопропил-2Н-индазол-5-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида;
2-(6-метоксипиридин-3-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2Н-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2Н-индазол-5-ил)-2-(3-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
6-бром-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2Н-индазол-5-ил)пиколинамида;
6-хлор-5-метил-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2Н-индазол-5-ил)пиколинамида;
N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2Н-индазол-5-ил)-2-(6-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2-циклопентил-6-циклопропил-2Н-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2-циклопентил-6-циклопропил-2Н-индазол-5-ил)-2-(3-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(2-циклопентил-6-циклопропил-2Н-индазол-5-ил)-2-(6-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида;
6'-амино-3-метил-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2Н-индазол-5-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида гидрохлорида;
5-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2Н-индазол-5-ил)пиколинамида;
N-(1-циклопропил-6-(пиперидин-1-ил)-1Н-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорида;
2-(2-гидроксипиридин-3-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2Н-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2Н-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-метоксияцетата;
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-гидроксиэтил)-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 их фармацевтически приемлемой соли или их стереоизомера.

33. Способ по п. 1, где 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-

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.

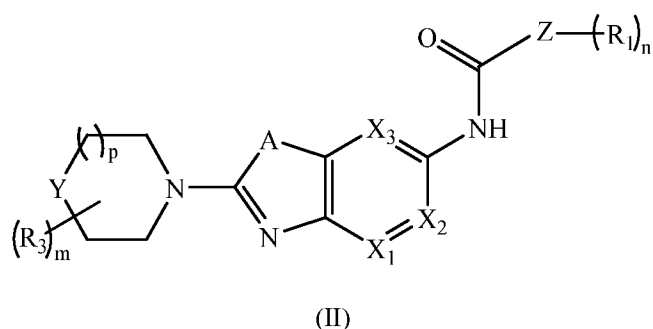
34. Способ по п. 1, где указанное соединение выбрано из

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

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

(S)-N-(6-циклопропил-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пиколинамида.

35. Способ лечения или предотвращения рака у субъекта, включающий введение субъекту ингибитора В-клеточной лимфомы 2 (BCL-2) совместно с соединением формулы (II):



или фармацевтически приемлемой солью указанного соединения;

где

15 X₁ и X₃ независимо представляют собой СН или N; X₂ представляет собой CR₂ или N; при условии, что один и не более чем один 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;

20 R₁ в каждом случае независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный гетероцикл; причем указанный заместитель представляет собой алкил, алкокси, аминоалкил, галоген, гидроксил, гидроксиалкил 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, amino, галоген или гидроксил;

25 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, где

30 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 гетероцикл, причем 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 $-NR_aR_b$;

5 'm' равен 0; и

'n' равен 1.

37. Способ по п. 35, где

A представляет собой O или S;

Y представляет собой $-CH_2-$ или O;

10 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, аминоалкил, галоген, гидроксил или $-NR_aR_b$; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или гетероцикл;

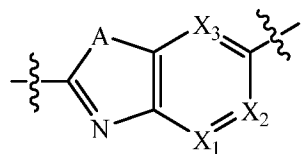
R_2 представляет собой водород, циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл или $-NR_aR_b$, причем

15 указанный заместитель выбран из amino, галогена или гидроксила;

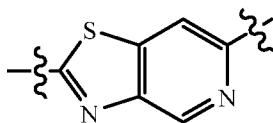
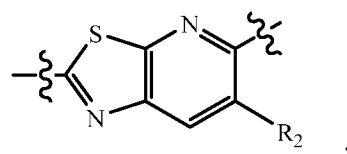
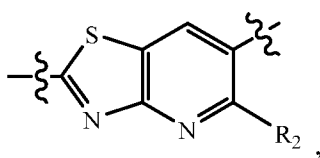
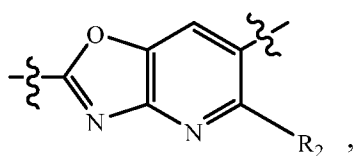
'm' и 'n' независимо равны 0, 1 или 2; и

'p' равен 0 или 1.

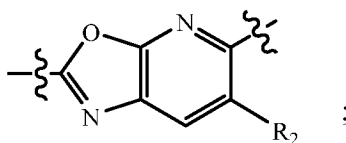
38. Способ по п. 35, или его фармацевтически приемлемую соль, причем указанная группа



представляет собой



или



;

20

где R_2 такой, как определено в п. 35.

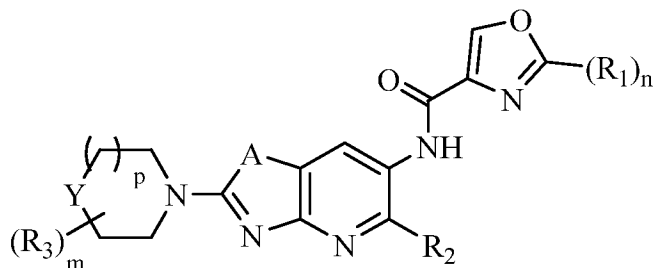
39. Способ по любому из пп. 35-38, где Z представляет собой арил или 5- или 6-членный гетероцикл.

40. Способ по любому из пп. 35-38, где Z представляет собой необязательно замещенный гетероцикл, выбранный из фенила, фурилы, тиенилы, пирролы, пирозола, имидазола, оксазола, изоксазола, тиазола, изотиазола, 1H-тетразола, оксадиазола, триазола, пириды, пиримидина, пиазина, пиазина, азетидина, оксетана, имидазолидина, пирролидина, оксазолидина, тиазолидина, пиазолидина, тетрагидрофурилы, пиперидина, пиперазина, тетрагидропирилы, морфолина,

25

тиоморфолина, 1,4-диоксанила, диоксидотиоморфолина, охепиперазина, охепиперидина, тетрагидрофурила, тетрагидропирана, тетрагидротиофенила, дигидропирана и азабицикло[3.2.1]октанила; каждый из которых необязательно замещен алкилом, алкокси, галогеном, гидроксильной группой, гидроксильной группой или $-NR_aR_b$; и R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или ацил.

41. Способ по п. 35, где указанное соединение представлено формулой (IIA):



(IIA)

или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль;

где A, Y, R_1 , R_2 , R_3 , 'm', 'p' и 'n' такие же, как определено в п. 35.

42. Способ по п. 41, где

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;

причем 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 $-NR_aR_b$;

'm' равен 0; и

'n' равен 1.

43. Способ по п. 41, где

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;

причем указанный заместитель представляет собой алкил, алкокси, аминоалкил, галоген, гидроксил

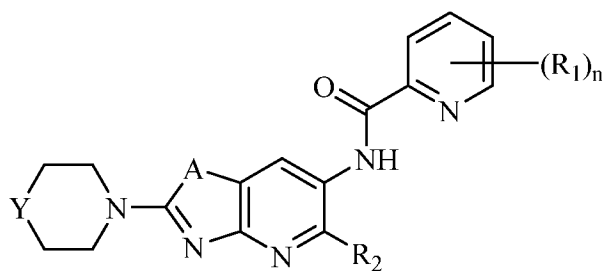
или $-NR_aR_b$; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или гетероцикл;

R_2 представляет собой водород, циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл или $-NR_aR_b$, причем

указанный заместитель выбран из амино, галогена или гидроксила; и

'm' и 'n' независимо равны 0, 1 или 2.

44. Способ по п. 35, где указанное соединение представлено формулой (IIB):



(IIb)

или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль;

где A, Y, R₁, R₂ и 'n' такие же, как определено в п. 35.

5 45. Способ по п. 44, где

A представляет собой O или S;

Y представляет собой -CH₂- или O;

R₁ в каждом случае независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный гетероцикл, причем указанный заместитель представляет собой алкил, аминоалкил, галоген или -NR_aR_b; где R_a и

10 R_b независимо представляют собой водород, алкил или гетероцикл;

R₂ представляет собой водород, циклоалкил, гетероцикл или -NR_aR_b; и

'n' равен 1.

46. Способ по п. 44, где

A представляет собой O или S;

15 Y представляет собой -CH₂- или O;

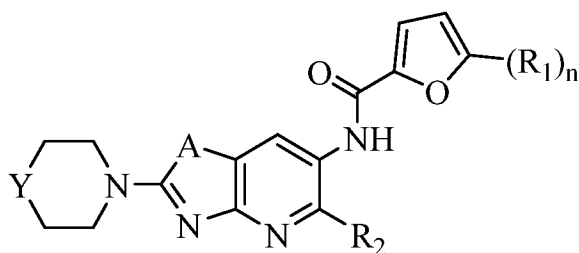
R₁ в каждом случае независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный гетероцикл; причем указанный заместитель представляет собой алкил, алкокси, аминоалкил, галоген, гидроксил или -NR_aR_b; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или гетероцикл;

R₂ представляет собой водород, циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл или -NR_aR_b, причем

20 указанный заместитель выбран из amino, галогена или гидроксила; и

'm' и 'n' независимо равны 0, 1 или 2.

47. Способ формулы (I) по п. 35, где указанное соединение представляет собой соединение формулы (IIc):



(IIc)

или его фармацевтически приемлемую соль;

где A, Y, R₁, R₂ и 'n' такие же, как определено в п. 35.

48. Способ по любому из пп. 35-47, где R_1 представляет собой необязательно замещенный гетероциклил; причем 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, где R_1 представляет собой необязательно замещенный гетероциклил; и указанный заместитель представляет собой алкил, аминоалкил, 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, где R_1 представляет собой необязательно замещенный гетероциклил; и указанный заместитель представляет собой алкил, аминоалкил, 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, где R_1 представляет собой необязательно замещенный гетероциклил; и 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.
52. Способ по любому из пп. 48-51, где R_1 представляет собой пиридил, пиразолил, пирролидинил или пиперидинил.
53. Способ по п. 50, где R_1 представляет собой необязательно замещенный пиразолил, причем указанный заместитель представляет собой алкил, гидроксил или $-NR_aR_b$.
54. Способ по любому из пп. 35-47, где R_1 представляет собой галоген.
55. Способ по любому из пп. 35-54, где R_2 представляет собой водород, циклоалкил, гетероциклил или $-NR_aR_b$.
56. Способ по любому из пп. 35-54, где R_2 представляет собой водород, циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклил или $-NR_aR_b$, причем указанный заместитель выбран из амино, галогена или гидроксила.
57. Способ по любому из пп. 35-54, где R_2 необязательно замещенный гетероциклил, выбранный из пиперидинила, пирролидинила, морфолина, пиперазинила, азетидинила, пиразолила, фуранила или азабицикло[3.2.1]октанила; причем указанный заместитель представляет собой гидроксил, галоген, алкил или амино.
58. Способ по любому из пп. 35-54, где R_2 представляет собой пиперидинил, пирролидинил, морфолинил или пиперазинил.
59. Способ по любому из пп. 35-54, где R_2 представляет собой водород.

60. Способ по любому из пп. 35-54, где R₂ представляет собой циклоалкил.

61. Способ по п. 60, где R₂ представляет собой циклопропил.

62. Способ по любому из пп. 35-61, где R₃ представляет собой алкил.

63. Способ по любому из пп. 35-62, где m равен 0 и r равен 1.

5 64. Способ по любому из пп. 35-62, где m равен 0 или 2, и r равен 0 или 1.

65. Способ по п. 35, где указанное 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 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-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-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-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(R)-N-(5-(3-аминопирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(R)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазол[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)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамида;
(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамида;
(S)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(5-циклопропил-2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(5-циклопропил-2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
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)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)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
(R)-N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
N-(5-(фуран-3-ил)-2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазол[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 их фармацевтически приемлемой соли или их стереоизомера.

66. Способ по п. 35, где указанное 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)пиколинамида 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.

67. Способ по п. 35, причем указанное соединение формулы (II) выбрано из:

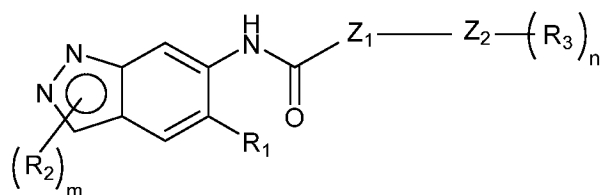
N-(5-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

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.

68. Способ лечения или предотвращения рака у субъекта, включающий введение субъекту ингибитора В-клеточной лимфомы 2 (BCL-2) совместно с соединением формулы (III):



(III)

или фармацевтически приемлемой солью указанного соединения;

где

Z₁ представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл или отсутствует;

Z₂ представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, арил или гетероцикл;

R₁ представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, амино, галоген, циано, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный ариалкил или необязательно замещенный гетероциклаалкил;

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

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

R_a и R_b независимо для каждого случая 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;

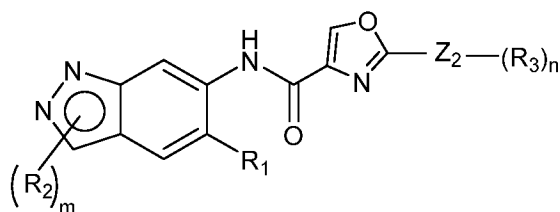
10 m в каждом случае равен 0, 1 или 2; и

n в каждом случае равен 0, 1 или 2.

69. Способ по п. 68, где Z_1 представляет собой необязательно замещенный гетероциклил.

70. Способ по п. 68 или 70, где Z_1 представляет собой гетероциклил, выбранный из тетразолила, тиенила, триазолила, пирролила, пиридила, пиранила, пирозинила, пиридазинила, пиримидила, имидазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, тиазолила, изотиазолила, оксазолила, фуранила, пиразолила, 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, фуропиридинила, пуринила, бензотиадиазолила, бензооксадиазолила, бензотриазолила, бензотриадиазолила, карбазолила, дибензотиенила, акридинила и пиразолопиримидила.

71. Способ по любому из пп. 68 - 70, где указанное соединение представлено формулой (IIIА):

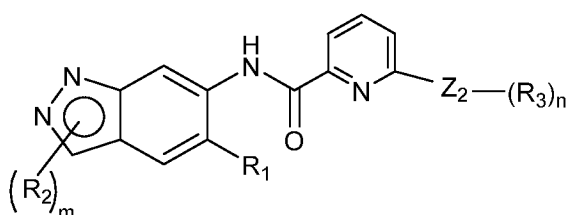


IIIА

25 или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль;

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

72. Способ по любому из пп. 68 - 70, где указанное соединение представлено формулой (IIIВ):



или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль;

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

73. Способ по любому из пп. 68 - 72, где Z_2 представляет собой гетероцикл.

5 74. Способ по любому из пп. 68 - 73, где Z_2 представляет собой гетероцикл, выбранный из азетидинила, оксетанила, имидазолидинила, пирролидинила, оксазолидинила, тиазолидинила, пиразолидинила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропиранила, морфолинила, тиоморфолинила, 1,4-диоксанила, тетразолила, тиенила, триазолила, пирролила, пиридинила, тетрагидропиридинила, пиранила, пиразинила, пиридазинила, пиримидила, пиперазинила, имидазолила, оксадиазолила, 10 тиадиазолила, тиазолила, изотиазолила, оксазолила, фуранила, пиразолила, индолинила, индолиниметила, 2-аза-бицикло[2.2.2]октанила, хроманила, ксантинила или пирролопиридила.

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

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

15 77. Способ по любому из пп. 68 - 76, где R_1 представляет собой необязательно замещенный гетероцикл.

78. Способ по любому из пп. 68 - 77, где R_1 представляет собой гетероцикл; необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой или гидроксильной группой.

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

20 80. Способ по любому из пп. 68 - 79, где R_1 представляет собой пиперидинил.

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

82. Способ по любому из пп. 68 - 81, где R_2 представляет собой алкил, необязательно замещенный гетероциклом.

83. Способ по любому из пп. 68 - 80, где R_2 представляет собой водород.

25 84. Способ по любому из пп. 68 - 80, где R_2 представляет собой циклопропил.

85. Способ по любому из пп. 68 - 84, где R_3 представляет собой галоген, алкил, галогеналкил, $-NR_aR_b$, циклоалкил, гидроксил или гидроксильная группа; и R_a и R_b такие, как определено в п. 113.

86. Способ по любому из пп. 68 - 85, где R₃ представляет собой метил, гидроксил или amino.

87. Способ по любому из пп. 68 - 86, где R₃ представляет собой гидроксил или amino.

88. Способ по п. 68, где

Z₁ представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил или

5 необязательно замещенный гетероцикл;

Z₂ представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, арил или гетероцикл;

R₁ представляет собой водород, алкил, amino, галоген, циано, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл, арилалкил или гетероциклилалкил;

10 R₂ представляет собой amino, алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл, арилалкил или гетероциклилалкил;

R₃ представляет собой гидроксильный, алкил, алкоксильный, или -NR_aR_b;

R_a и R_b независимо для каждого случая представляют собой водород, алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл, арилалкил или гетероциклилалкил;

15

m равен 1; и

n равен 1.

89. Способ по п. 68, где

20 Z₁ представляет собой гетероцикл;

Z₂ представляет собой гетероцикл;

R₁ представляет собой необязательно замещенный гетероцикл;

R₂ представляет собой алкил;

R₃ представляет собой гидроксильный, алкил или amino;

25 m равен 1; и

n равен 1.

90. Способ по п. 68, причем указанное соединение формулы (III) выбрано 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-гидрокси-пирролидин-1-ил)-N-(2-метил-5-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-6-ил)пиколинамида;	
(S)-2-(3-амино-пирролидин-1-ил)-N-(1-метил-5-(пиперидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;	
(S)-2-(3-амино-пирролидин-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-карбоксамид 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-a]пиримидин-3-карбоксамида гидрохлорида; и
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида гидрохлорида;

или их фармацевтически приемлемой соли или их стереоизомера.

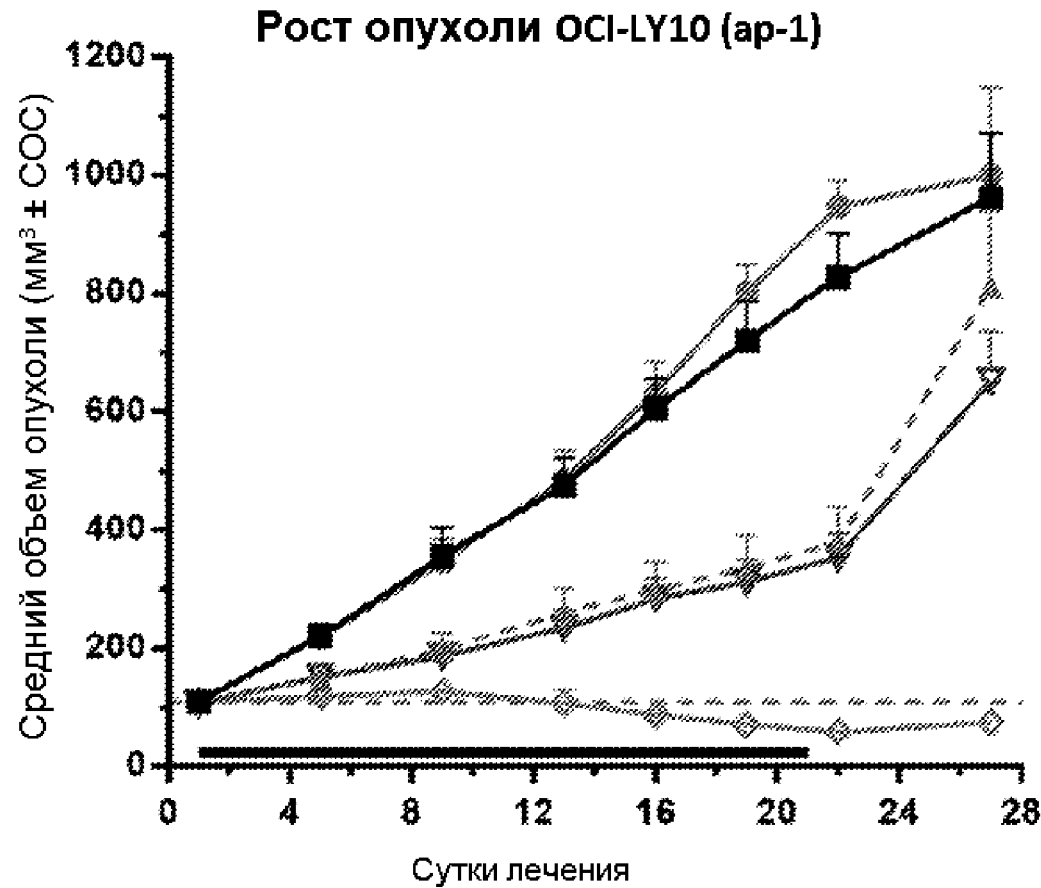
91. Способ по п. 68, причем указанное соединение формулы (III) выбрано из:
 (S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-метил-5-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамида;
 6-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(5-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)
 5 пиколинамида;
 (S)-N-(1-этил-5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-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.
- 10 92. Способ по п. 68, причем указанное 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;
 15 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.
93. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанный рак представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL) или макроглобулинемию Вальденстрема (WM).
- 20 94. Способ по п. 93, где указанная DLBCL или WM характеризуется мутацией L265P в MYD88.
95. Способ по п. 93, где указанный способ предназначен для лечения или предотвращения DLBCL.
96. Способ по п. 95, где указанная DLBCL представляет собой активированный В-клеточный подтип DLBCL.
97. Способ по п. 94, где указанный способ предназначен для лечения или предотвращения WM.
- 25 98. Способ по любому из пп. 1-92, где указанный рак представляет собой неходжкинскую лимфому.

99. Способ по п. 98, причем указанная неходжкинская лимфома выбрана из лимфомы из клеток мантийной зоны (MCL), лимфомы из клеток маргинальной зоны (MZL), фолликулярной лимфомы (ФЛ), хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (МЛЛ), лимфомы ЦНС и лимфомы яичка.
- 5 100. Способ по любому из пп. 1-92, где указанный рак представляет собой лейкоз.
101. Способ по п. 100, где указанный лейкоз представляет собой острый миелоидный лейкоз (ОМЛ).
102. Способ по п. 100, где указанный лейкоз представляет собой острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ).
103. Способ по п. 100, где указанный лейкоз представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ).
- 10 104. Способ по п. 100, где указанный лейкоз представляет собой хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ).
105. Способ по п. 100, где указанный рак представляет собой миелодиспластический синдром.
106. Способ по п. 105, где указанный миелодиспластический синдром выбран из рефрактерной анемии, рефрактерной анемии с кольцевыми сидеробластами, рефрактерной анемии с избытком бластов в стадии трансформации и хронического миеломоноцитарного лейкоза.
- 15 107. Способ по любому из пп. 1-92, где указанный рак представляет собой миелопролиферативное новообразование.
108. Способ по п. 107, где указанное миелопролиферативное новообразование выбрано из хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ), хронического нейтрофильного лейкоза (CNL), истинной полицитемии (PCV), первичного миелофиброза, эссенциальной тромбоцитемии, хронического эозинофильного лейкоза и мастоцитоза.
- 20 109. Способ по любому из пп. 1-92, где указанный рак представляет собой солидную злокачественную опухоль.
110. Способ по п. 109, где указанная солидная злокачественная опухоль выбрана из рака желчных путей, холангиокарциномы, рака мочевого пузыря, рака груди, аденокарциномы груди, папиллярной карциномы груди, рака молочной железы, медуллярной карциномы груди, рак головного мозга, менингиомы; глиомы, астроцитомы, олигодендроглиомы, глиобластомы; медуллобластомы, рака шейки матки, аденокарциномы шейки матки, колоректального рака, рака толстой кишки, рака прямой кишки, колоректальной аденокарциномы, рака желудка, аденокарциномы желудка, гастроинтестинальной стромальной опухоли (ГИСО), рака головы и шеи (например, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, рака полости рта,
- 30

плоскоклеточной карциномы полости рта (ПКПР), рака почки, нефробластомы, опухоли Вильмса, почечно-клеточной карциномы, рака печени, гепатоцеллюлярного рака, злокачественной гепатомы, рака легкого, бронхогенной карциномы, мелкоклеточного рака легкого (МРЛ), немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), аденокарциномы легкого, нейробластомы, нейрофибромы, нейрофиброматоза (НФ) 1 типа или 2 типа, шванноматоза, нейроэндокринного рака, гастроэнтеропанкреатической нейроэндокринной опухоли (ГЭП-НЭО), карциноидной опухоли, остеосаркомы, рака яичника, цистаденокарциномы, эмбриональной карциномы яичника, аденокарциномы яичника, рака поджелудочной железы, аденокарциномы поджелудочной железы, внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли (ВПМО), рака предстательной железы, аденокарциномы предстательной железы, рака кожи, плоскоклеточной карциномы (ПКК), кератоакантомы (КА), меланомы, базально-клеточной карциномы (БКК), злокачественной фиброзной гистиоцитомы (ЗФГ), липосаркомы, злокачественной опухоли оболочек периферических нервов (ЗООПН), хондросаркомы, фибросаркомы, миксосаркомы и остеосаркомы.

111. Способ по п. 109, где указанная солидная злокачественная опухоль представляет собой рак груди или рак поджелудочной железы.
112. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанный ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс.
113. Способ по любому из предыдущих пунктов, где совместное введение указанного ингибитора BCL-2 обеспечивает улучшенную эффективность по сравнению с отдельным введением соединения формулы (I), соединения формулы (II), или соединения формулы (III) и ингибитора BCL-2.
114. Способ по любому из предыдущих пунктов, где совместное введение ингибитора BCL-2 обеспечивает синергический эффект.
115. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанное соединение формулы (I), соединение формулы (II) или соединение формулы (III) и указанный ингибитор BCL-2 вводят одновременно.
116. Способ по любому из пп. 1-114, где указанный ингибитор BCL-2 вводят в течение от примерно 5 минут до примерно 168 часов перед или после введения соединения формулы (I), соединения формулы (II) или соединения формулы (III).

ФИГ. 1



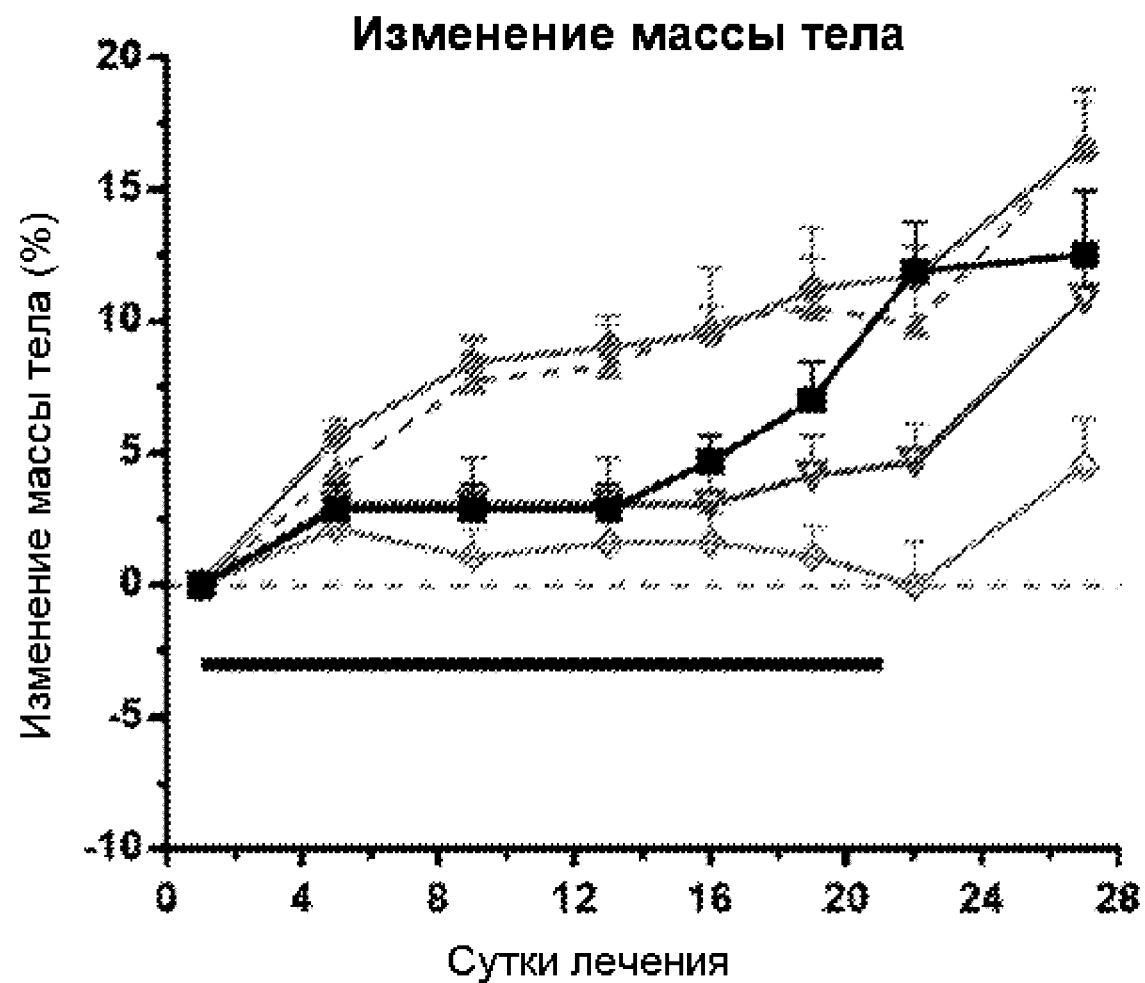
Сутки 22
%ПРО

- н/п Носитель 1
- н/п Носитель 1 + носитель 2
- 63 СА-4948, 50 мг/кг, 1 раз в сутки, п/о
- 71 АВТ-199, 75 мг/кг, 1 раз в сутки, п/о
- РЕГ СА-4948, 50 мг/кг, 1 раз в сутки, п/о + АВТ-199, 75 мг/кг, 1 раз в сутки, п/о
- Сутки лечения

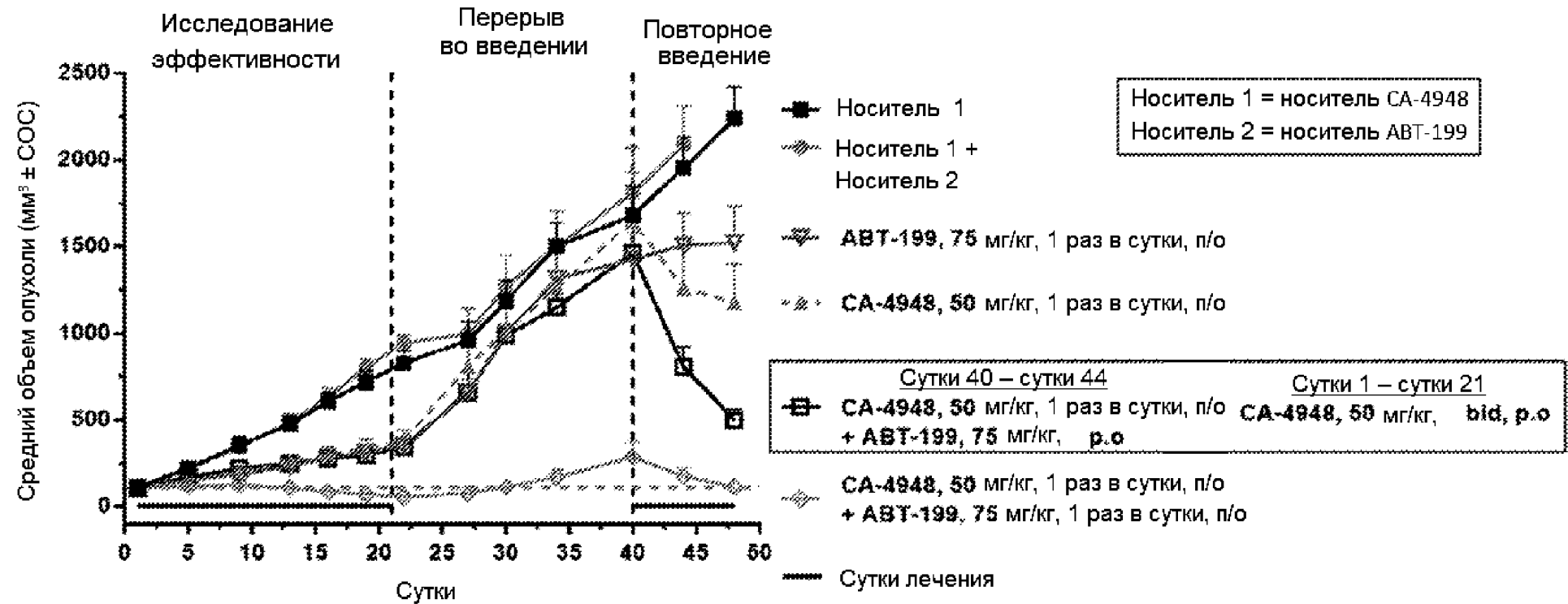
Носитель 1 = носитель СА-4948

Носитель 2 = носитель АВТ-199

ФИГ. 2

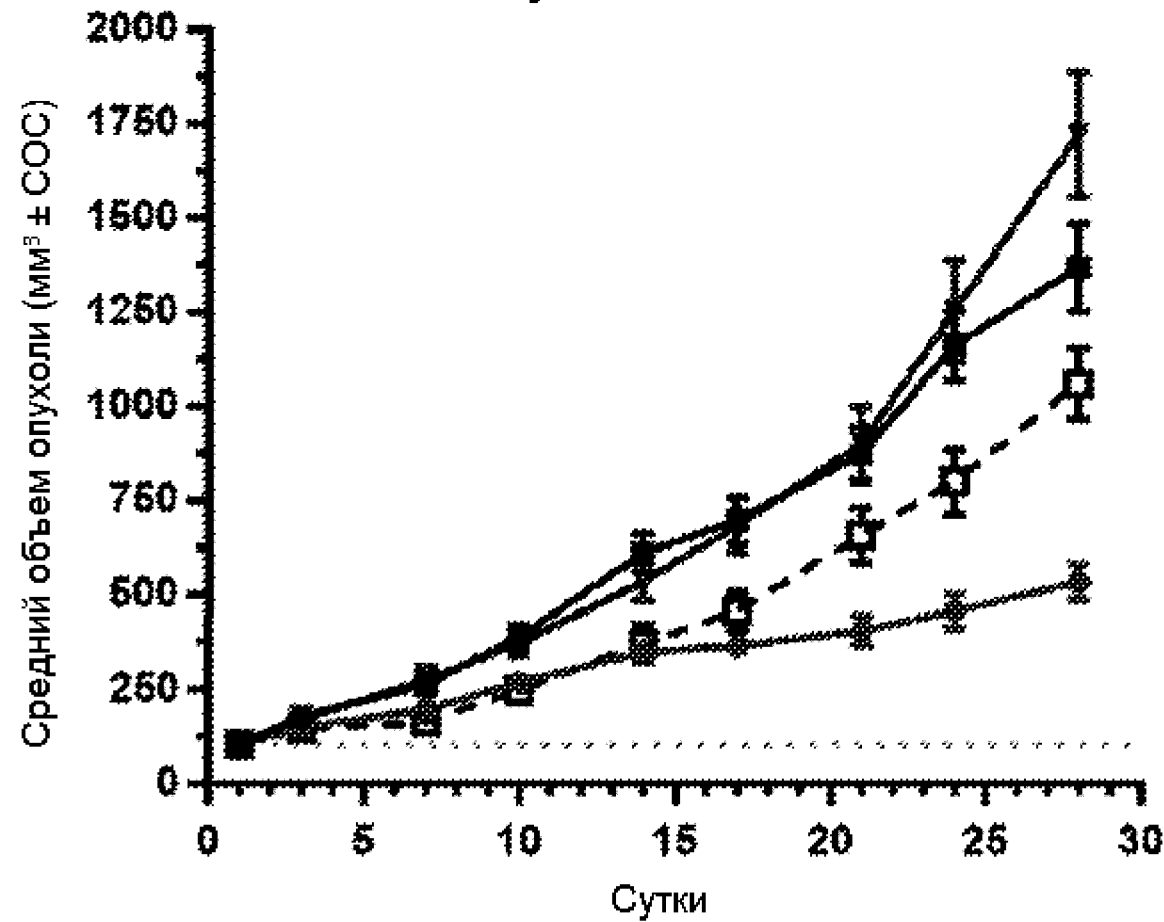


ФИГ. 3

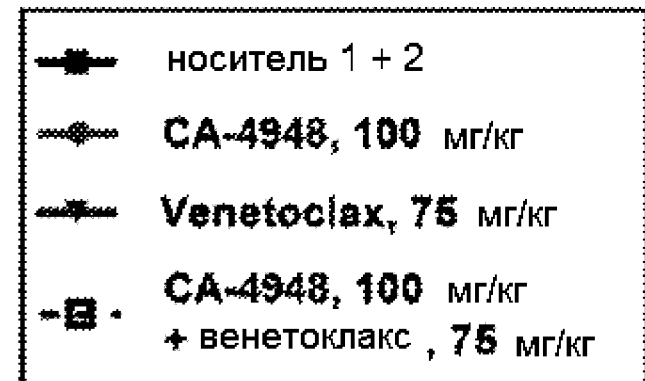


ФИГ. 4

Рост опухоли SU-DHL-2



Введение: 1 раз в сутки, п/о



ФИГ. 5

