

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091255 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.10.28

(22) Дата подачи заявки
2018.12.07

(51) Int. Cl. *A61K 31/42* (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
C07D 247/02 (2006.01)
C07D 261/02 (2006.01)
C07D 261/06 (2006.01)

(54) ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО ЗАМЕЩЕННОГО ПИРИДИНОВОГО ПРОИЗВОДНОГО

(31) 62/595,894; 62/649,225

(32) 2017.12.07; 2018.03.28

(33) US

(86) PCT/US2018/064609

(87) WO 2019/113542 2019.06.13

(71) Заявитель:
АМПЛИКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)

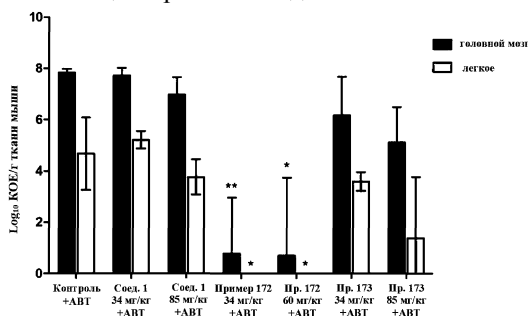
(72) Изобретатель:

Трзосс Майкл, Ковел Джонатан, Шоу
Карен Джой, Вебб Питер (US)

(74) Представитель:

Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Лебедев В.В.,
Парамонова К.В., Джермакян Р.В.,
Христофоров А.А., Угрюмов В.М.,
Глухарёва А.О., Костюшенкова М.Ю.,
Лыу Т.Н. (RU)

(57) В настоящем изобретении описаны противогрибковые средства гетероциклического замещенного пиридинового производного и фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения. Заявленные соединения и композиции применимы для лечения микоза и инфекций.



A1

202091255

202091255

A1

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО ЗАМЕЩЕННОГО ПИРИДИНОВОГО ПРОИЗВОДНОГО

ОПИСАНИЕ

Ссылка на родственные заявки

[0001] Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии предварительной заявкой на патент США № 62/595894, поданной 7 декабря 2017 и предварительной заявкой на патент США № 62/649225, поданной 28 марта 2018, раскрытие каждой из предварительных заявок рассматривается как часть и включено при помощи ссылки в раскрытие настоящей заявки.

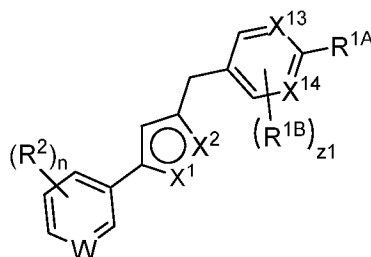
Предпосылки создания изобретения

[0002] В настоящей области техники существует необходимость в эффективном лечении микоза.

Сущность изобретения

[0003] В настоящем изобретении представлены соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II'), (II''), (III), (IIIa) или (III-B) или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант и фармацевтически композиции, содержащие указанные соединения. Заявленные соединения и композиции применимы для лечения микоза. Более того, заявленные соединения и композиции применимы для лечения криптококкоза.

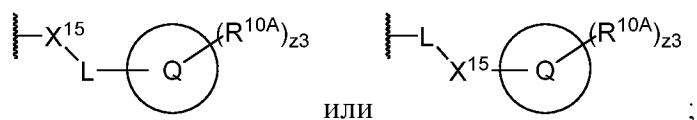
[0004] В настоящем изобретении представлены соединения, характеризующиеся структурой формулы (III), или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант:



Формула (III);

где:

R^{1A} представляет собой –OH, замещенный или незамещенный C₁₋₆ алкил, –(CH₂)₂S(CH₂)₂OC(O)H, –X¹⁵–L–C≡N, –L–X¹⁵–(CH₂)₂₂C≡N, –X¹⁵–L–CH=CR²⁹R³⁰,



один из X^1 и X^2 представляет собой N, тогда как другой представляет собой O;

X^{13} и X^{14} независимо представляют собой N или $C(R^{1B})$;

X^{15} представляет собой связь, $-NH-$, $-O-$, $-S-$ или $-SO_2-$;

L представляет собой связь или замещенный или незамещенный C_{1-6} алкилен;

W представляет собой N или $N^+-OPO_3H^-$;

кольцо Q представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, $-NH_2$ или галоген;

каждый R^{1B} и R^{10A} независимо представляет собой водород, галоген, $-CF_3$, $-CN$, $-CH_2-OH$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^d$, $-NR^aS(=O)_2R^d$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^b$, $-OC(=O)R^b$, $-CO_2R^a$, $-OCO_2R^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)OR^a$, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкенил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^{29} и R^{30} независимо представляют собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклоалкил;

R^a представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкенил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^b представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкенил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^c и R^d независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкенил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или

незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

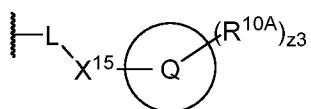
n представляет собой 0-3;

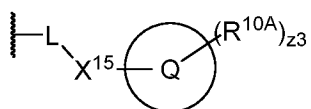
z1 представляет собой 0-2;

z2 представляет собой 0-3; и

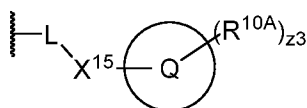
z3 представляет собой 1-3.

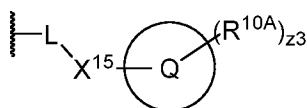
[0005] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III), если R^{1A}



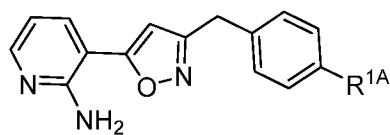
представляет собой , R^2 представляет собой $-\text{NH}_2$, кольцо Q представляет собой 2-пиридинил, L представляет собой метилен, R^{10A} представляет собой водород, X^1 представляет собой O, X^2 представляет собой N, X^{13} представляет собой CH, X^{14} представляет собой CH, n представляет собой 1 и z1 представляет собой 0, тогда X^{15} представляет собой связь, $-\text{NH}-$, $-\text{S}-$ или $-\text{SO}_2-$.

[0006] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III), если R^{1A}



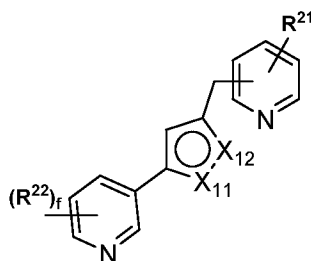
представляет собой , R^2 представляет собой 2-амино, кольцо Q представляет собой 2-пиридинил, L представляет собой метилен, R^{10A} представляет собой водород, X^1 представляет собой O, X^2 представляет собой N, X^{13} представляет собой CH, X^{14} представляет собой CH, n представляет собой 1 и z1 представляет собой 0, тогда X^{15} представляет собой связь, $-\text{NH}-$, $-\text{S}-$ или $-\text{SO}_2-$.

[0007] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (III) является соединением формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант:



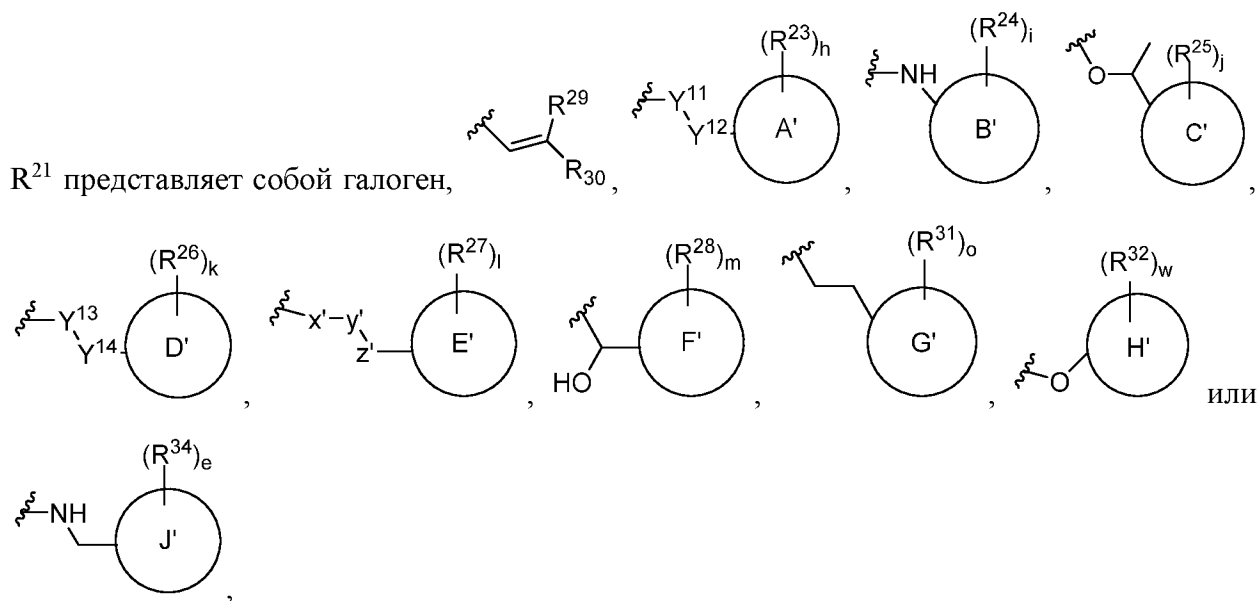
Формула (IIIa).

[0008] В настоящем изобретении представлены соединения, характеризующиеся структурой формулы (II), или их фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:



Формула (II),

где:



один из X_{11} и X_{12} представляет собой N, тогда как другой представляет собой O;

один из Y^{11} и Y^{12} представляет собой -NH- или -O-, тогда как другой представляет собой -CH₂-;

один из Y^{13} и Y^{14} представляет собой -S-, тогда как другой представляет собой -CH₂-;

один из x' , y' и z' представляет собой -O-, тогда как другие представляют собой -CH₂-;

кольцо A' представляет собой гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо B' представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо C' представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо D' представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо E' представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо F' представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо G' представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо H' представляет собой бициклический арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо J' представляет собой арил;

R^{22} представляет собой водород, -NH₂ или галоген;

R^{29} и R^{30} независимо представляют собой водород, галоген, C₁-C₆ алкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил;

каждый R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{31} и R^{32} независимо представляет собой водород, галоген, -CF₃, -CN, -OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^d, -NR^aS(=O)₂R^d, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^b, -OC(=O)R^b, -CO₂R^a, -OCO₂R^a, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^aC(=O)NR^cR^d, -NR^aC(=O)R^b, -NR^aC(=O)OR^a, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил, замещенный

или незамещенный C₂-C₆ алкенил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкинил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^a представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкенил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкинил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^b представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкенил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкинил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкенил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкинил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

или R^c и R^d вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный гетероарил;

f представляет собой 1;

h представляет собой 1-3;

i представляет собой 1-3;

j представляет собой 1-3;

k представляет собой 1-3;

l представляет собой 1-3;

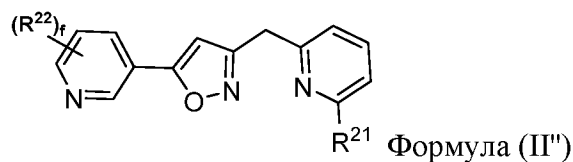
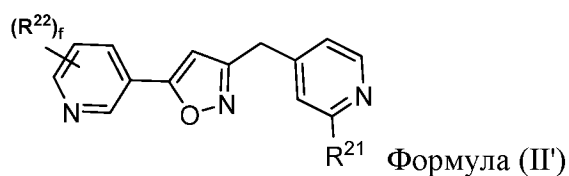
m представляет собой 1-3;

o представляет собой 1-3;

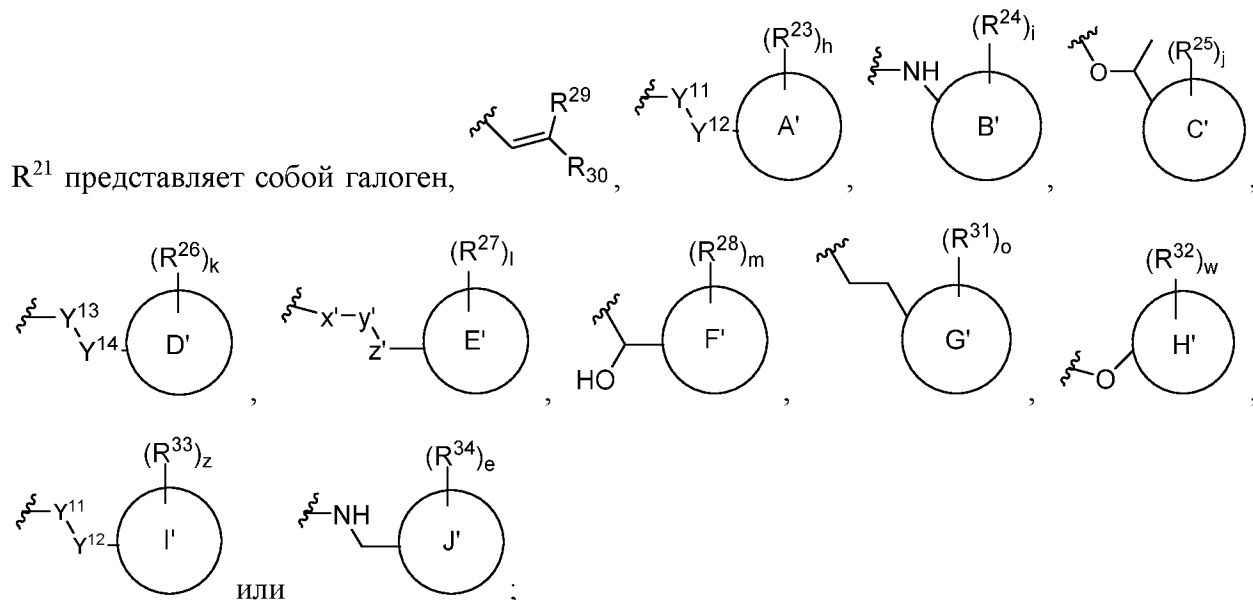
w представляет собой 1-3; и

e представляет собой 1-3.

[0009] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения, характеризующиеся структурой формулы (II') или формулы (II''), или их фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:



где:



один из X_{11} и X_{12} представляет собой N, тогда как другой представляет собой O;

один из Y^{11} и Y^{12} представляет собой -NH- или -O- тогда как другой представляет собой -CH₂-;

один из Y^{13} и Y^{14} представляет собой -S-, тогда как другой представляет собой -CH₂-;

один из x' , y' и z' представляет собой -O-, тогда как другие представляют собой -CH₂-;

кольцо A' представляет собой гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо B' представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо C' представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо D' представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо E' представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо F' представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо G' представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо H' представляет собой бициклический арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо I' представляет собой арил,

кольцо J' представляет собой арил,

R^{22} представляет собой водород, -NH₂ или галоген;

каждый R^{29} и R^{30} независимо представляет собой водород, галоген, C₁-C₆ алкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил;

каждый $R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}$ независимо представляет собой водород, галоген, $-CF_3$, $-CN$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^d$, $-NR^aS(=O)_2R^d$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^b$, $-OC(=O)R^b$, $-CO_2R^a$, $-OCO_2R^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)OR^a$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_6 алкенил, замещенный или незамещенный C_2 - C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^a представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_6 алкенил, замещенный или незамещенный C_2 - C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^b представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_6 алкенил, замещенный или незамещенный C_2 - C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_6 алкенил, замещенный или незамещенный C_2 - C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

или R^c и R^d вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный гетероарил;

f представляет собой 1;

h представляет собой 1-3;

i представляет собой 1-3;

j представляет собой 1-3;

k представляет собой 1-3;

l представляет собой 1-3;

m представляет собой 1-3;

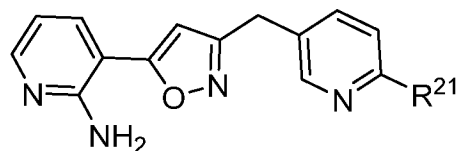
o представляет собой 1-3;

w представляет собой 1-3;

z представляет собой 1-3; и

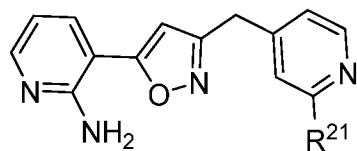
e представляет собой 1-3.

[0010] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта соединения формулы (II) является соединением формулы (IIa):



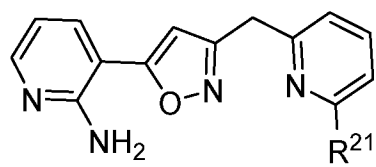
Формула (IIa).

[0011] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта соединения формулы (II) является соединением формулы (IIb):



Формула (IIb).

[0012] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта соединения формулы (II) является соединением формулы (IIc):



Формула (IIc).

Краткое описание графических материалов

[0013] На фиг. 1 показана эффективность определенных соединений согласно настоящему раскрытию в модели криптококкового менингита на мышах при введении дозы в присутствии пан-ингибитора СУР 1-аминобензотриазола (АВТ).

[0014] На фиг. 2 показано исследование зависимости эффективности от дозы с помощью (2-амино-3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфата (пример 172) и (2-амино-3-(3-(4-(бензилокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфата (пример 173).

[0015] На фиг. 3 показана эффективность (2-амино-3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфата (пример 172) и амфотерицина В (АМВ) в модели отсроченного лечения криптококкового менингита.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

[0016] Уровень заболеваемости грибковыми инфекциями увеличился за последние несколько десятилетий. Такие инфекции возросли в последние несколько десятилетий отчасти из-за увеличения числа субъектов с ослабленным иммунитетом. Субъекты с ослабленным иммунитетом включают в себя, например, пожилых субъектов, субъектов с ВИЧ/СПИД или субъектов, проходящих курс химиотерапии или иммуносупрессивную терапию после трансплантации.

[0017] В современных противогрибковых видах лечения используют различия между клетками млекопитающих и грибковыми клетками для уничтожения грибов. Тем не менее, поскольку грибы и млекопитающие являются эукариотами, многие противогрибковые виды лечения вызывают побочные эффекты у млекопитающих-хозяев. Кроме того, многие грибковые организмы приобрели устойчивость к противогрибковым видам лечения первой линии. Таким образом, существует потребность в новых композициях и способах лечения микозов.

Определения

[0018] Используемые в настоящем описании и в приложенной формуле изобретения формы единственного числа включают в себя ссылки на множественное число, если в контексте четко не указано иное. Таким образом, например, ссылка на «средство» включает в себя множество таких средств и ссылка на «клетку» включает в себя ссылку на одну или несколько клеток (или на множество клеток) и их эквиваленты, известные специалистам в

настоящей области техники и так далее. Если диапазоны использовали в настоящем описании для физических свойств, таких как молекулярная масса, или химических свойств, таких как химические формулы, предусмотрено, что включены все комбинации и подкомбинации диапазонов и конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения. Термин «приблизительно», если относится к числу или области числовых значений, означает, что число или область числовых значений упоминается как приближенное выражение в пределах колебаний показаний эксперимента (или в пределах статистической ошибки экспериментов) и, таким образом, число или область числовых значений в некоторых случаях будет варьировать от 1% до 15% указанного числа или области числовых значений. Не предусмотрено, что термин «содержащий» (и связанные термины, такие как «содержать» или «содержит» или «обладающий» или «включая в себя») исключает то, что в других определенных вариантах осуществления, например, вариант осуществления любой композиции вещества, композиции, способа или процесса или т. п., описанных в настоящем изобретении, «состоит из» или «в основном состоит из» описанных признаков.

[0019] Как использовали в описании и приложенной формуле изобретении, если конкретно не указано иное, следующие термины обладали значением, указанным ниже.

[0020] «Алкил» относится к замещенному или незамещенному с неразветвленной цепью или замещенному или незамещенному с разветвленной цепью насыщенному углеводородному монорадикалу, содержащему от одного до приблизительно десяти атомов углерода или от одного до шести атомов углерода, где sp^3 -гибридизированный атом углерода алкильного остатка присоединен к остатку молекулы простой связью. Примеры включают в себя без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, 2-метил-1-пропил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-3-бутил, 2,2-диметил-1-пропил, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-этил-1-бутил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет-амил и гексил и более длинные алкильные группы, такие как гептил, октил и т. п. Где бы не упоминалось в настоящем описании, область числовых значений, такая как « C_1 - C_6 алкил», означает, что алкильная группа состоит из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает встречаемость термина «алкил», где область числовых значений не указана. Согласно некоторым вариантам осуществления алкил представляет собой C_1 - C_{10} алкил, C_1 - C_9 алкил, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_7 алкил, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_5 алкил, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_2 алкил или метил. Если конкретно не указано в настоящем

описании, алкильная группа является замещенной или незамещенной, как описано ниже, например, оксо, галогеном, амина, нитрилом, нитро, гидроксилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т. п. Согласно некоторым вариантам осуществления алкил является замещенным или незамещенным оксо, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{NH}_2$ или $-\text{NO}_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления алкил является замещенным или незамещенным оксо, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$ или $-\text{OMe}$.

[0021] «Алкенил» относится к замещенному или незамещенному с неразветвленной цепью или замещенному или незамещенному с разветвленной цепью углеводородному монорадикалу, содержащему одну или несколько двойных связей углерод-углерод и содержащему от двух до приблизительно десяти атомов углерода, более предпочтительно от двух до приблизительно шести атомов углерода, где sp^2 -гибридизированный атом углерода алкенильного остатка присоединен к остатку молекулы простой связью. Группа может быть или в *цис*, или *транс* конформации возле двойной(ых) связи(ей) и следует понимать, что она включает в себя оба изомера. Примеры включают в себя без ограничения этенил ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 1-пропенил ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), изопропенил [$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$], бутенил, 1,3-бутадиенил и т. п. Всякий раз, когда встречается в настоящем документе, область числовых значений, такая как « C_2 - C_6 алкенил», означает, что алкенильная группа может состоять из 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает встречаемость термина «алкенил», где область числовых значений не указана. Согласно некоторым вариантам осуществления алкенил представляет собой C_2 - C_{10} алкенил, C_2 - C_9 алкенил, C_2 - C_8 алкенил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_5 алкенил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_3 алкенил или C_2 алкенил. Если в описании конкретно не указано иное, алкенильная группа является замещенной или незамещенной, как описано ниже, например, оксо, галогеном, амина, нитрилом, нитро, гидроксилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т. п. Согласно некоторым вариантам осуществления алкенил является замещенным или незамещенным оксо, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{NH}_2$ или $-\text{NO}_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления алкенил является замещенным или незамещенным оксо, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$ или $-\text{OMe}$.

[0022] «Алкинил» относится к замещенному или незамещенному с неразветвленной цепью или замещенному или незамещенному с разветвленной цепью углеводородному монорадикалу, содержащему одну или несколько тройных связей углерод-углерод и содержащему от двух до приблизительно десяти атомов углерода, более предпочтительно от двух до приблизительно шести атомов углерода. Примеры включают в себя без

ограничения этинил, 2-пропинил, 2-бутинил, 1,3-бутадиинил и т. п. Всякий раз, когда встречается в настоящем документе, область числовых значений, такая как «C₂-C₆ алкинил», означает, что алкинильная группа может состоять из 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает встречаемость термина «алкинил», где область числовых значений не указана. Согласно некоторым вариантам осуществления алкинил представляет собой C₂-C₁₀ алкинил, C₂-C₉ алкинил, C₂-C₈ алкинил, C₂-C₇ алкинил, C₂-C₆ алкинил, C₂-C₅ алкинил, C₂-C₄ алкинил, C₂-C₃ алкинил или C₂ алкинил. Если в описании конкретно не указано иное, алкинильная группа является замещенной или незамещенной, как описано ниже, например, оксо, галогеном, амина, нитрилом, нитро, гидроксилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т. п. Согласно некоторым вариантам осуществления алкинил является замещенным или незамещенным оксо, галогеном, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ или -NO₂. Согласно некоторым вариантам осуществления алкинил является замещенным или незамещенным оксо, галогеном, -CN, -CF₃, -OH или -OMe.

[0023] «Алкилен» относится к неразветвленной или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи. Если в описании конкретно не указано иное, алкиленовая группа может быть замещенной или незамещенной, как описано ниже, например, оксо, галогеном, амина, нитрилом, нитро, гидроксилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарил и т. п. Согласно некоторым вариантам осуществления алкилен является замещенным или незамещенным оксо, галогеном, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ или -NO₂. Согласно некоторым вариантам осуществления алкилен является замещенным или незамещенным оксо, галогеном, -CN, -CF₃, -OH или -OMe.

[0024] «Алкокси» относится к радикалу формулы -OR_a, где R_a представляет собой алкильный радикал, как определено. Если в описании конкретно не указано иное, алкоксигруппа может быть замещенной или незамещенной, как описано ниже, например, оксо, галогеном, амина, нитрилом, нитро, гидроксилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т. п. Согласно некоторым вариантам осуществления алкокси является замещенным или незамещенным оксо, галогеном, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ или -NO₂. Согласно некоторым вариантам осуществления алкокси является замещенным или незамещенным оксо, галогеном, -CN, -CF₃, -OH или -OMe.

[0025] «Арил» относится к радикалу, полученному из углеводородной кольцевой системы, содержащей водород, от 6 до 30 атомов углерода и по меньшей мере одно ароматической кольцо. Арильный радикал может быть моноциклической, бициклической, трициклической или тетрациклической кольцевой системой, которая может включать в себя

конденсированные (если конденсированы с циклоалкильным или гетероциклоалкильным кольцом, арил связан через атом ароматического кольца) или кольцевые системы с мостиковыми связями. Согласно некоторым вариантам осуществления арил представляет собой 6-10-членный арил. Согласно некоторым вариантам осуществления арил представляет собой 6-членный арил. Арильные радикалы включают в себя без ограничения арильные радикалы, полученные из углеводородных кольцевых систем антрилена, нафтилена, фенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, флуорантена, флуорнеа, асимм-индацена, симм-индацена, индана, индена, нафталина, феналена, фенантрена, плеиадена, пирена и трифенилена. Согласно некоторым вариантам осуществления арил представляет собой фенил. Если в описании конкретно не указано иное, арил может быть замещенным или незамещенным, как описано ниже, например, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилом, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т. п. Согласно некоторым вариантам осуществления арил является замещенным или незамещенным галогеном, метилом, этилом, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{NH}_2$ или $-\text{NO}_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления арил является замещенным или незамещенным галогеном, метилом, этилом, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$ или $-\text{OMe}$.

[0026] «Циклоалкил» относится к стабильному, частично или полностью насыщенному, моноциклическому или полициклическому карбоциклическому кольцу, которое может включать в себя конденсированные (если конденсированы с арильным или гетероарильным кольцом, циклоалкил связан через атом неароматического кольца) или кольцевые системы с мостиковыми связями. Иллюстративные циклоалкилы включают в себя без ограничения циклоалкилы, содержащие от трех до пятнадцати атомов углерода ($\text{C}_3\text{-C}_{15}$ циклоалкил), от трех до десяти атомов углерода ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкил), от трех до восьми атомов углерода ($\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил), от трех до шести атомов углерода ($\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил), от трех до пяти атомов углерода ($\text{C}_3\text{-C}_5$ циклоалкил) или от трех до четырех атомов углерода ($\text{C}_3\text{-C}_4$ циклоалкил). Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкил представляет собой 3-6-членный циклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкил представляет собой 5-6-членный циклоалкил. Моноциклические циклоалкилы включают в себя, например, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические циклоалкилы или карбоциклы включают в себя, например, адамантил, норборнил, декалинил, бицикло[3.3.0]октан, бицикло[4.3.0]нонан, цис-декалин, транс-декалин, бицикло[2.1.1]гексан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан, бицикло[3.2.2]нонан и бицикло[3.3.2]декан и 7,7-диметил-бицикло[2.2.1]гептан. Частично насыщенные циклоалкилы включают в

себя, например, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил. Если в описании конкретно не указано иное, циклоалкил является замещенным или незамещенным, как описано ниже, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилом, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т. п. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкил является замещенным или незамещенным оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ или -NO₂. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкил является замещенным или незамещенным оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH или -OMe.

[0027] «Гало» или «галоген» относится к брому, хлору, фтору или йоду. Согласно некоторым вариантам осуществления галоген представляет собой фтор или хлор. Согласно некоторым вариантам осуществления галоген представляет собой фтор.

[0028] «Галогеналкил» относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или несколькими галогеновыми радикалами, как определено выше, например, трифторметил, дифторметил, фторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,2-дифторэтил, 3-бром-2-фторпропил, 1,2-дибромэтил и т. п.

[0029] «Гетероциклоалкил» относится к стабильному 3-24-членному частично или полностью насыщенному кольцевому радикалу, содержащему от 2 до 23 атомов углерода и от одного до 8 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода, фосфора и серы. Если в описании конкретно не указано иное, гетероциклоалкильный радикал может быть моноциклической, бициклической, трициклической или тетрациклической кольцевой системой, которая может включать в себя конденсированные (если конденсированы с арильным или гетероарильным кольцом, гетероциклоалкил связан через атом неароматического кольца) или кольцевые системы с мостиковыми связями; и атомы азота, углерода или серы в гетероциклоалкильном радикале могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизирован. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклоалкил представляет собой 3-6-членный гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклоалкил представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкил. Примеры таких гетероциклоалкильных радикалов включают в себя без ограничения азиридилил, азетидинил, диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил,

тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксо-тиоморфолинил, 1,1-диоксо-тиоморфолинил, 1,3-дигидроизобензофуран-1-ил, 3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил, метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил и 2-оксо-1,3-диоксол-4-ил. Термин гетероциклоалкил также включает в себя все кольцевые формы углеводов, включая в себя без ограничения моносахариды, дисахариды и олигосахариды. Если не отмечено иное, гетероциклоалкилы содержат от 2 до 10 атомов углерода в кольце. Является понятным, что при упоминании числа атомов углерода в гетероциклоалкиле, число атомов углерода в гетероциклоалкиле не такое же, что и общее число атомов (включая гетероатомы), которые составляют гетероциклоалкил (т. е., скелетных атомов гетероциклоалкильного кольца). Если в описании конкретно не указано иное, гетероциклоалкил является замещенным или незамещенным, как описано ниже, например, оксо, галогеном, амина, нитрилом, нитро, гидроксилом, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарил и т. п. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклоалкил является замещенным или незамещенным оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ или -NO₂. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклоалкил является замещенным или незамещенным оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH или -OMe.

[0030] «Гетероалкил» относится к алкильной группе, в которой один или несколько скелетных атомов алкила выбраны из атома, отличного от углерода, например, кислорода, азота (например, -NH-, -N(алкил)-), серы или их комбинаций. Гетероалкил присоединен к остатку молекулы при атоме углерода гетероалкила. Согласно одному аспекту гетероалкил представляет собой C₁-C₆ гетероалкил. Если в описании конкретно не указано иное, гетероалкил является замещенным или незамещенным, как описано ниже, например, оксо, галогеном, амина, нитрилом, нитро, гидроксилом, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарил и т. п. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероалкил является замещенным или незамещенным оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ или -NO₂. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероалкил является замещенным или незамещенным оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH или -OMe.

[0031] «Гетероарил» относится к 5-14-членному радикалу кольцевой системы, содержащей атомы водорода, от одного до тринадцати атомов углерода, от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода, фосфора и серы, и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Гетероарильный радикал может быть моноциклической, бициклической, трициклической или тетрациклической кольцевой

системой, которая может включать в себя конденсированные (если конденсированы с циклоалкильным или гетероциклоалкильным кольцом, гетероарил связан через атом ароматического кольца) или кольцевые системы с мостиковыми связями; и атомы азота, углерода или серы в гетероарильном радикале могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизирован. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил представляет собой 5-10-членный гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил представляет собой 5-6-членный гетероарил. Примеры включают в себя без ограничения азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензиндолил, бензодиоксолил, бензофуранил, бензооксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-а]пиридинил, карбазолил, циннолинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, нафтиридинил, оксадиазолил, 2-оксаазепинил, оксазолил, оксиранил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиримидинил, 1-оксидопиразинил, 1-оксидопиридазинил, 1-фенил-1Н-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, хинуклидинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил и тиофенил (т. е., тиенил). Если в описании конкретно не указано иное, гетероарил является замещенным или незамещенным, как описано ниже, например, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилом, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т. п. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил является замещенным или незамещенным галогеном, метилом, этил, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ или -NO₂. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил является замещенным или незамещенным галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH или -OMe.

[0032] Все вышеуказанные группы могут быть или замещенными, или незамещенными. Используемый в настоящем описании термин «замещенный» означает, что любая из указанных выше групп (например, алкил, алкилен, алкокси, арил, циклоалкил, галогеналкил, гетероциклил и/или гетероарил) может быть дополнительно функционализирована, где по меньшей мере один атом водорода заменен связью с заместителем не водородного атома. Если конкретно не указано в описании, замещенная

группа может включать в себя один или несколько заместителей, выбранных из: оксо, amino, $-\text{CO}_2\text{H}$, нитрила, нитро, гидроксила, тиоокси, алкила, алкилена, алкокси, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, диалкиламинов, ариламинов, алкилариламинов, диариламинов, триалкиламмония ($-\text{N}^+\text{R}_3$), N-оксидов, имидов и енаминов; атома кремния в группах, таких как триалкилсилильные группы, диалкиларилсилильные группы, алкилдиарилсилильные группы, триарилсилильные группы, перфторалкил или перфторалкокси, например, трифторметил или трифторметокси. «Замещенный» также означает любую из вышеуказанных групп, в которой один или несколько атомов водорода заменены связью более высокого порядка (например, двойной или тройной связью) с гетероатомом, таким как кислород в оксо, карбонильных, карбоксильных и сложноэфирных группах; и азот в группах, таких как имины, оксимы, гидразоны и нитрилы. Например, «замещенный» включает в себя любую из вышеуказанных групп, в которой один или несколько атомов водорода заменены $-\text{NH}_2$, $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$, $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{OR}_h$, $-\text{NR}_g\text{SO}_2\text{R}_h$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$, $-\text{OR}_g$, $-\text{SR}_g$, $-\text{SOR}_g$, $-\text{SO}_2\text{R}_g$, $-\text{OSO}_2\text{R}_g$, $-\text{SO}_2\text{OR}_g$, $=\text{NSO}_2\text{R}_g$ и $-\text{SO}_2\text{NR}_g\text{R}_h$. В настоящем документе R_g и R_h одинаковые или разные и независимо представляют собой водород, алкил, алкокси, алкиламино, тиоалкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, галогеналкил, гетероциклил, *N*-гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, *N*-гетероарил и/или гетероарилалкил. Кроме того, каждый из вышеуказанных заместителей также может быть замещенным или незамещенным одним или несколькими вышеуказанными заместителями. Более того, любая из вышеуказанных групп может быть замещена, чтобы включать в себя один или несколько внутренних атомов кислорода, серы или азота. Например, алкильная группа может быть замещена одним или несколькими внутренними атомами кислорода с образованием эфирной или полиэфирной группы. Подобным образом, алкильная группа может быть замещена одним или несколькими внутренними атомами серы с образованием тиоэфира, дисульфида и т. п.

[0033] Термин «необязательный» или «необязательно» означает, что далее описанное событие или условие может происходить или не происходить и что описание включает в себя случаи, в которых указанное событие или условие происходит, и случаи, в которых не происходит. Например, «замещенный или незамещенный алкил» означает или «алкил», или «замещенный алкил», как определено выше. Кроме того, замещенная или незамещенная группа может быть незамещенной (например, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), полностью замещенной (например, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$), монозамещенной (например, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$) или замещенной на уровне где-либо посередине полностью замещенного и монозамещенного (например, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CFHCHF}_2$ и т. п.). Специалистам настоящей области техники будет понятно, что по отношению к любой группе, содержащей один или несколько заместителей,

не предусмотрено, что такие группы вносят любое замещение или примеры замещений (например, замещенный алкил включает в себя замещенные или незамещенные циклоалкильные группы, которые в свою очередь определены как включающие в себя замещенные или незамещенные алкильные группы, теоретически до бесконечности), которые пространственно непрактичны и/или синтетические не осуществимы. Таким образом, любые описанные заместители обычно следует понимать как характеризующиеся максимальной молекулярной массой приблизительно 1000 дальтон и более типично вплоть до приблизительно 500 дальтон.

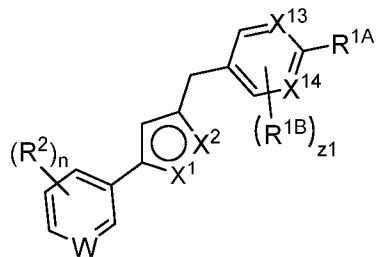
[0034] Термины «ингибировать», «блокировать», «подавлять» и их грамматические варианты используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к любому статистически значимому снижению биологической активности, включая в себя полное блокирование активности. Согласно некоторым вариантам осуществления «ингибирование» относится к уменьшению на 10%, приблизительно 20%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60%, приблизительно 70%, приблизительно 80%, приблизительно 90% или приблизительно 100% в отношении биологической активности.

[0035] Используемые в настоящем документе термины «лечение» или «осуществление лечения», или «временное облегчение», или «уменьшение интенсивности» используют взаимозаменяемо. Эти термины относятся к подходу для получения благоприятных или требуемых результатов, включая в себя без ограничения терапевтический эффект и/или профилактический эффект. Под «терапевтическим эффектом» понимают устранение или уменьшение интенсивности основного заболевания, подлежащего лечению. Кроме того, терапевтический эффект достигается за счет устранения или уменьшения интенсивности одного или нескольких физиологических симптомов, связанных с основным нарушением, так что у пациента наблюдается улучшение, несмотря на то, что пациент все еще страдает основным нарушением. Для профилактического эффекта композиции согласно некоторым вариантам осуществления вводят пациенту с риском развития конкретного заболевания или пациенту, сообщающему об одном или нескольких физиологических симптомах заболевания, даже если диагноз этого заболевания не был установлен.

Соединения

В настоящем изобретении описаны соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II'), (II''), (III), (IIIa) и (III-B). Такие соединения и композиции, содержащие такие соединения, применимы для лечения микоза у людей и животных.

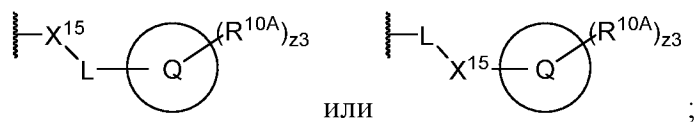
[0036] Согласно аспекту в настоящем изобретении представлено соединение, характеризующееся структурой формулы (III), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант:



Формула (III);

где:

R^{1A} представляет собой $-\text{OH}$, замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил, $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OC}(\text{O})\text{H}$, $-\text{X}^{15}-\text{L}-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{L}-\text{X}^{15}-(\text{CH}_2)_2\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{X}^{15}-\text{L}-\text{CH}=\text{CR}^{29}\text{R}^{30}$,



один из X^1 и X^2 представляет собой N, тогда как другой представляет собой O;

X^{13} и X^{14} независимо представляют собой N или $\text{C}(\text{R}^{1B})$;

X^{15} представляет собой связь, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ или $-\text{SO}_2-$;

L представляет собой связь или замещенный или незамещенный C_{1-6} алкилен;

W представляет собой N или $\text{N}^+-\text{OPO}_3\text{H}^-$;

кольцо Q представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, $-\text{NH}_2$ или галоген;

каждый R^{1B} и R^{10A} независимо представляет собой водород, галоген, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{-OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^d$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{OCO}_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, замещенный или незамещенный $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, замещенный или незамещенный $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^{29} и R^{30} независимо представляют собой водород, галоген, замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклоалкил;

R^a представляет собой водород, замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, замещенный или незамещенный $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, замещенный или незамещенный $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил,

замещенный или незамещенный C₁-C₆ гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^b представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкенил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкинил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^c и R^d независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкенил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкинил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

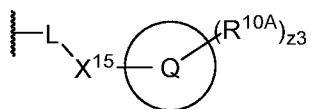
n представляет собой 0-3;

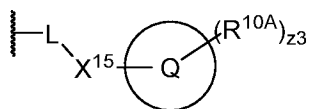
z1 представляет собой 0-2;

z2 представляет собой 0-3; и

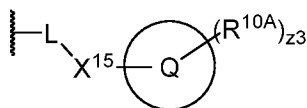
z3 представляет собой 1-3.

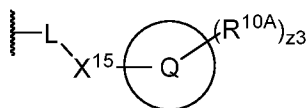
[0037] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III), если R^{1A}



представляет собой , R² представляет собой -NH₂, кольцо Q представляет собой 2-пиридирил, L представляет собой метилен, R^{10A} представляет собой водород, X¹ представляет собой O, X² представляет собой N, X¹³ представляет собой CH, X¹⁴ представляет собой CH, n представляет собой 1 и z1 представляет собой 0, и тогда X¹⁵ представляет собой связь, -NH-, -S- или -SO₂-.

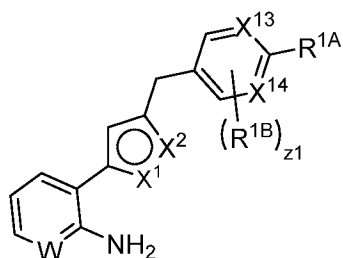
[0038] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III), если R^{1A}



представляет собой , R² представляет собой 2-амино, кольцо Q представляет собой 2-пиридирил, L представляет собой метилен, R^{10A} представляет собой водород, X¹ представляет собой O, X² представляет собой N, X¹³ представляет собой CH, X¹⁴ представляет собой CH, n представляет собой 1 и z1 представляет собой 0, тогда X¹⁵ представляет собой связь, -NH-, -S- или -SO₂-.

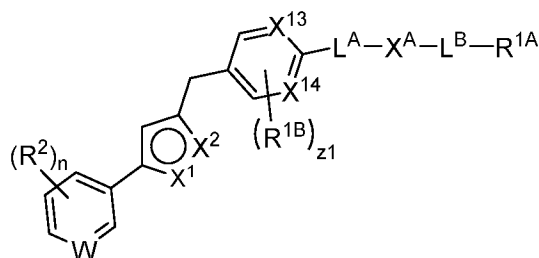
[0039] Согласно некоторым вариантам осуществления R² представляет собой 2-амино и R² представляет собой -NH₂ и они являются синонимами и относятся к аминогруппе (т. е.,

–NH₂ группе) в 2-положении пиридиныльного или пиридинового кольца соединения формулы (III), как показано в формуле (IV):



Формула (IV).

[0040] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта соединения формулы (III) является соединением формулы (III'):



Формула (III');

где:

[0041] R², W, X¹, X², R^{1B}, X¹³, X¹⁴, R^{1A}, z₁, z₂, z₃ и n описаны в настоящем изобретении, включая варианты осуществления.

[0042] L^A и L^B независимо представляют собой связь или замещенный или незамещенный C₁₋₆ алкилен; и

X^A представляет собой связь, –NH–, –O–, –S– или –SO₂–.

[0043] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение не представляет собой водород(2-(2-амино-3-(3-(4-((пиридин-2-илокси)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)этил)фосфонат или 3-(3-(4-((пиридин-2-илокси)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин.

[0044] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений W представляет собой N. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений N⁺–OPO₃H[–].

[0045] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений X¹ представляет собой –O–; и X² представляет собой N.

[0046] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений R² представляет собой –NH₂. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений R^{10A} представляет собой водород или галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в

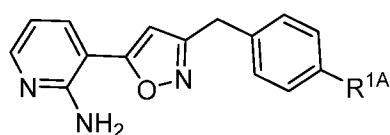
настоящем изобретении соединений $z3$ представляет собой 0. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений $z3$ представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений $z3$ представляет собой 2. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений $z3$ представляет собой 3.

[0047] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений $z3$ представляет собой 1-2.

[0048] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений $z2$ представляет собой 0. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений $z2$ представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений $z2$ представляет собой 2. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений $z2$ представляет собой 3.

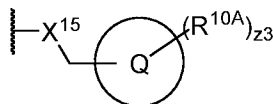
[0049] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений $z1$ представляет собой 0. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений $z1$ представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений $z1$ представляет собой 2.

[0050] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений соединение формулы (III) является соединением формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант:



Формула (IIIa).

[0051] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем

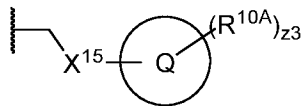


изобретении соединений R^{1A} представляет собой

; и

кольцо Q представляет собой бициклический арил, бициклический гетероарил, моноциклический гетероарил, содержащий по меньшей мере 2 атома N в кольце, или оксазолил.

[0052] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем



изобретении соединений R^{1A} представляет собой

; и

кольцо Q представляет собой бициклический арил, бициклический гетероарил, моноциклический 5-членный гетероарил или циклоалкил.

[0053] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений X^{15} представляет собой $-O-$.

[0054] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений кольцо Q представляет собой бициклический арил или бициклический гетероарил.

[0055] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений кольцо Q представляет собой бициклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из индолизинила, индолила, бензофуридила, бензотиофенила, индазолила, бензимидазолила, пуридила, хинолизинила, хинолинила, изохинолинила, циннолинила, фталазинила, хиназолинила, хиноксалинила, 1,8-нафтиридинила и птеридинила.

[0056] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений кольцо Q представляет собой хинолинил или хиноксалинил.

[0057] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений кольцо Q представляет собой моноциклический гетероарил, содержащий по меньшей мере 2 атома N в кольце.

[0058] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений кольцо Q представляет собой моноциклический гетероарил, содержащий по меньшей мере 2 атома N в кольце, выбранный из группы, состоящей из пиридазинила, пиримидинила, пиразинила и триазинила.

[0059] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений кольцо Q представляет собой пиримидинил.

[0060] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений кольцо Q представляет собой моноциклический 5-членный гетероарил.

[0061] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений кольцо Q представляет собой моноциклический 5-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из имидазолила, триазолила, фурила, тиенила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, изотиазолила, пирролила и тиадиазолила.

[0062] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений кольцо Q представляет собой имидазолил или оксазолил.

[0063] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений кольцо Q представляет собой циклоалкил.

[0064] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений кольцо Q представляет собой циклогексил.

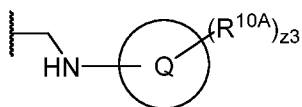
[0065] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений X^{15} представляет собой $-NH-$.

[0066] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений кольцо Q представляет собой гетероарил или циклоалкил.

[0067] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений кольцо Q представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из азаиндолила, пиридинила, имидазолила, пиримидинила, пиразолила, триазолила, пиразинила, тетразолила, фурила, тиенила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, изотиазолила, пирролила, хинолинила, изохинолинила, индолила, бензимидазолила, бензофуранила, циннолинила, индазолила, индолизинила, фталазинила, пиридазинила, триазинила, изоиндолила, птеридинила, пурина, оксадиазолила, тиадиазолила, фуразанила, бензофуразанила, бензотиофенила, бензотиазолила, бензоксазолила, хиназолинила, хиноксалинила, нафтиридинила и фуропиридинила.

[0068] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений кольцо Q представляет собой пиридинил, тиадиазолил, пиримидинил, азаиндолил, бензимидазолил или тиазолил.

[0069] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем



изобретении соединений R^{1A} представляет собой и кольцо Q представляет собой гетероарил или циклоалкил.

[0070] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений кольцо Q представляет собой гетероарил.

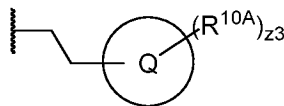
[0071] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений кольцо Q представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из азаиндолила, пиридинила, имидазолила, пиримидинила, пиразолила, триазолила, пиразинила, тетразолила, фурила, тиенила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, изотиазолила, пирролила, хинолинила, изохинолинила, индолила, бензимидазолила, бензофуранила, циннолинила, индазолила, индолизинила, фталазинила, пиридазинила, триазинила, изоиндолила, птеридинила, пурина, оксадиазолила,

тиадиазолила, фуразанила, бензофуразанила, бензотиофенила, бензотиазолила, бензоксазолила, хиназолинила, хиноксалинила, нафтиридинила и фуропиридинила.

[0072] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений кольцо Q представляет собой пиридинил, тиадиазолил, пиримидинил, азаиндолил, бензимидазолил или тиазолил.

[0073] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений кольцо Q представляет собой циклоалкил.

[0074] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем



изобретении соединений R^{1A} представляет собой ; и

кольцо Q представляет собой арил, бициклический гетероарил или циклоалкил.

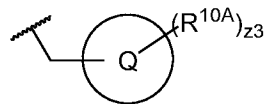
[0075] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений кольцо Q представляет собой арил, выбранный из фенила и нафтила.

[0076] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений кольцо Q представляет собой бициклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из индолизинила, индолила, бензофуранила, бензотиофенила, индазолила, бензимидазолила, пуринила, хинолизинила, хинолинила, изохинолинила, циннолинила, фталазинила, хиназолинила, хиноксалинила, 1,8-нафтиридинила и птеридинила.

[0077] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений кольцо Q представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил.

[0078] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений $z3$ представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений $z3$ представляет собой 2. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений R^{10A} представляет собой водород, $-CF_3$, галоген или метил.

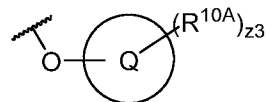
[0079] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем



изобретении соединений R^{1A} представляет собой и кольцо Q представляет собой арил, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил.

[0080] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем

изобретении соединений R^{1A} представляет собой

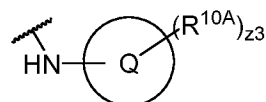


и кольцо Q

представляет собой арил, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил.

[0081] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем

изобретении соединений R^{1A} представляет собой

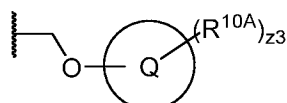


и кольцо Q

представляет собой арил, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил.

[0082] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем

изобретении соединений R^{1A} представляет собой

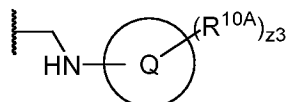


и кольцо Q

представляет собой арил, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил.

[0083] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем

изобретении соединений R^{1A} представляет собой

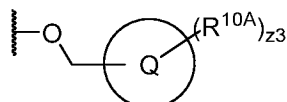


и кольцо Q

представляет собой арил, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил.

[0084] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем

изобретении соединений R^{1A} представляет собой



и кольцо Q

представляет собой арил, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил.

[0085] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем

изобретении соединений кольцо Q представляет собой арил, выбранный из фенила и

нафтила. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем

изобретении соединений кольцо Q представляет собой замещенный или незамещенный

фенил. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем

изобретении соединений кольцо Q представляет собой замещенный или незамещенный

гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем

изобретении соединений кольцо Q представляет собой замещенный или незамещенный 5-

или 6-членный гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в

настоящем изобретении соединений кольцо Q представляет собой замещенный или

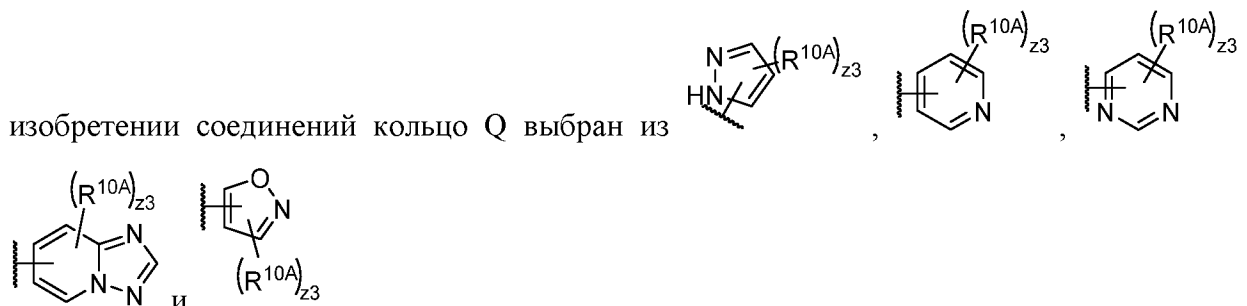
незамещенный пиридирил. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в

настоящем изобретении соединений кольцо Q представляет собой замещенный или

незамещенный фурил.

[0086] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений кольцо Q представляет собой гетероарил, содержащий по меньшей мере 1 атом N в кольце.

[0087] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем



[0088] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем



[0089] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений R^{10A} выбран из группы, состоящей из водорода, -CN, галогена, -CH₂-OH, -CF₃, метила, этила, изобутила и бутила.

[0090] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений R^{10A} представляет собой -F, изобутил или -CH₂-OH.

[0091] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений R^{10A} представляет собой -F.

[0092] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем



кольцо Q представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил.

[0093] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений R^{1A} представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил или замещенный или незамещенный циклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений R^{1A} представляет собой замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный 5-членный гетероарил или замещенный или незамещенный 6-членный гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений R^{1A} представляет собой гетероарил, выбранный из пиридинила и фуридила.

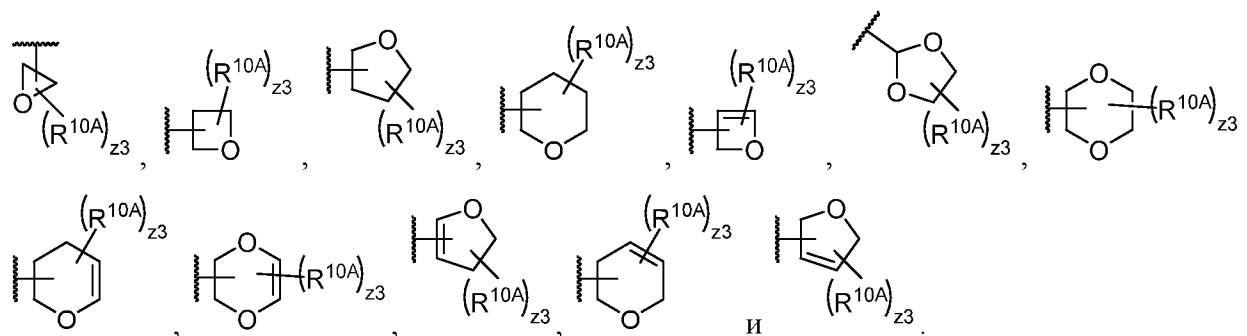
[0094] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений кольцо Q представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из азаиндолила, пиридинила, имидазолила, пиримидинила, пиразолила, триазолила, пиразинила, тетразолила, фурила, тиенила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, изотиазолила, пирролила, хинолинила, изохинолинила, индолила, бензимидазолила, бензофуранила, циннолинила, индазолила, индолизинила, фталазинила, пиридазинила, триазинила, изоиндолила, птеридинила, пуринила, оксадиазолила, тиадиазолила, фуразанила, бензофуразанила, бензотиофенила, бензотиазолила, бензоксазолила, хиназолинила, хиноксалинила, нафтиридинила и фуропиридинила.

[0095] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений кольцо Q представляет собой гетероарил, выбранный из фурила и бензофуранила.

[0096] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений кольцо Q представляет собой циклоалкил, выбранный из C₃-C₆ циклоалкила.

[0097] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений кольцо Q представляет собой гетероциклоалкил, причем гетероциклоалкил содержит по меньшей мере один атом O.

[0098] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений кольцо Q представляет собой гетероциклоалкил, который содержит по меньшей мере один атом O, выбранный из группы, состоящей из

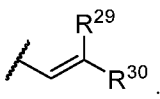


[0099] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений R^{10A} представляет собой водород, метил, $-\text{CF}_3$ или галоген.

[0100] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений R^{1A} представляет собой $-\text{CClR}^5\text{R}^6$, и R^5 и R^6 независимо представляют собой водород, галоген или C₁-C₆ алкил.

[0101] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений R^5 и R^6 представляют собой водород.

[0102] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем

изобретении соединений R^{1A} представляет собой .

[0103] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений R^{29} и R^{30} представляют собой водород.

[0104] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений R^{29} представляет собой водород и R^{30} представляет собой циклогексил.

[0105] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений L представляет собой $-CH_2-$ и кольцо Q представляет собой бициклический арил, бициклический гетероарил, моноциклический гетероарил, содержащий по меньшей мере 2 атома N в кольце, или оксазолил.

[0106] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений X^{15} представляет собой связь; L представляет собой $-CH_2-$ и кольцо Q представляет собой арил, гетероарил, содержащий по меньшей мере 1 атом N в кольце или циклоалкил.

[0107] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений X^{15} представляет собой связь; L представляет собой $-(CH_2)_2-$ и кольцо Q представляет собой арил, бициклический гетероарил или циклоалкил.

[0108] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений X^{15} представляет собой связь; L представляет собой $-CH(OH)-$ и кольцо Q представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил.

[0109] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений X^{15} представляет собой связь; L представляет собой $-NH-$ и кольцо Q представляет собой гетероарил или циклоалкил.

[0110] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений X^{15} представляет собой $-NH-$; L представляет собой $-CH_2-$ и кольцо Q представляет собой гетероарил или циклоалкил.

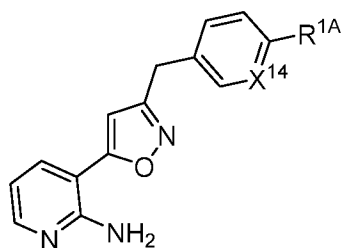
[0111] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений X^{15} представляет собой $-O-$ или $-S-$; L представляет собой $-CH_2-$ и кольцо Q представляет собой бициклический арил, бициклический гетероарил, моноциклический 5-членный гетероарил или циклоалкил.

[0112] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений X^{13} представляет собой CH . Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений X^{13} представляет собой N.

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений X^{14} представляет собой CH. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений X^{14} представляет собой N.

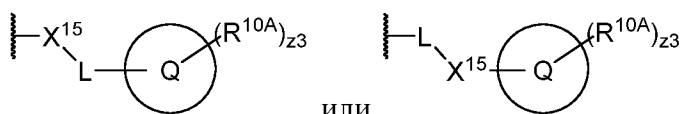
[0113] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений X^{13} и X^{14} представляют собой CH. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений X^{13} представляет собой CH_2 и X^{14} представляет собой N.

[0114] В представленном в настоящем изобретении аспекте показано соединение формулы (III-B) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант:



Формула (III-B);

где:



R^{1A} представляет собой

или

[0115] Согласно некоторым вариантам осуществления соединений формулы (III-B) X^{14} представляет собой N или CH ;

X^{15} представляет собой связь, $-NH-$ или $-O-$;

L представляет собой связь или незамещенный C_{1-2} алкилен;

кольцо Q представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил;

R^{10A} представляет собой водород или галоген; и

$z3$ представляет собой 1-2.

[0116] Согласно некоторым вариантам осуществления соединений формулы (III-B) X^{14} представляет собой N.

[0117] Согласно некоторым вариантам осуществления соединений формулы (III-B) X^{14} представляет собой CH. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений X^{15} представляет собой связь; и L представляет собой $-CH_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений X^{15} представляет собой связь; и L представляет собой $-(CH_2)_2-$.

[0118] Согласно некоторым вариантам осуществления соединений формулы (III-B) X^{15} представляет собой $-O-$ или $-NH-$; и L представляет собой связь.

[0119] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений $-X^{15}-L-$ представляет собой $- \#-X^{15}-L-*$ или $\#-X^{15}-L-*$, где $\#$ представляет собой точку присоединения к кольцу Q и $*$ представляет собой точку присоединения к остатку молекулы.

[0120] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений $X^{15}-L$ представляет собой $-\text{CH}_2-\text{O}-$ или $-\text{CH}_2-\text{NH}-$. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений $X^{15}-L$ представляет собой $\#-\text{CH}_2-\text{O}-*$ или $\#-\text{CH}_2-\text{NH}-*$, где $\#$ представляет собой точку присоединения к кольцу Q и $*$ представляет собой точку присоединения к остатку молекулы. Согласно другим вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений $X^{15}-L$ представляет собой $*-\text{CH}_2-\text{O}-\#$ или $*-\text{CH}_2-\text{NH}-\#$, где $\#$ представляет собой точку присоединения к кольцу Q и $*$ представляет собой точку присоединения к остатку молекулы.

[0121] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений $X^{15}-L$ представляет собой $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ или $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$.

[0122] Согласно представленному в настоящем изобретении аспекту соединение выбрано из соединений **таблицы 1**.

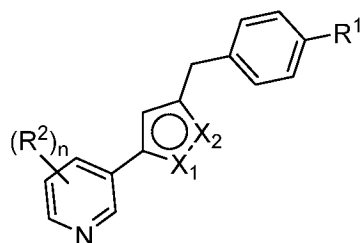
[0123] Согласно представленному в настоящем изобретении аспекту соединение выбрано из соединений **таблицы 2**.

[0124] Согласно представленному в настоящем изобретении аспекту соединение выбрано из:

- 3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
- 3-(3-(4-((6-хлорпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
- 3-(3-(4-((3-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
- 3-(3-(4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
- 3-(3-((6-(3-фторфенокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
- 3-(3-(4-((5-фторфуран-2-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
- 3-(3-((6-феноксипиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
- 3-(3-((6-((3-фторбензил)окси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
- 5-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)-N-(2-фторфенил)пиридин-2-амин;
- 5-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)-N-(2,6-дифторфенил)пиридин-2-амин;
- 3-(3-(4-бензилбензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
- 3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
- 3-(3-((6-(2-фторфенокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;

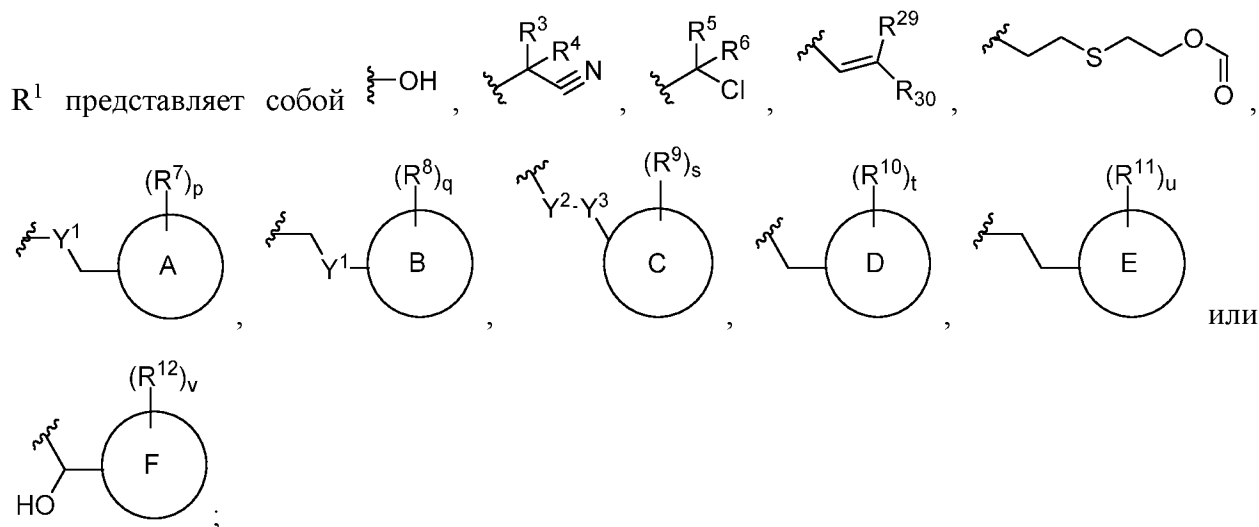
3-(3-((6-(3,5-дифторфенокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
 3-(3-((6-(циклопропилметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
 3-(3-(4-(3,5-дифторбензил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
 3-(3-((2-((3-фторбензил)окси)пиридин-4-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
 3-(3-(4-(3-фторбензил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин и
 3-(3-(4-(((3-фторфенил)амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин или его
 фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси
 стереоизомеров или изотопного варианта.

[0125] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем изобретении
 представлено соединение, характеризующееся структурой формулы (I), или его
 фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:



Формула (I);

где:



один из X_1 и X_2 представляет собой N, тогда как другой представляет собой O;

Y^1 представляет собой -O- или -S-;

один из Y^2 и Y^3 представляет собой -NH- тогда как другой представляет собой -CH₂-;

кольцо A представляет собой бициклический арил, бициклический гетероарил, моноциклический гетероарил, содержащий по меньшей мере 2 атома N в кольце, или оксазолил;

кольцо В представляет собой бициклический арил, бициклический гетероарил, моноциклический 5-членный гетероарил или циклоалкил;

кольцо С представляет собой гетероарил или циклоалкил;

кольцо D представляет собой арил, гетероарил, содержащий по меньшей мере 1 атом N в кольце, или циклоалкил;

кольцо E представляет собой арил, бициклический гетероарил или циклоалкил;

кольцо F представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, $-NH_2$ или галоген;

каждый R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо представляют собой водород, галоген или C_1 - C_6 алкил;

каждый R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{12} независимо представляет собой водород, галоген, $-CF_3$, $-CN$, $-CH_2-OH$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^d$, $-NR^aS(=O)_2R^d$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^b$, $-OC(=O)R^b$, $-CO_2R^a$, $-OCO_2R^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)OR^a$, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкинил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил;

каждый R^{29} и R^{30} независимо представляет собой водород, галоген, C_1 - C_6 алкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил;

R^a представляет собой водород, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкинил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил;

R^b представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкинил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил;

каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкинил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил;

или R^c и R^d вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероциклоалкил или необязательно замещенный гетероарил;

n представляет собой 1-3;

p представляет собой 1-3;

q представляет собой 1-3;

s представляет собой 1-3;

t представляет собой 1-3;

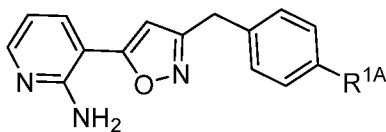
u представляет собой 1-3; и

v представляет собой 1-3.

[0126] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта X^1 представляет собой O и X^2 представляет собой N. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта X^1 представляет собой N и X^2 представляет собой O. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^2 представляет собой $-NH_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^2 представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^2 представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^2 представляет собой $-F$, $-Cl$ или $-Br$.

[0127] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта n представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта n представляет собой 2. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта n представляет собой 3.

[0128] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта соединения формулы (I) является соединением формулы (Ia):



Формула (Ia).

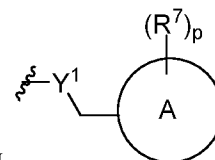
[0129] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^1 представляет собой CH_2OH . Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси

стереоизомеров или изотопного варианта R^1 представляет собой $\text{CH}(\text{R}^3)(\text{R}^4)\text{N}$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^3 представляет собой водород и R^4 представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^3 представляет собой водород и R^4 представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^3 представляет собой галоген и R^4 представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^3 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил и R^4 представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) R^3 представляет собой метил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) R^3 представляет собой этил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) R^3 представляет собой пропил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) R^3 представляет собой бутил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) R^3 представляет собой пентил. Согласно некоторым вариантам осуществления

приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{29} представляет собой водород и R^{30} представляет собой циклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{29} представляет собой водород и R^{30} представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{30} представляет собой водород и R^{29} представляет собой циклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{30} представляет собой водород и R^{29} представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил.

[0132] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^1 представляет собой $-(CH_2)_2S(CH_2)_2OC(O)H$.

[0133] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси



стереоизомеров или изотопного варианта R^1 представляет собой . Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта Y^1 представляет собой $-O-$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта Y^1 представляет собой $-S-$.

[0134] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо A представляет собой бициклический арил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо A представляет собой нафтил.

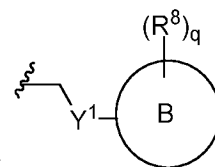
[0135] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо А представляет собой бициклический гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо А представляет собой бициклический гетероарил, выбранный из индолизинила, индолила, бензофуранила, бензотиофенила, индазолила, бензимидазолила, пуринила, хинолизинила, хинолинила, изохинолинила, циннолинила, фталазинила, хиназолинила, хиноксалинила, 1,8-нафтиридинила и птеридинила. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо А представляет собой хинолинил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо А представляет собой хиноксалинил.

[0136] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо А представляет собой моноциклический гетероарил, содержащий по меньшей мере 2 атома N в кольце. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо А представляет собой пиридазинил, пиримидинил, пиразинил и триазинил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо А представляет собой пиримидинил.

[0137] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо А представляет собой оксазолил.

[0138] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта р представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или

[0139] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси



стереоизомеров или изотопного варианта R¹ представляет собой

[0140] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта Y¹ представляет собой -O-. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта Y¹ представляет собой -S-.

[0141] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо B представляет собой бициклический арил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо B представляет собой нафтил.

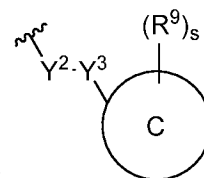
[0142] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо B представляет собой бициклический гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо B представляет собой бициклический гетероарил, выбранный из индолизинила, индолила, бензофуранила, бензотиофенила, индазолила, бензимидазолила, пуринила, хинолизинила, хинолинила, изохинолинила, циннолинила, фталазинила, хиназолинила, хиноксалинила, 1,8-нафтиридинила и птеридинила. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо B представляет собой бициклический гетероарил, выбранный из индолила, индазолила, бензимидазолила, хинолизинила, хинолинила, изохинолинила, циннолинила, хиназолинила, хиноксалинила и птеридинила. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного

[0144] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо В представляет собой оксазолил.

[0145] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо В представляет собой циклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо В представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо В представляет собой циклогексил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо В представляет собой циклопропил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо В представляет собой циклобутил. Согласно некоторым вариантам осуществления

фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^8 представляет собой -Cl. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^8 представляет собой -F.

[0148] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси

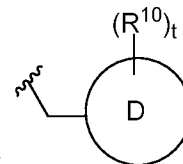


стереоизомеров или изотопного варианта R^1 представляет собой . Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта Y^2 представляет собой $-CH_2-$ и Y^3 представляет собой $-NH-$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта Y^2 представляет собой $-NH-$ и Y^3 представляет собой $-CH_2-$.

[0149] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо C представляет собой гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо C представляет собой гетероарил, выбранный из азаиндолила, пиридинила, имидазолила, пиримидинила, пиразолила, триазолила, пиразинила, тетразолила, фурила, тиенила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, изотиазолила, пирролила, хинолинила, изохинолинила, индолила, бензимидазолила, бензофуранила, циннолинила, индазолила, индолизинила, фталазинила, пиридазинила, триазинила, изоиндолила, птеридинила, пуринила, оксадиазолила, тиадиазолила, фуразанила, бензофуразанила, бензотиофенила, бензотиазолила, бензоксазолила, хиназолинила, хиноксалинила, нафтиридинила и фуропиридинила. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо C представляет собой пиридинил, тиадиазолил, пиримидинил, азаиндолил или тиазолил. Согласно некоторым вариантам

приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^9 представляет собой -F.

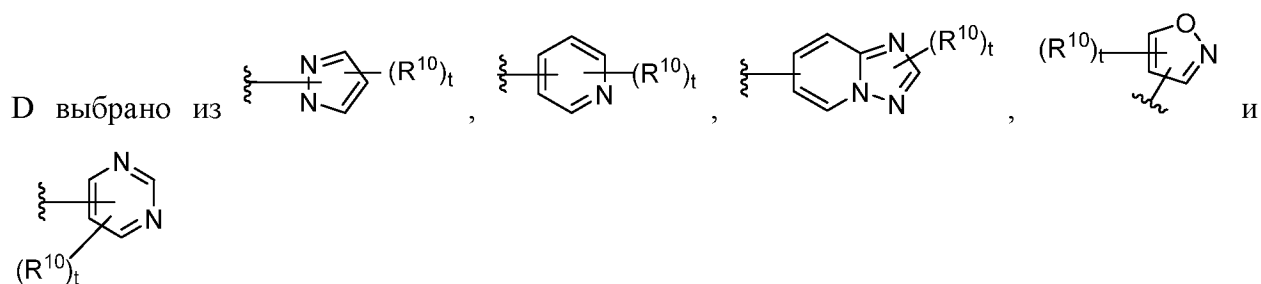
[0153] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси



стереоизомеров или изотопного варианта R^1 представляет собой

[0154] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо D представляет собой арил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо C представляет собой фенил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо C представляет собой нафтил.

[0155] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо D представляет собой гетероарил, содержащий по меньшей мере 1 атом N в кольце. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо D представляет собой гетероарил, содержащий по меньшей мере 1 атом N в кольце, включая в себя без ограничения азаиндолил, пиридинил, имидазолил, пиримидинил, пиразолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, хинолинил, изохинолинил, индолил, бензимидазолил, бензофуранил, циннолинил, индазолил, индолизинил, фталазинил, пиридазинил, триазинил, изоиндолил, птеридинил, пуринил, оксадиазолил, тиадиазолил, фуразанил, бензофуразанил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил и фуропиридинил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо



[0156] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси

стереоизомеров или изотопного варианта кольцо D представляет собой

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси

стереоизомеров или изотопного варианта кольцо D представляет собой

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси

стереоизомеров или изотопного варианта кольцо D представляет собой

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси

стереоизомеров или изотопного варианта кольцо D представляет собой

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси

стереоизомеров или изотопного варианта кольцо D представляет собой

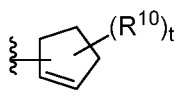
[0157] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси

стереоизомеров или изотопного варианта кольцо D представляет собой циклоалкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси

стереоизомеров или изотопного варианта кольцо D представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата,

гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо D представляет собой циклогексил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо D представляет собой циклопропил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо D представляет собой циклобутил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо D представляет собой цикlopентил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо D является частично насыщенным. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо

D представляет собой .

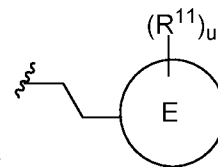
[0158] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта t представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта t представляет собой 2. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта t представляет собой 3.

[0159] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{10} представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкенил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения

[illegible]

представляет собой гептил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{10} представляет собой октил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{10} представляет собой нонил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{10} представляет собой децил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{10} представляет собой изобутил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{10} представляет собой изопентил.

[0160] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси



стереоизомеров или изотопного варианта R^1 представляет собой

[0161] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо E представляет собой арил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо E представляет собой фенил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо E представляет собой нафтил.

[0162] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо E представляет собой бициклический гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или

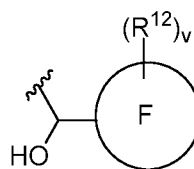
(Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо E представляет собой бициклический гетероарил, выбранный из индолизинила, индолила, бензофуранила, бензотиофенила, индазолила, бензимидазолила, пуринила, хинолизинила, хинолинила, изохинолинила, циннолинила, фталазинила, хиназолинила, хиноксалинила, 1,8-нафтиридинила и птеридинила.

[0163] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо E представляет собой индолил, индазолил, бензимидазолил, хиназолинил или хинолинил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо E представляет собой индолил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо E представляет собой индазолил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо E представляет собой бензимидазолил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо E представляет собой хиназолинил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо E представляет собой хинолинил.

[0164] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо E представляет собой циклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо E представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо E представляет собой циклогексил. Согласно некоторым вариантам осуществления

формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{11} представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{11} представляет собой -F. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{11} представляет собой -Cl. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{11} представляет собой -Br.

[0167] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси



стереоизомеров или изотопного варианта R^1 представляет собой

[0168] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо F представляет собой арил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо F представляет собой фенил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо F представляет собой нафтил.

[0169] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо F представляет собой гетероарил.

[0170] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо F представляет собой гетероарил, выбранный из азаиндолила, пиридинила, имидазолила, пиримидинила, пиразолила, триазолила, пиразинила, тетразолила, фурила, тиенила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, изотиазолила, пирролила, хинолинила, изохинолинила, индолила,

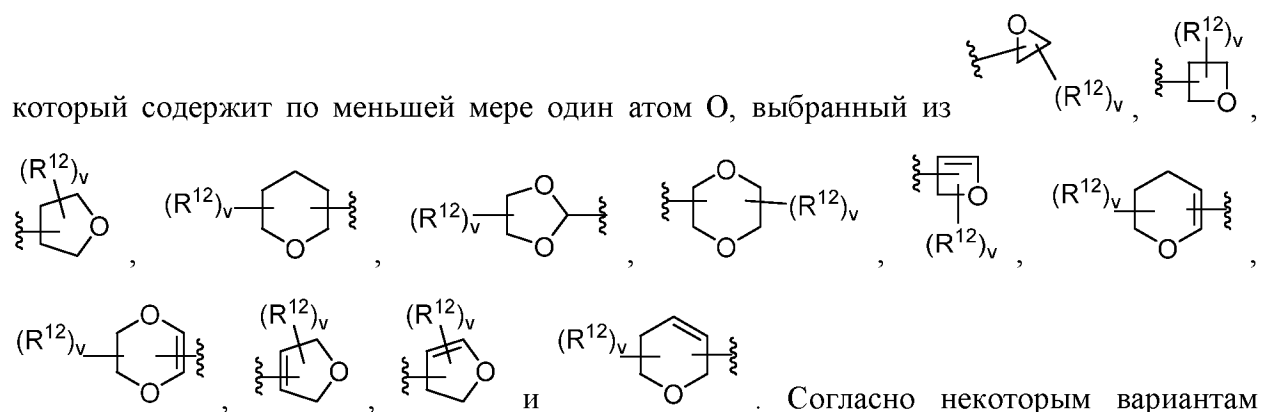
бензимидазолила, бензофуранила, циннолинила, индазолила, индолизинила, фталазинила, пиридазинила, триазинила, изоиндолила, птеридинила, пуринила, оксадиазолила, тиадиазолила, фуразанила, бензофуразанила, бензотиофенила, бензотиазолила, бензоксазолила, хиназолинила, хиноксалинила, нафтиридинила и фуропиридинила.

[0171] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо F представляет собой имидазолил, триазолил, пиазинил, фурил, хинолинил, бензофуранил, хиназолинил или пиридазинил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо F представляет собой фурил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо F представляет собой бензофуранил.

[0172] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо F представляет собой циклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо F представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо F представляет собой циклогексил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо F представляет собой циклопропил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо F представляет собой циклобутил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо F представляет собой циклопентил.

[0173] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси

стереоизомеров или изотопного варианта кольцо F представляет собой гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо F представляет собой 5-членный гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо F представляет собой 6-членный гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо F представляет собой гетероциклоалкил, который содержит по меньшей мере один атом О. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо F представляет собой гетероциклоалкил,



варианта кольцо F представляет собой

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного

варианта кольцо F представляет собой

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного

варианта кольцо F представляет собой

Согласно некоторым вариантам

осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного

варианта кольцо F представляет собой . Согласно некоторым вариантам

варианта кольцо F представляет собой . Согласно некоторым вариантам

варианта кольцо F представляет собой . Согласно некоторым вариантам

варианта кольцо F представляет собой $(R^{12})_v$. Согласно некоторым вариантам

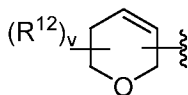
варианта кольцо F представляет собой . Согласно некоторым вариантам

варианта кольцо F представляет собой . Согласно некоторым вариантам

варианта кольцо F представляет собой . Согласно некоторым вариантам

варианта кольцо F представляет собой . Согласно некоторым вариантам

осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного



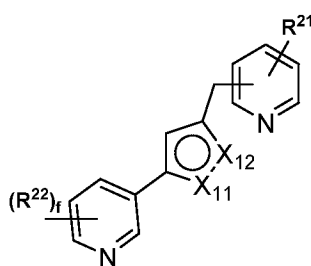
варианта кольцо F представляет собой

[0174] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта *v* представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта *v* представляет собой 2. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта *v* представляет собой 3.

[0175] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{12} представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_6 алкенил, замещенный или незамещенный C_2 - C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{12} представляет собой водород, $-CF_3$, метил или галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{12} представляет собой водород или $-CF_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{12} представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{12} представляет собой $-CF_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{12}

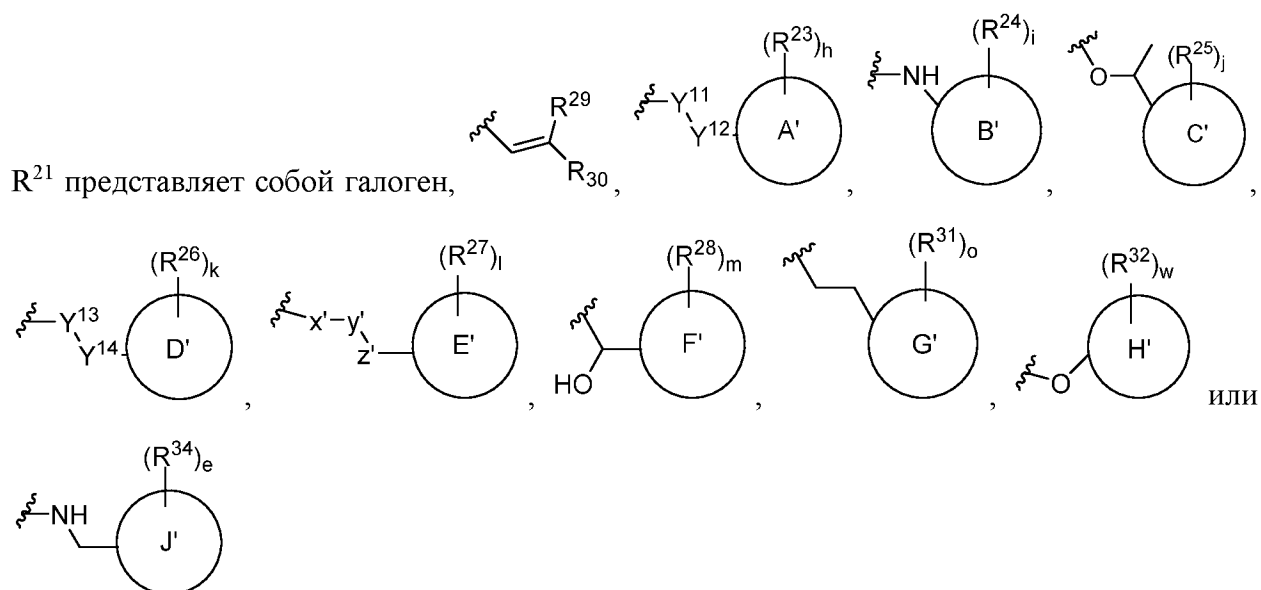
представляет собой метил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{12} представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{12} представляет собой -F.

[0176] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем изобретении представлено соединение, характеризующееся структурой формулы (II), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:



Формула (II)

где



один из X_{11} и X_{12} представляет собой N, тогда как другой представляет собой O;

один из Y^{11} и Y^{12} представляет собой -NH- или -O-, тогда как другой представляет собой -CH₂-;

один из Y^{13} и Y^{14} представляет собой -S-, тогда как другой представляет собой -CH₂-;

один из x' , y' и z' представляет собой -O-, тогда как другие представляют собой -CH₂-;

кольцо A' представляет собой гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо B' представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо C' представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил;
 кольцо D' представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил;
 кольцо E' представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил;
 кольцо F' представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил;
 кольцо G' представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил;
 кольцо H' представляет собой бициклический арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо J' представляет собой арил;

R²² представляет собой водород, -NH₂ или галоген;

каждый R²⁹ и R³⁰ независимо представляет собой водород, галоген, C₁-C₆ алкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил;

каждый R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R³¹, R³² независимо представляет собой водород, галоген, -CF₃, -CN, -OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^d, -NR^aS(=O)₂R^d, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^b, -OC(=O)R^b, -CO₂R^a, -OCO₂R^a, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^aC(=O)NR^cR^d, -NR^aC(=O)R^b, -NR^aC(=O)OR^a, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкенил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкинил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^a представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкенил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкинил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^b представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкенил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкинил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкенил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкинил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

или R^c и R^d вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный гетероарил;

f представляет собой 1;

h представляет собой 1-3;

i представляет собой 1-3;

j представляет собой 1-3;

k представляет собой 1-3;

l представляет собой 1-3;

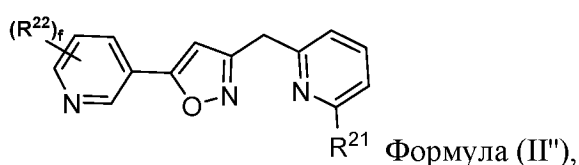
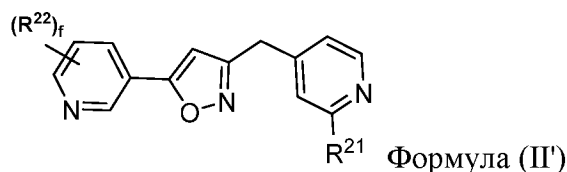
m представляет собой 1-3;

o представляет собой 1-3;

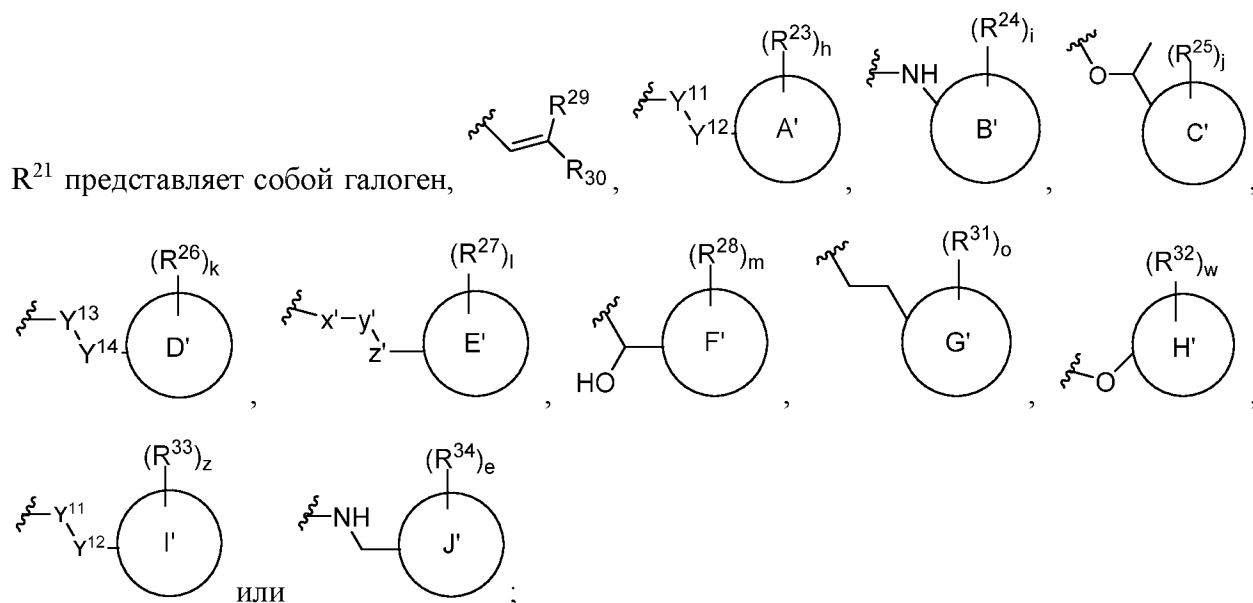
w представляет собой 1-3; и

e представляет собой 1-3.

[0177] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем изобретении представлено соединение, характеризующееся структурой формулы (II') или формулы (II''), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:



где:



один из X_{11} и X_{12} представляет собой N, тогда как другой представляет собой O;

один из Y^{11} и Y^{12} представляет собой -NH- или -O-, тогда как другой представляет собой -CH₂-;

один из Y^{13} и Y^{14} представляет собой -S-, тогда как другой представляет собой -CH₂-;

один из x' , y' и z' представляет собой $-O-$, тогда как другие представляют собой $-CH_2-$;
 кольцо A' представляет собой гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил;
 кольцо B' представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил;
 кольцо C' представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил;
 кольцо D' представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил;
 кольцо E' представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил;
 кольцо F' представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил;
 кольцо G' представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил;
 кольцо H' представляет собой бициклический арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил;
 кольцо I' представляет собой арил,
 кольцо J' представляет собой арил,
 R^{22} представляет собой водород, $-NH_2$ или галоген;
 R^{29} и R^{30} независимо представляют собой водород, галоген, C_1-C_6 алкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил;
 каждый R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} независимо представляет собой водород, галоген, $-CF_3$, $-CN$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^d$, $-NR^aS(=O)_2R^d$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^b$, $-OC(=O)R^b$, $-CO_2R^a$, $-OCO_2R^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)OR^a$, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкенил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;
 R^a представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкенил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;
 R^b представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкенил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;
 каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкенил, замещенный или

незамещенный C_2-C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

или R^c и R^d вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный гетероарил;

f представляет собой 1;

h представляет собой 1-3;

i представляет собой 1-3;

j представляет собой 1-3;

k представляет собой 1-3;

l представляет собой 1-3;

m представляет собой 1-3;

o представляет собой 1-3;

w представляет собой 1-3;

z представляет собой 1-3; и

e представляет собой 1-3.

[0178] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта X_{11} представляет собой O и X_{12} представляет собой N.

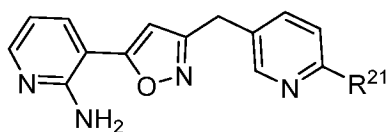
[0179] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта X_{11} представляет собой N и X_{12} представляет собой O.

[0180] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{22} представляет собой $-NH_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{22} представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{22} представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (II') или (II'') или его

фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{22} представляет собой -F, -Cl или -Br.

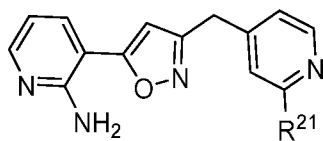
[0181] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта f представляет собой 1.

[0182] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта соединение формулы (II) является соединением формулы (IIa):



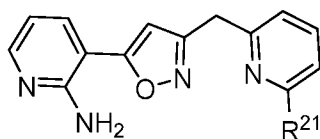
Формула (IIa).

[0183] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта соединение формулы (II) является соединением формулы (IIb):



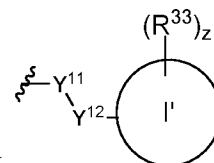
Формула (IIb).

[0184] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта соединение формулы (II) является соединением формулы (IIc):



Формула (IIc).

[0185] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь



стереоизомеров или изотопный вариант R^{21} представляет собой . Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта Y^{11} представляет собой -O- и Y^{12} представляет собой -CH₂-. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II') или

[0187] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта z представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта z представляет собой 2. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта z представляет собой 3. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R³³ представляет собой водород, метил или -F. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R³³ представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси

собой $-CH_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта Y^{12} представляет собой $-O-$ и Y^{11} представляет собой $-CH_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта Y^{12} представляет собой $-NH-$ и Y^{11} представляет собой $-CH_2-$.

[0190] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо A' представляет собой гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо A' представляет собой гетероарил, выбранный из азаиндолила, пиридинила, имидазолила, пиримидинила, пиразолила, триазолила, пиразинила, тетразолила, фурила, тиенила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, изотиазолила, пирролила, хинолинила, изохинолинила, индолила, бензимидазолила, бензофуранила, циннолинила, индазолила, индолизинила, фталазинила, пиридазинила, триазинила, изоиндолила, птеридинила, пуринила, оксадиазолила, тиадиазолила, фуразанила, бензофуразанила, бензотиофенила, бензотиазолила, бензоксазолила, хиназолинила, хиноксалинила, нафтиридинила и фуropyридинила. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо A' представляет собой гетероарил, выбранный из пиридинила, изоксазолила, тиенила, тиазолила, пиразолила, пиримидинила, фурила и оксазолила. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо A' представляет собой пиридинил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо A' представляет собой изоксазолил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо

приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо A' представляет собой циклобутил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо A' представляет собой циклопентил.

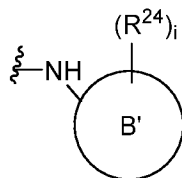
[0192] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо A' представляет собой гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо A' представляет собой гетероциклоалкил, выбранный из пирролидинила, тетрагидрофуранила, дигидрофуранила, тетрагидротиенила, оксазолидинонила, тетрагидропиранила, дигидропиранила, тетрагидротиопирианила, пиперидинила, морфолинила, тиоморфолинила, тиоксанила, пиперазинила, азиридинила, азетидинила, оксетанила, тиэтанила, гомопиперидинила, оксепанила, тиепанила, оксазепинила, диазепинила, тиазепинила, 1,2,3,6-тетрагидропиридинила, пирролин-2-ила, пирролин-3-ила, индолинила, 2Н-пирианила, 4Н-пирианила, диоксанила, 1,3-диоксоланила, пиразолинила, дитианила, дитиоланила, дигидропирианила, дигидротиенила, дигидрофуранила, пиразолидинила, имидазолинила, имидазолидинила, 3-азабицикло[3.1.0]гексанила, 3-азабицикло[4.1.0]гептанила, 3Н-индолила, индолин-2-онила, изоиндолин-1-онила, изоиндолин-1,3-дионила, 3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)-онила, 3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-онила, изоиндолин-1,3-дитионила, бензо[d]оксазол-2(3Н)-онила, 1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-онила, бензо[d]тиазол-2(3Н)-онила и хинолизинила. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо A' представляет собой гетероциклоалкил, выбранный из тетрагидрофуранила, пиперазинила, оксетанила, индолинила, 2Н-пирианила, 4Н-пирианила, диоксанила, 1,3-диоксоланила, пиразолинила, имидазолинила и хинолизинила. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо A' представляет собой оксетанил.

[0193] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера,

[illegible]

фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{23} представляет собой -Br.

[0194] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{21} представляет собой



[0195] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо B' представляет собой арил.

[0196] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо B' представляет собой фенил.

[0197] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта, где кольцо B' представляет собой нафтил.

[0198] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо B' представляет собой гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо B' представляет собой гетероарил, выбранный из азаиндолила, пиридинила, имидазолила, пиримидинила, пирозолила, триазолила, пиразинила, тетразолила, фурила, тиенила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, изотиазолила, пирролила, хинолинила, изохинолинила, индолила, бензимидазолила, бензофуранила, циннолинила, индазолила, индолизинила, фталазинила, пиридазинила, триазинила, изоиндолила, птеридинила, пуринила, оксадиазолила, тиадиазолила, фуразанила, бензофуразанила, бензотиофенила, бензотиазолила, бензоксазолила, хиназолинила, хиноксалинила, нафтиридинила и фуропиридинила.

соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо В' представляет собой циклопропил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо В' представляет собой циклобутил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо В' представляет собой циклопентил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо В' представляет собой циклогексил.

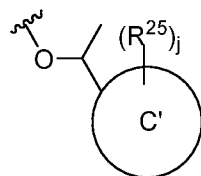
[0201] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо В' представляет собой гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо В' представляет собой гетероциклоалкил, выбранный из пирролидинила, тетрагидрофуранила, дигидрофуранила, тетрагидротиенила, оксазолидинонила, тетрагидропиранила, дигидропиранила, тетрагидротиопирианила, пиперидинила, морфолинила, тиоморфолинила, тиоксанила, пиперазинила, азиридила, азетидинила, оксетанила, тиэтанила, гомопиперидинила, оксепанила, тиепанила, оксазепинила, диазепинила, тиазепинила, 1,2,3,6-тетрагидропиридинила, пирролин-2-ила, пирролин-3-ила, индолинила, 2Н-пирианила, 4Н-пирианила, диоксанила, 1,3-диоксоланила, пиразолинила, дитианила, дитиоланила, дигидропирианила, дигидротиенила, дигидрофуранила, пиразолидинила, имидазолинила, имидазолидинила, 3-азабицикло[3.1.0]гексанила, 3-азабицикло[4.1.0]гептанила, 3Н-индолила, индолин-2-онила, изоиндолин-1-онила, изоиндолин-1,3-дионила, 3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)-онила, 3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-онила, изоиндолин-1,3-дитионила, бензо[d]оксазол-2(3Н)-онила, 1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-онила, бензо[d]тиазол-2(3Н)-онила и хинолизинила. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо В' представляет

собой гетероциклоалкил, выбранный из тетрагидрофуранила, пиперазинила, оксетанила, индолинила, 2Н-пиранила, 4Н-пиранила, диоксанила, 1,3-диоксоланила, пиразолинила, имидазолинила и хинолизинила. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо В' представляет собой оксетанил.

[0202] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта *i* представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта *i* представляет собой 2. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта *i* представляет собой 3. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R²⁴ представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкенил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкинил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R²⁴ представляет собой водород, метил или -F. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R²⁴ представляет собой метил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного

варианта R^{24} представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{24} представляет собой -Cl. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{24} представляет собой -F. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта, R^{24} представляет собой -Br.

[0203] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{21} представляет собой



[0204] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо C' представляет собой арил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо C' представляет собой фенил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо C' представляет собой нафтил.

[0205] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо C' представляет собой гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо C' представляет собой гетероарил, выбранный из азаиндолила, пиридинила, имидазолила, пиримидинила, пиразолила, триазолила, пиразинила, тетразолила, фурила, тиенила,

изоксазолила, тиазолила, оксазолила, изотиазолила, пирролила, хинолинила, изохинолинила, индолила, бензимидазолила, бензофуранила, циннолинила, индазолила, индолизинила, фталазинила, пиридазинила, триазинила, изоиндолила, птеридинила, пуринила, оксадиазолила, тиадиазолила, фуразанила, бензофуразанила, бензотиофенила, бензотиазолила, бензоксазолила, хиназолинила, хиноксалинила, нафтиридинила и фуропиридинила.

[0206] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо С' представляет собой гетероарил, выбранный из пиридинила, изоксазолила, тиенила, тиазолила, пиазолила, пиримидинила, фурила и оксазолила. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо С' представляет собой пиридинил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо С' представляет собой изоксазолил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо С' представляет собой тиенил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо С' представляет собой тиазолил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо С' представляет собой пиазолил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо С' представляет собой пиримидинил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо С' представляет собой фурил.

[0207] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо C' представляет собой циклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо C' представляет собой C₃-C₆ циклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо C' представляет собой циклопропил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо C' представляет собой циклобутил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо C' представляет собой циклопентил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо C' представляет собой циклогексил.

[0208] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо C' представляет собой гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо C' представляет собой гетероциклоалкил, выбранный из пирролидинила, тетрагидрофуранила, дигидрофуранила, тетрагидротиенила, оксазолидинонила, тетрагидропиранила, дигидропиранила, тетрагидротиопирианила, пиперидинила, морфолинила, тиоморфолинила, тиоксанила, пиперазинила, азиридиныла, азетидинила, оксетанила, тиэтанила, гомопиперидинила, оксепанила, тиепанила, оксазепинила, диазепинила, тиазепинила, 1,2,3,6-тетрагидропиридинила, пирролин-2-ила, пирролин-3-ила, индолинила, 2Н-пирианила, 4Н-пирианила, диоксанила, 1,3-диоксоланила, пиразолинила, дитианила, дитиоланила, дигидропирианила, дигидротиенила, дигидрофуранила, пиразолидинила, имидазолинила, имидазолидинила, 3-

азабицикло[3.1.0]гексанила, 3-азабицикло[4.1.0]гептанила, 3Н-индолила, индолин-2-онила, изоиндолин-1-онила, изоиндолин-1,3-дионила, 3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)-онила, 3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-онила, изоиндолин-1,3-дитионила, бензо[d]оксазол-2(3Н)-онила, 1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-онила, бензо[d]тиазол-2(3Н)-онила и хинолизинила. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо С' представляет собой гетероциклоалкил, выбранный из тетрагидрофуранила, пиперазинила, оксетанила, индолинила, 2Н-пиранила, 4Н-пиранила, диоксанила, 1,3-диоксоланила, пиразолинила, имидазолинила и хинолизинила. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо С' представляет собой оксетанил.

[0209] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта j представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта j представляет собой 2. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта j представляет собой 3. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R²⁵ представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкенил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкинил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R²⁵ представляет собой водород, метил или -F. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера,

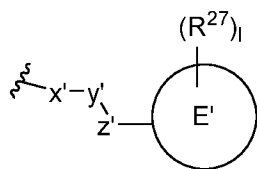
таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо D' представляет собой фенил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо D' представляет собой нафтил.

[0212] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо D' представляет собой гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо D' представляет собой гетероарил, выбранный из азаиндолила, пиридинила, имидазолила, пиримидинила, пиразолила, триазолила, пиразинила, тетразолила, фурила, тиенила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, изотиазолила, пирролила, хинолинила, изохинолинила, индолила, бензимидазолила, бензофуранила, циннолинила, индазолила, индолизинила, фталазинила, пиридазинила, триазинила, изоиндолила, птеридинила, пурина, оксадиазолила, тиадиазолила, фуразанила, бензофуразанила, бензотиофенила, бензотиазолила, бензоксазолила, хиназолинила, хиноксалинила, нафтиридинила и фуропиридинила.

[0213] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо D' представляет собой гетероарил, выбранный из пиридинила, изоксазолила, тиенила, тиазолила, пиразолила, пиримидинила, фурила и оксазолила. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо D' представляет собой пиридинил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо D' представляет собой изоксазолил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо D' представляет собой тиенил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли,

собой гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо D' представляет собой гетероциклоалкил, выбранный из пирролидинила, тетрагидрофуранила, дигидрофуранила, тетрагидротиенила, оксазолидинонила, тетрагидропиранила, дигидропиранила, тетрагидротиопирианила, пиперидинила, морфолинила, тиоморфолинила, тиоксанила, пиперазинила, азиридинила, азетидинила, оксетанила, тиэтанила, гомопиперидинила, оксепанила, тиепанила, оксазепинила, диазепинила, тиазепинила, 1,2,3,6-тетрагидропиридинила, пирролин-2-ила, пирролин-3-ила, индолинила, 2Н-пиранила, 4Н-пиранила, диоксанила, 1,3-диоксоланила, пиразолинила, дитианила, дитиоланила, дигидропиранила, дигидротиенила, дигидрофуранила, пиразолидинила, имидазолинила, имидазолидинила, 3-азабицикло[3.1.0]гексанила, 3-азабицикло[4.1.0]гептанила, 3Н-индолила, индолин-2-онила, изоиндолин-1-онила, изоиндолин-1,3-дионила, 3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)-онила, 3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-онила, изоиндолин-1,3-дитионила, бензо[d]оксазол-2(3Н)-онила, 1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-онила, бензо[d]тиазол-2(3Н)-онила и хинолизинила. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо D' представляет собой гетероциклоалкил, выбранный из тетрагидрофуранила, пиперазинила, оксетанила, индолинила, 2Н-пиранила, 4Н-пиранила, диоксанила, 1,3-диоксоланила, пиразолинила, имидазолинила и хинолизинила. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо D' представляет собой оксетанил.

[0216] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта k представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта k представляет собой 2. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта k представляет собой 3. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc),



. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта x' представляет собой O; y' представляет собой $-\text{CH}_2-$; и z' представляет собой $-\text{CH}_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта x' представляет собой $-\text{CH}_2-$; y' представляет собой $-\text{O}-$; и z' представляет собой $-\text{CH}_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта x' представляет собой $-\text{CH}_2-$; y' представляет собой $-\text{CH}_2-$; и z' представляет собой $-\text{O}-$.

[0218] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо E' представляет собой арил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо E' представляет собой фенил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо E' представляет собой нафтил.

[0219] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо E' представляет собой гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо E' представляет собой гетероарил, выбранный из азаиндолила, пиридинила, имидазолила, пиримидинила, пиразолила, триазолила, пиразинила, тетразолила, фурила, тиенила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, изотиазолила, пирролила, хинолинила, изохинолинила, индолила, бензимидазолила, бензофурилла, циннолинила, индазолила,

индолизинила, фталазинила, пиридазинила, триазинила, изоиндолила, птеридинила, пуринила, оксадиазолила, тиадиазолила, фуразанила, бензофуразанила, бензотиофенила, бензотиазолила, бензоксазолила, хиназолинила, хиноксалинила, нафтиридинила и фуропиридинила.

[0220] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо E' представляет собой гетероарил, выбранный из пиридинила, изоксазолила, тиенила, тиазолила, пиразолила, пиримидинила, фурила и оксазолила. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо E' представляет собой пиридинил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо E' представляет собой изоксазолил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо E' представляет собой тиенил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо E' представляет собой тиазолил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо E' представляет собой пиразолил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо E' представляет собой пиримидинил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо E' представляет собой фурил.

[0221] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо E' представляет

с собой циклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо E' представляет собой C₃-C₆ циклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо E' представляет собой циклопропил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо E' представляет собой циклобутил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо E' представляет собой цикlopентил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо E' представляет собой циклогексил.

[0222] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо E' представляет собой гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо E' представляет собой гетероциклоалкил, выбранный из пирролидинила, тетрагидрофуранила, дигидрофуранила, тетрагидротиенила, оксазолидинонила, тетрагидропиранила, дигидропиранила, тетрагидротиопирианила, пиперидинила, морфолинила, тиоморфолинила, тиоксанила, пиперазинила, азиридиныла, азетидинила, оксетанила, тиэтанила, гомопиперидинила, оксепанила, тиепанила, оксазепинила, диазепинила, тиазепинила, 1,2,3,6-тетрагидропиридинила, пирролин-2-ила, пирролин-3-ила, индолинила, 2Н-пирианила, 4Н-пирианила, диоксанила, 1,3-диоксоланила, пиразолинила, дитианила, дитиоланила, дигидропирианила, дигидротиенила, дигидрофуранила, пиразолидинила, имидазолинила, имидазолидинила, 3-азабицикло[3.1.0]гексанила, 3-азабицикло[4.1.0]гептанила, 3Н-индолила, индолин-2-онила, изоиндолин-1-онила, изоиндолин-1,3-дионила, 3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)-онила, 3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-онила, изоиндолин-1,3-дитионила, бензо[d]оксазол-2(3Н)-онила,

1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-онила, бензо[d]тиазол-2(3Н)-онила и хинолизинила. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо E' представляет собой гетероциклоалкил, выбранный из тетрагидрофуранила, пиперазинила, оксетанила, индолинила, 2Н-пиранила, 4Н-пиранила, диоксанила, 1,3-диоксоланила, пиразолинила, имидазолинила и хинолизинила. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо E' представляет собой оксетанил.

[0223] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта 1 представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта 1 представляет собой 2. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта 1 представляет собой 3. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R²⁷ представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкенил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкинил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R²⁷ представляет собой водород, метил или -F. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R²⁷ представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата,

[0226] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо F' представляет собой гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы

(II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо F' представляет собой гетероарил, выбранный из азаиндолила, пиридинила, имидазолила, пиримидинила, пиразолила, триазолила, пиразинила, тетразолила, фурила, тиенила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, изотиазолила, пирролила, хинолинила, изохинолинила, индолила, бензимидазолила, бензофуранила, циннолинила, индазолила, индолизинила, фталазинила, пиридазинила, триазинила, изоиндолила, птеридинила, пуринила, оксадиазолила, тиадиазолила, фуразанила, бензофуразанила, бензотиофенила, бензотиазолила, бензоксазолила, хиназолинила, хиноксалинила, нафтиридинила и фуропиридинила.

[0227] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо F' представляет собой гетероарил, выбранный из пиридинила, изоксазолила, тиенила, тиазолила, пиразолила, пиримидинила, фурила и оксазолила. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо F' представляет собой пиридинил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо F' представляет собой изоксазолил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо F' представляет собой тиенил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо F' представляет собой тиазолил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо F' представляет собой пиразолил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо F' представляет собой пиримидинил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы

(II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо F' представляет собой фурил.

[0228] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо F' представляет собой циклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо F' представляет собой C₃-C₆ циклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо F' представляет собой циклопропил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо F' представляет собой циклобутил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо F' представляет собой цикlopентил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо F' представляет собой циклогексил.

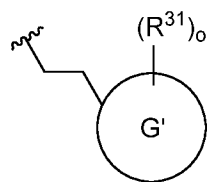
[0229] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо F' представляет собой гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо F' представляет собой гетероциклоалкил, выбранный из пирролидинила, тетрагидрофуранила, дигидрофуранила, тетрагидротиенила, оксазолидинонила, тетрагидропиранила, дигидропиранила, тетрагидротиопирианила, пиперидинила, морфолинила, тиоморфолинила, тиоксанила, пиперазинила, азиридилила, азетидинила, оксетанила, тизтанила, гомопиперидинила, оксепанила, тиепанила, оксазепинила, диазепинила, тиазепинила, 1,2,3,6-тетрагидропиридинила, пирролин-2-ила, пирролин-3-

ила, индолинила, 2Н-пиранила, 4Н-пиранила, диоксанила, 1,3-диоксоланила, пиразолинила, дитианила, дитиоланила, дигидропиранила, дигидротииенила, дигидрофуранила, пиразолидинила, имидазолинила, имидазолидинила, 3-азабицикло[3.1.0]гексанила, 3-азабицикло[4.1.0]гептанила, 3Н-индолила, индолин-2-онила, изоиндолин-1-онила, изоиндолин-1,3-дионила, 3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)-онила, 3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-онила, изоиндолин-1,3-дитионила, бензо[d]оксазол-2(3Н)-онила, 1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-онила, бензо[d]тиазол-2(3Н)-онила и хинолизинила. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо F' представляет собой гетероциклоалкил, выбранный из тетрагидрофуранила, пиперазинила, оксетанила, индолинила, 2Н-пиранила, 4Н-пиранила, диоксанила, 1,3-диоксоланила, пиразолинила, имидазолинила и хинолизинила. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо F' представляет собой оксетанил.

[0230] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта m представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта m представляет собой 2. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта m представляет собой 3. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R²⁸ представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкенил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкинил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси

стереоизомеров или изотопного варианта R^{28} представляет собой водород, метил или -F. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{28} представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{28} представляет собой метил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{28} представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{28} представляет собой -Cl. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{28} представляет собой -F. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{28} представляет собой -Br.

[0231] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{21} представляет собой



[0232] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо G' представляет собой арил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо G' представляет собой фенил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли,

сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо G' представляет собой нафтил.

[0233] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо G' представляет собой гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо G' представляет собой гетероарил, выбранный из азаиндолила, пиридинила, имидазолила, пиримидинила, пиразолила, триазолила, пиразинила, тетразолила, фурила, тиенила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, изотиазолила, пирролила, хинолинила, изохинолинила, индолила, бензимидазолила, бензофурилла, циннолинила, индазолила, индолизинила, фталазинила, пиридазинила, триазинила, изоиндолила, птеридинила, пуринила, оксадиазолила, тиадиазолила, фуразанила, бензофуразанила, бензотиофенила, бензотиазолила, бензоксазолила, хиназолинила, хиноксалинила, нафтиридинила и фуропиридинила.

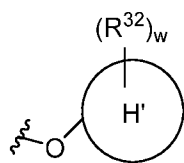
[0234] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо G' представляет собой гетероарил, выбранный из пиридинила, изоксазолила, тиенила, тиазолила, пиразолила, пиримидинила, фурила и оксазолила. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо G' представляет собой пиридинил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо G' представляет собой изоксазолил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо G' представляет собой тиенил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо G' представляет собой тиазолил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его

варианта кольцо G' представляет собой гетероциклоалкил, выбранный из пирролидинила, тетрагидрофуранила, дигидрофуранила, тетрагидротиенила, оксазолидинонила, тетрагидропиранила, дигидропиранила, тетрагидротиопирианила, пиперидинила, морфолинила, тиоморфолинила, тиоксанила, пиперазинила, азиридиныла, азетидинила, оксетанила, тиэтанила, гомопиперидинила, оксепанила, тиепанила, оксазепинила, диазепинила, тиазепинила, 1,2,3,6-тетрагидропиридинила, пирролин-2-ила, пирролин-3-ила, индолинила, 2Н-пирианила, 4Н-пирианила, диоксанила, 1,3-диоксоланила, пиразолинила, дитианила, дитиоланила, дигидропирианила, дигидротиенила, дигидрофуранила, пиразолидинила, имидазолинила, имидазолидинила, 3-азабицикло[3.1.0]гексанила, 3-азабицикло[4.1.0]гептанила, 3Н-индолила, индолин-2-онила, изоиндолин-1-онила, изоиндолин-1,3-дионила, 3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)-онила, 3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-онила, изоиндолин-1,3-дитионила, бензо[d]оксазол-2(3Н)-онила, 1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-онила, бензо[d]тиазол-2(3Н)-онила и хинолизинила. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо G' представляет собой гетероциклоалкил, выбранный из тетрагидрофуранила, пиперазинила, оксетанила, индолинила, 2Н-пирианила, 4Н-пирианила, диоксанила, 1,3-диоксоланила, пиразолинила, имидазолинила и хинолизинила. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо G' представляет собой оксетанил.

[0237] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта о представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта о представляет собой 2. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта о представляет собой 3. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R³¹ представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил, замещенный или незамещенный C₂-

C₆ алкенил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкинил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R³¹ представляет собой водород, метил или -F. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R³¹ представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R³¹ представляет собой метил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R³¹ представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R³¹ представляет собой -Cl. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R³¹ представляет собой -F. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R³¹ представляет собой -Br.

[0238] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R²¹ представляет собой



[0239] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо H' представляет

собой арил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо Н' представляет собой нафтил.

[0240] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо Н' представляет собой гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо Н' представляет собой гетероарил, выбранный из азаиндолила, пиридинила, имидазолила, пиримидинила, пиразолила, триазолила, пиразинила, тетразолила, фурила, тиенила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, изотиазолила, пирролила, хинолинила, изохинолинила, индолила, бензимидазолила, бензофуранила, циннолинила, индазолила, индолизинила, фталазинила, пиридазинила, триазинила, изоиндолила, птеридинила, пуринила, оксадиазолила, тиадиазолила, фуразанила, бензофуразанила, бензотиофенила, бензотиазолила, бензоксазолила, хиназолинила, хиноксалинила, нафтиридинила и фуропиридинила.

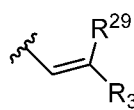
[0241] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо Н' представляет собой гетероарил, выбранный из пиридинила, изоксазолила, тиенила, тиазолила, пиразолила, пиримидинила, фурила и оксазолила. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо Н' представляет собой пиридинил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо Н' представляет собой изоксазолил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо Н' представляет собой тиенил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного

формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо Н' представляет собой гетероциклоалкил, выбранный из пирролидинила, тетрагидрофуранила, дигидрофуранила, тетрагидротиенила, оксазолидинонила, тетрагидропиранила, дигидропиранила, тетрагидротиопиранила, пиперидинила, морфолинила, тиоморфолинила, тиоксанила, пиперазинила, азиридиныла, азетидинила, оксетанила, тиэтанила, гомопиперидинила, оксепанила, тиепанила, оксазепинила, диазепинила, тиазепинила, 1,2,3,6-тетрагидропиридинила, пирролин-2-ила, пирролин-3-ила, индолинила, 2Н-пиранила, 4Н-пиранила, диоксанила, 1,3-диоксоланила, пиразолинила, дитианила, дитиоланила, дигидропиранила, дигидротиенила, дигидрофуранила, пиразолидинила, имидазолинила, имидазолидинила, 3-азабицикло[3.1.0]гексанила, 3-азабицикло[4.1.0]гептанила, 3Н-индолила, индолин-2-онила, изоиндолин-1-онила, изоиндолин-1,3-дионила, 3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)-онила, 3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-онила, изоиндолин-1,3-дитионила, бензо[d]оксазол-2(3Н)-онила, 1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-онила, бензо[d]тиазол-2(3Н)-онила и хинолизинила. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо Н' представляет собой гетероциклоалкил, выбранный из тетрагидрофуранила, пиперазинила, оксетанила, индолинила, 2Н-пиранила, 4Н-пиранила, диоксанила, 1,3-диоксоланила, пиразолинила, имидазолинила и хинолизинила. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта кольцо Н' представляет собой оксетанил.

[0244] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта w представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта w представляет собой 2. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта w представляет собой 3. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера,

стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{32} представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_6 алкенил, замещенный или незамещенный C_2 - C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{32} представляет собой водород, метил или -F. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{32} представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{32} представляет собой метил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{32} представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{32} представляет собой -Cl. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{32} представляет собой -F. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{32} представляет собой -Br.

[0245] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{21}



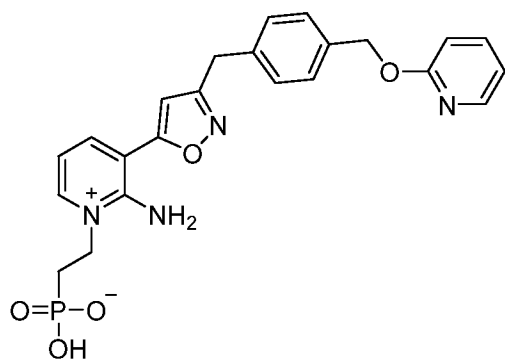
представляет собой . Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного

[illegible]

[0246] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер,

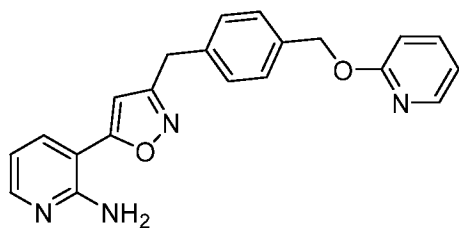
стереоизомеров или изотопного варианта R^{33} представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{34} представляет собой -Cl. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{34} представляет собой -F. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II') или (II'') или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта R^{34} представляет собой -Br.

[0249] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (III) не представляет собой водород(2-(2-амино-3-(3-(4-((пиридин-2-илокси)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)этил)фосфонат или соединение, характеризующееся структурной формулой:



Соединение 1.

[0250] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (III) не представляет собой 3-(3-(4-((пиридин-2-илокси)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин или соединение, характеризующееся структурной формулой



Соединение 2.

[0251] Согласно некоторым вариантам осуществления, существует соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, характеризующиеся структурой, выбранной из соединений в Таблице 1.

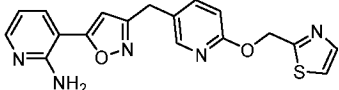
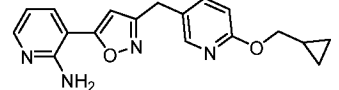
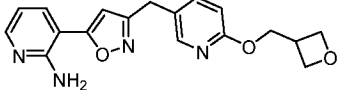
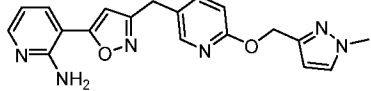
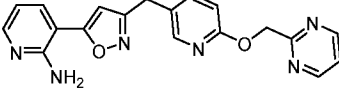
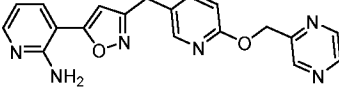
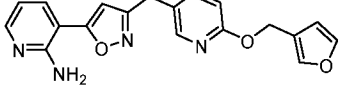
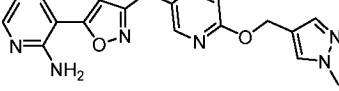
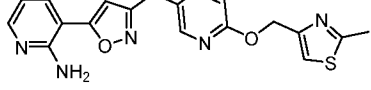
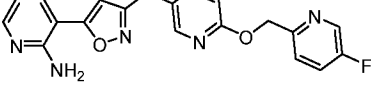
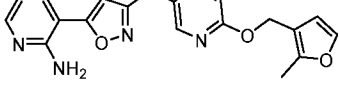
Таблица 1.

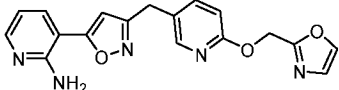
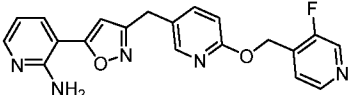
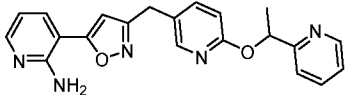
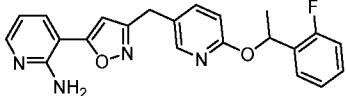
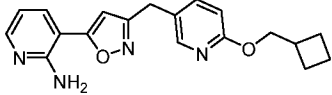
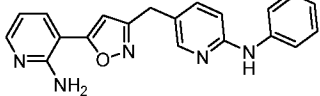
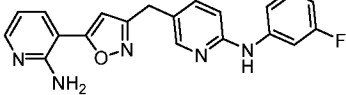
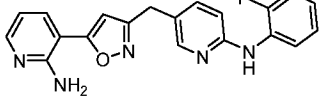
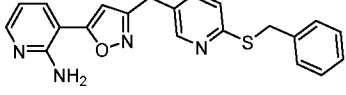
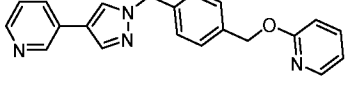
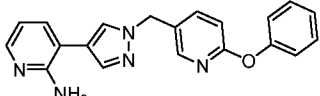
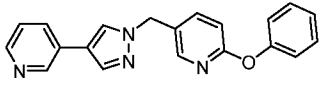
Пример	Структура	Название
В		3-(3-(4-(хлорметил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
С		4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)фенол
Е		3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
1		3-(3-(4-((1H-пиразол-1-ил)метил)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
2		2-(4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)-изоксазол-3-ил)метил)фенил)-ацетонитрил
3		1-(4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)бензил)-1H-пиразол-4-карбонитрил
4		3-(3-(4-((4-фтор-1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
5		3-(3-(4-((4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
6		N-(4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)бензил)-1,2,4-тиадиазол-5-амин
7		N-(4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)бензил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-амин

Пример	Структура	Название
8		3-(3-(4-бензилбензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
9		3-(3-(4-(пиридин-3-илметил)бензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
10		3-(3-(4-((1H-пиразол-4-ил)метил)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
11		3-(3-(4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
12		3-(3-(4-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
13		3-(3-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-илметил)бензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
14		3-(3-(4-(изоксазол-4-илметил)бензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
15		3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
16		3-(3-(4-((1-изобутил-1H-пиразол-4-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
17		3-(3-(4-(циклопент-1-ен-1-илметил)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
18		3-(3-(4-фенэтилбензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
19		3-(3-(4-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

Пример	Структура	Название
20		3-(3-(4-((2,3-дифторпиридин-4-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
21		3-(3-(4-(пиримидин-5-илметил)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
22		(4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)фенил)-(фенил)метанол
23		3-(3-(4-((циклогексилокси)метил)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
24		3-(3-(4-((нафталин-1-илокси)метил)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
25		3-(3-(4-(((4-хлорнафталин-1-ил)окси)-метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
26		3-(3-(4-((5-метилизоксазол-3-ил)метокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
27		3-(3-(4-(хинолин-2-илметокси)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
28		3-(3-(4-(пиримидин-2-илметокси)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
29		3-(3-(4-((5-метилпиримидин-2-ил)метокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
30		3-(3-(4-(хиноксалин-2-илметокси)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

Пример	Структура	Название
31		N-(4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)бензил)-6-фторпиридин-2-амин
32		N-(4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)бензил)-пириимидин-2-амин
33		N-(4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)бензил)-2-метилпириимидин-4-амин
34		N-(4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)бензил)-4-хлортиазол-2-амин
35		3-(3-((6-(пиридин-2-илметокси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
36		3-(3-((6-(пиридин-3-илметокси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
37		3-(3-((6-(пиридин-4-илметокси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
38		3-(3-((6-((5-метилизоксазол-3-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
39		3-(3-((6-(2-(пиридин-2-ил)этокс)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
40		3-(3-((6-(тиофен-2-илметокси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
41		3-(3-((6-(тиазол-4-илметокси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

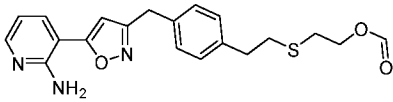
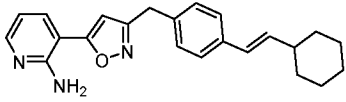
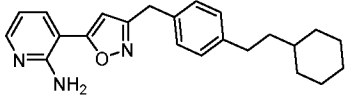
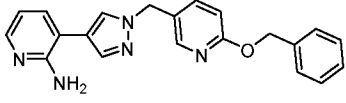
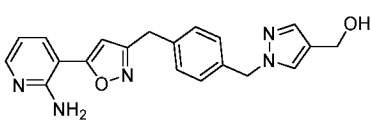
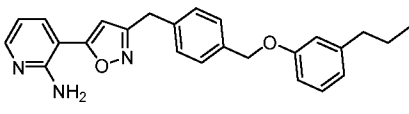
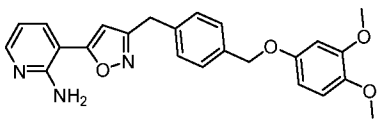
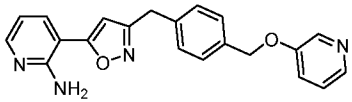
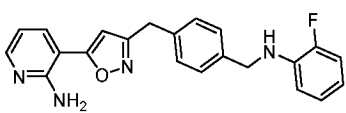
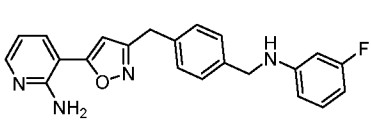
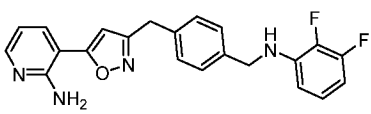
Пример	Структура	Название
42		3-(3-((6-(тиазол-2-илметокси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
43		3-(3-((6-(циклопропилметокси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
44		3-(3-((6-(оксетан-3-илметокси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
45		3-(3-((6-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
46		3-(3-((6-(пиримидин-2-илметокси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
47		3-(3-((6-(пиразин-2-илметокси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
48		3-(3-((6-(фуран-3-илметокси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
49		3-(3-((6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
50		3-(3-((6-((2-метилтиазол-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
51		3-(3-((6-((5-фторпиридин-2-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
52		3-(3-((6-((2-метилфуран-3-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

Пример	Структура	Название
53		3-(3-((6-(оксазол-2-илметокси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
54		3-(3-((6-((3-фторпиридин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
55		3-(3-((6-(1-(пиридин-2-ил)этоксипиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
56		3-(3-((6-(1-(2-фторфенил)этоксипиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
57		3-(3-((6-(циклобутилметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
58		5-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)-N-фенилпиридин-2-амин
59		5-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)-N-(3-фторфенил)пиридин-2-амин
60		5-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)-N-(2-фторфенил)пиридин-2-амин
61		3-(3-((6-(бензилтио)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
62		2-((4-((4-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)окси)пиридин
63		3-(1-((6-феноксипиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин
64		2-фенокси-5-((4-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)пиридин

Пример	Структура	Название
65		2-(бензилокси)-5-((4-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)пиридин
66		2-(фенилтио)-5-((4-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)пиридин
67		3-(1-((6-(фенилтио)пиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин
68		5-(1-((6-(бензилокси)пиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин
69		3-(3-(4-((2-фторпиридин-3-ил)метил)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
70		3-(3-(4-(((2-фторпиридин-4-ил)амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
71		4-(((5-((2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)пиридин-2-ил)окси)-2,5-диметилфуран-3(2H)-он
72		5-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)-N-(2,3-дифторфенил)пиридин-2-амин
73		3-(3-((6-(фуран-2-илметокси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
74		5-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)-N-(2-фторбензил)пиридин-2-амин
75		3-(3-((6-(2,4-дифторфенокси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

Пример	Структура	Название
76		4-(((5-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)пиридин-2-ил)окси)метил)бензонитрил
77		3-(3-((6-(2-фторфенэтокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
78		3-(3-((6-фенэтоксипиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
79		3-(3-((6-(4-фторфенэтокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
80		3-(3-((6-((3-фторбензил)окси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
81		3-(3-((6-(3,5-дифторфенокси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
82		3-(3-((6-((4-метилтиазол-2-ил)-метокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
83		3-(3-((6-((2-хлорпиридин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
84		3-(3-((6-((3,5-дифторбензил)окси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
85		3-(3-((6-((3-хлорбензил)окси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
86		3-(3-((2-((3-фторбензил)окси)-пиридин-4-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

Пример	Структура	Название
87		3-(3-((6-((3-хлор-5-фторбензил)окси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
88		3-(3-((2-((феноксипиридин-4-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
89		3-(3-((6-((3-фторбензил)окси)-пиридин-2-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
90		3-(3-((6-((2-фторбензил)окси)-пиридин-2-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
91		3-(3-((6-(3-фторфенэтокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
92		3-(3-((6-((4-хлорпиридин-2-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
93		3-(3-(4-(((1Н-пиразол-5-ил)метил)-амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
94		2-((4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)бензил)-амино)ацетонитрил
95		3-(3-(4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)метил)бензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
96		3-((4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)бензил)-амино)азепан-2-он
97		3-(3-(4-винилбензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

Пример	Структура	Название
98		2-(((4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)бензил)фенэтил)-тио)этилформиат
99		(E)-3-(3-(4-(2-циклогексилвинил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
100		3-(3-(4-(2-циклогексилэтил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
101		3-(1-((6-(бензилокси)пиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин
102		(1-(4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)метанол
103		3-(3-(4-((3-пропилфенокси)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
104		3-(3-(4-((3,4-диметоксифенокси)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
105		3-(3-(4-((пиридин-3-илокси)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
106		3-(3-(4-(((2-фторфенил)амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
107		3-(3-(4-(((3-фторфенил)амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
108		3-(3-(4-(((2,3-дифторфенил)амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

Пример	Структура	Название
109		3-(3-(4-((4-метоксибензил)окси)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
110		3-(3-(4-(пиридин-2-илокси)бензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
111		3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
112		3-(3-(4-(тиазол-2-илметокси)бензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
113		4-(((4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)-изоксазол-3-ил)метил)фенокси)-метил)бензонитрил
114		3-(3-(4-((5-метилпиридин-3-ил)метокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
115		3-(3-(4-((5-фторпиридин-3-ил)метокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
116		3-(3-(4-((6-фторпиридин-3-ил)метокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
117		3-(3-(4-((2-хлорпиридин-4-ил)метокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
118		6-(((4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)-изоксазол-3-ил)метил)фенокси)-метил)пиколинитрил
119		3-(4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)-изоксазол-3-ил)метил)фенокси)-пиразин-1-оксид

Пример	Структура	Название
120		3-(3-(4-(фуран-3-илметил)бензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
121		3-(3-(4-(фуран-2-илметил)бензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
122		3-(3-(4-((5-метилфуран-2-ил)метил)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
123		3-(3-(4-((2,5-дигидрофуран-3-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
124		3-(3-(4-((5-фторфуран-2-ил)метил)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
125		3-(3-((2-(бензилтио)пиримидин-5-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
126		1-(4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)-изоксазол-3-ил)метил)бензил)-пиридин-2(1H)-он
127		3-(3-((6-((2-фторбензил)окси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
128		3-(3-((6-((2-(трифторметил)бензил)-окси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
129		3-(3-((6-((5,6,7,8-тетрагидроинолин-8-ил)окси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
130		3-(3-((6-(3-фторфенокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

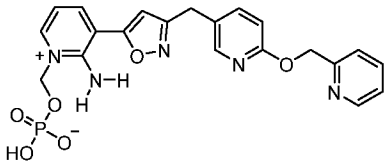
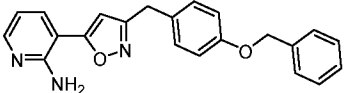
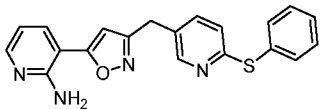
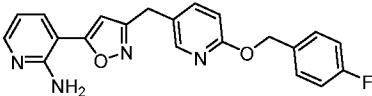
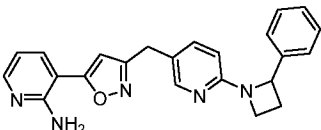
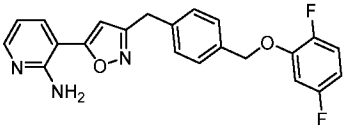
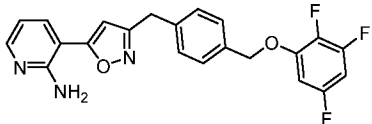
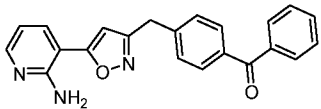
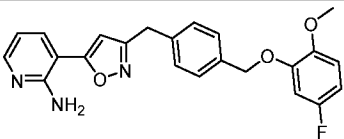
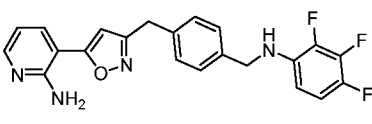
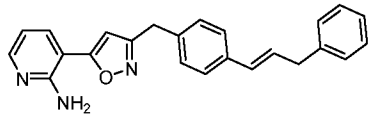
Пример	Структура	Название
131		3-(3-((6-(2-фторфенокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
132		3-(3-(4-(бензилокси)бензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2,6-диамин
133		3-(3-(4-(тиазол-2-илметокси)бензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2,6-диамин
134		3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2,6-диамин
135		3-(3-(4-((3-метилбут-2-ен-1-ил)окси)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2,6-диамин
136		3-(3-(4-((фениламино)метил)бензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2,6-диамин
137		3-(3-(4-(((6-фторпиридин-2-ил)окси)-метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
138		3-(3-(4-((3-фторбензил)окси)бензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
139		3-(3-(4-(пиридин-4-илметокси)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
140		3-(3-(4-(пиридин-2-илметокси)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
141		3-(3-(4-((2-фторбензил)окси)бензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
142		3-(3-((6-(бензилокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

Пример	Структура	Название
143		3-(3-((6-феноксипиридин-3-ил)-метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
144		3-(3-(4-(фениламино)бензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
145		N-(4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин
146		3-(3-((2-(3-фторфенэтокси)пиридин-4-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
147		3-(3-((6-(3-фторфенэтокси)пиридин-2-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
148		3-(3-((2-(бензилокси)пиридин-4-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
149		3-(3-((2-((2-фторбензил)окси)пиридин-4-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
150		3-(3-((2-(циклопропилметокси)-пиридин-4-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
151		3-(3-(4-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
152		3-(3-(4-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
153		5-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)-N-(4-фторбензил)пиридин-2-амин

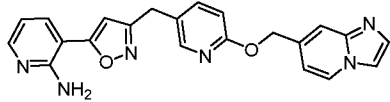
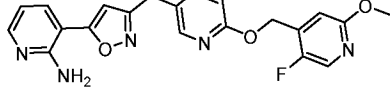
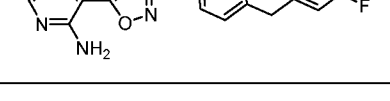
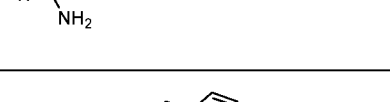
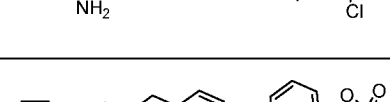
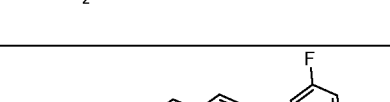
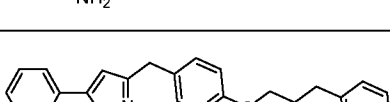
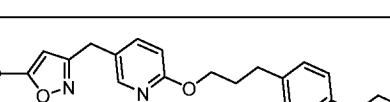
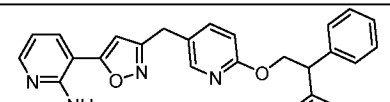
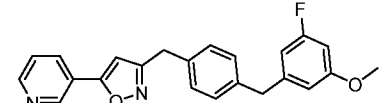
Пример	Структура	Название
154		3-(3-((6-((2-фторпиридин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
155		3-(3-((6-(2-(4-метилтиазол-5-ил)этоксипиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
156		3-(3-((6-(2-(1H-пиразол-1-ил)этоксипиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
157		3-(3-((6-(проп-2-ин-1-илокси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
158		3-(3-((6-(2,4,5-трифторфенэтоксипиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
159		3-(3-((6-(2-хлор-6-фторфенэтоксипиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
160		3-(3-((6-(4-фторфенокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
161		3-(3-((6-(3-хлорфенокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
162		3-(3-((6-((3-фторпиридин-2-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
163		3-(3-((6-(2-метил-2-фенилпропокси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
164		3-(3-((6-(нафталин-1-илметокси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

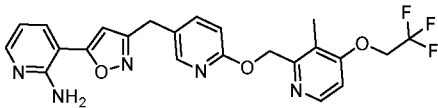
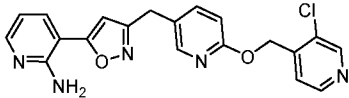
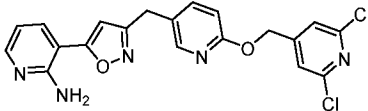
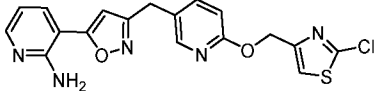
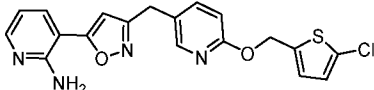
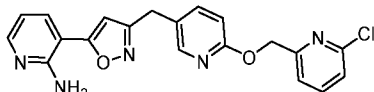
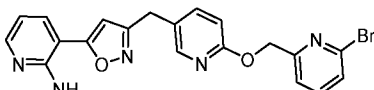
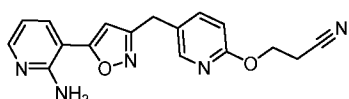
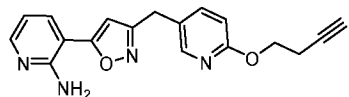
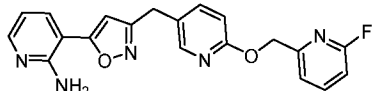
Пример	Структура	Название
165		3-(3-((6-((2-метоксипиридин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
166		3-(3-((6-((3-метилбут-2-ен-1-ил)окси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
167		3-(3-(4-(((3,5-дифторфенил)амино)-метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
168		3-(3-(4-((2-фторфенокси)метил)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
169		3-(3-(4-((3-фторфенокси)метил)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
170		3-(3-(4-((1H-индазол-1-ил)метил)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
171		3-(3-(4-((2H-индазол-2-ил)метил)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
172		(2-амино-3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
173		(2-амино-3-(3-(4-(бензилокси)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
174		(2-амино-3-(3-((6-(бензилокси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат

Пример	Структура	Название
175		(2-амино-3-(3-((6-(2-фторфенокси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
176		(2-амино-3-(3-((6-(3,5-дифторфенокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
177		(2-амино-3-(3-(4-(фуран-2-илметил)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
178		(2-амино-3-(3-((6-((2-фторпиридин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
179		(2-амино-3-(3-((6-(циклобутилметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
180		(2-амино-3-(3-(4-((5-метилфуран-2-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
181		(2-амино-3-(3-(4-((2-хлорпиридин-4-ил)метокси)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
182		(2-амино-3-(3-((6-((3-фторбензил)-окси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
183		(2-амино-3-(3-((6-(пиридин-4-илметокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат

Пример	Структура	Название
184		(2-амино-3-(3-((6-(пиридин-2-илметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
185		3-(3-(4-(бензилокси)бензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
186		3-(3-((6-(фенилтио)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
187		3-(3-((6-((4-фторбензил)окси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
188		3-(3-((6-(2-фенилазетидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
189		3-(3-(4-((2,5-дифторфенокси)метил)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
190		3-(3-(4-((2,3,5-трифторфенокси)-метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
191		(4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)фенил)(фенил)метанон
192		3-(3-(4-((5-фтор-2-метоксифенокси)-метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
193		3-(3-(4-(((2,3,4-трифторфенил)амино)-метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
194		(E)-3-(3-(4-(3-фенилпроп-1-ен-1-ил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

Пример	Структура	Название
195		3-(3-((6-((2-бромпиридин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
196		3-(3-(4-(((2,5-дифторфенил)амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
197		(2-амино-3-(3-((6-(3-фторфенокси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
198		3-(3-(4-(((3,5-дифтор-2-метоксифенил)амино)метил)бензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
199		3-(3-(4-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
200		3-(3-(4-((4H-1,2,4-триазол-4-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
201		3-(3-(4-(((3-фтор-5-метоксифенил)амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
202		3-(3-((6-(2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)этокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
203		3-(3-(4-(пиридин-2-ил)бензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
204		3-(3-(4-(пиридин-4-ил)бензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
205		3-(3-((6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

Пример	Структура	Название
206		3-(3-((6-(имидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
207		3-(3-((6-((5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
208		3-(3-(4-(3-фторбензил)бензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
209		2-(3-(4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)бензил)-фенил)пропан-2-ол
210		3-(3-((6-((2-хлор-3-фторпиридин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
211		N-(3-(4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)бензил)-фенил)метансульфонамид
212		3-(3-(4-(3,5-дифторбензил)бензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
213		3-(3-((6-(3-фенилпропокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
214		3-(3-((6-(3-(4-(бензилокси)фенил)-пропокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
215		3-(3-((6-(2,2-дифенилэтокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
216		3-(3-(4-(3-фтор-5-метоксибензил)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

Пример	Структура	Название
217		3-(3-((6-((3-метил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил)-метокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
218		3-(3-((6-((3-хлорпиридин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
219		3-(3-((6-((2,6-дихлорпиридин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
220		3-(3-((6-((2-хлортиазол-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
221		3-(3-((6-((5-хлортиофен-2-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
222		3-(3-((6-((6-хлорпиридин-2-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
223		3-(3-((6-((6-бромпиридин-2-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
224		3-((5-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)пиридин-2-ил)окси)пропаннитрил
225		3-(3-((6-(бут-3-ин-1-илокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
226		3-(3-((6-((6-фторпиридин-2-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

Пример	Структура	Название
227		3-(3-((6-морфолинопиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
228		3-(3-(4-(морфолиносульфонил)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
229		3-(3-((6-(2-фенилпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
230		3-(3-((6-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
231		3-(3-(4-(((3-азидофенил)амино)-метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
232		4-(((4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)бензил)-амино)-5-фторпиримидин-2(1H)-он
233		(E)-3-(3-(4-(3-фторстирил)бензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
234		3-(3-(4-((6-хлорпиридин-2-ил)окси)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
235		3-(3-(4-((3-фторпиридин-2-ил)окси)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
236		3-(3-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
237		5-(((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)-N-(2,6-дифторфенил)пиридин-2-амин

Пример	Структура	Название
238		5-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)-N-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-амин
239		3-(3-(4-((4,6-дифторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
240		3-(3-(4-((4-хлортиазол-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
241		3-(3-(4-((3,5,6-трифторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
242		3-(3-(4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
243		3-(3-(4-(пиримидин-2-илокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
244		5-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)-N-(2,5-дифторфенил)пиридин-2-амин
245		5-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)-N-(2,3,4-трифторфенил)пиридин-2-амин
246		3-(3-(4-((5-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
247		3-(3-((6-(циклопропилметокси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
248		3-(3-((2-(3,5-дифторфенокси)-пиримидин-5-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

Пример	Структура	Название
249		3-(3-((2-((3-фторбензил)окси)-пиримидин-5-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
250		5-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)-3-фтор-N-(2-фторфенил)пиридин-2-амин
251		3-(3-((5-фтор-6-((3-фторбензил)окси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
252		3-(3-((6-(3,5-дифторфенокси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
253		5-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)-N-(2,6-дифторфенил)-3-фторпиридин-2-амин
254		3-(3-((5-фтор-6-(2-фторфенокси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
255		3-(3-((5-фтор-6-феноксипиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
256		3-(3-((5-фтор-6-(3-фторфенокси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
257		3-(3-((6-(бензилокси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
258		3-(3-(3-фтор-4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
259		3-(3-(3-фтор-4-(пиримидин-2-илокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

Пример	Структура	Название
260		3-(3-((5-фтор-6-((2-фторбензил)окси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
261		3-(3-(4-((2,6-дифторпиридин-4-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин
262		(2-амино-3-(1-(4-(бензилокси)-бензил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
263		(3-(1-(4-((пиридин-2-илокси)метил)-бензил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
264		(2-амино-3-(1-((6-феноксипиридин-3-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
265		(3-(1-((6-феноксипиридин-3-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
266		(3-(1-((6-(бензилокси)пиридин-3-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
267		(3-(1-((6-(фенилтио)пиридин-3-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
268		(2-амино-3-(1-((6-(фенилтио)пиридин-3-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
269		(2-амино-5-(1-((6-(бензилокси)пиридин-3-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат

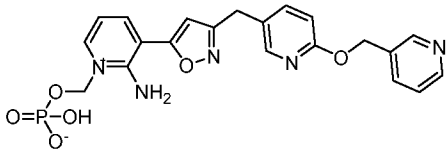
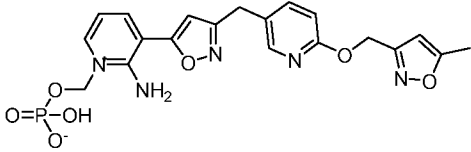
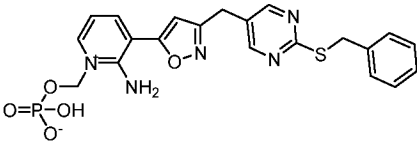
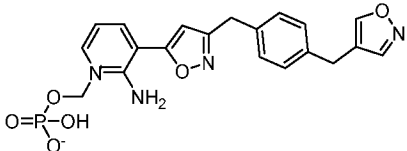
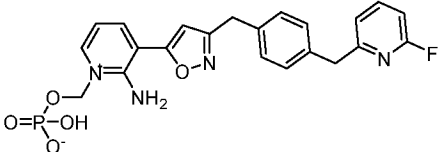
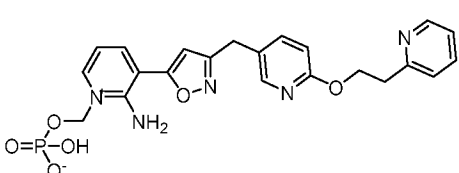
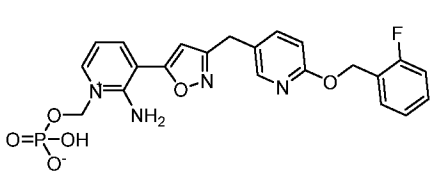
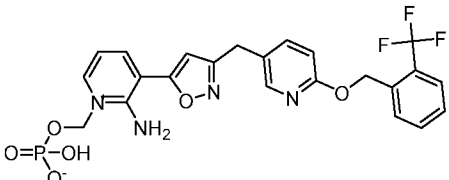
Пример	Структура	Название
270		(2-амино-3-(3-(4-((3-пропилфенокси)-метил)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
271		(3-(3-(4-((1H-пиразол-1-ил)метил)-бензил)изоксазол-5-ил)-2-аминопиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
272		(2-амино-3-(3-(4-((3,4-диметоксифенокси)метил)бензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
273		(2-амино-3-(3-(4-(цианометил)-бензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
274		(2-амино-3-(3-(4-((пиридин-3-илокси)метил)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
275		(2-амино-3-(3-(4-((3-фторбензил)-окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
276		(2-амино-3-(3-(4-(пиридин-4-илметокси)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
277		(2-амино-3-(3-(4-(пиридин-2-илметокси)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
278		(2-амино-3-(3-(4-((2-фторбензил)-окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
279		(2-амино-3-(3-(4-((4-метоксибензил)-окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат

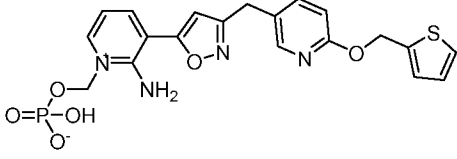
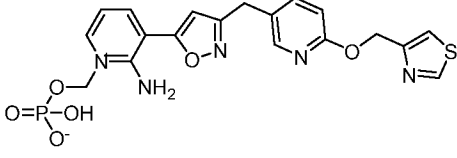
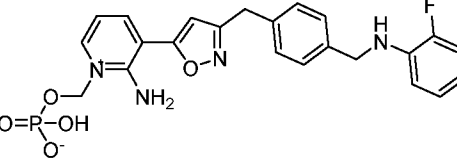
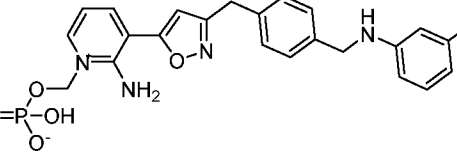
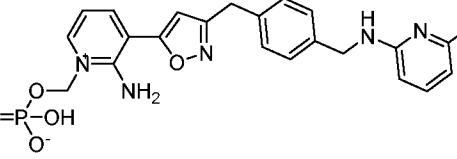
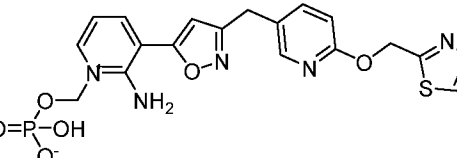
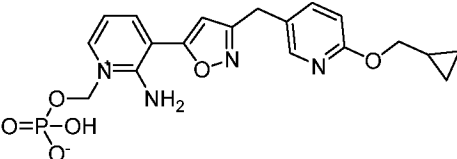
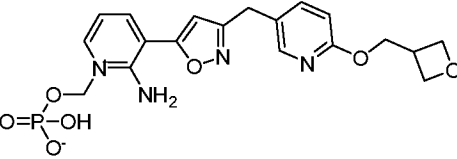
Пример	Структура	Название
280		(2-амино-3-(3-(4-((5-метилизоксазол-3-ил)метокси)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
281		(2-амино-3-(3-(4-(пиридин-2-илокси)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
282		(2-амино-3-(3-(4-(тиазол-2-илметокси)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
283		(2-амино-3-(3-((6-феноксипиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
284		(2-амино-3-(3-(4-((4-цианобензил)-окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
285		(2-амино-3-(3-(4-(хинолин-2-илметокси)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
286		(2-амино-3-(3-(4-(пиримидин-2-илметокси)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
287		(2-амино-3-(3-(4-((5-метилпиридин-3-ил)метокси)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
288		(2-амино-3-(3-(4-((циклогексилокси)-метил)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
289		(2-амино-3-(3-(4-((нафталин-1-илокси)метил)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат

Пример	Структура	Название
290		(2-амино-3-(3-(4-(((4-хлорнафталин-1-ил)окси)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
291		(2-амино-3-(3-(4-(фениламино)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
292		(2-амино-3-(3-(4-(((5-метилпиримидин-2-ил)метокси)-бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
293		(2-амино-3-(3-(4-(((5-фторпиридин-3-ил)метокси)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
294		(2,6-диамино-3-(3-(4-(бензилокси)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
295		(2-амино-3-(3-(4-бензилбензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
296		(2-амино-3-(3-(4-(фуран-3-илметил)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
297		(2-амино-3-(3-(4-(((6-фторпиридин-2-ил)окси)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
298		(2,6-диамино-3-(3-(4-(((фениламино)-метил)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат

Пример	Структура	Название
299		(2-амино-3-(3-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
300		(2,6-диамино-3-(3-(4-(тиазол-2-илметокси)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
301		(2,6-диамино-3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)-изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
302		(2,6-диамино-3-(3-(4-((3-метилбут-2-ен-1-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
303		(2-амино-3-(3-(4-((6-фторпиридин-3-ил)метокси)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
304		(2-амино-3-(3-(4-(хиноксалин-2-илметокси)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
305		(2-амино-3-(3-(4-((6-цианопиридин-2-ил)метокси)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
306		(2-амино-3-(3-(4-((4-циано-1Н-пиразол-1-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
307		(2-амино-3-(3-(4-((4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)метил)бензил)-изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат

Пример	Структура	Название
308		(2-амино-3-(3-(4-((4-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)бензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
309		(2-амино-3-(3-(4-((4-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)бензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
310		(2-амино-3-(3-((6-(фенилтио)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
311		(2-амино-3-(3-(4-((1-оксидопиразин-3-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
312		(2-амино-3-(3-(4-(пиридин-3-илметил)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
313		(3-(3-(4-((1Н-пиразол-4-ил)метил)-бензил)изоксазол-5-ил)-2-аминопиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
314		(2-амино-3-(3-(4-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)бензил)-изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
315		(2-амино-3-(3-(4-((1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
316		(3-(3-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-илметил)бензил)-изоксазол-5-ил)-2-аминопиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат

Пример	Структура	Название
317		(2-амино-3-(3-((6-(пиридин-3-илметокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
318		(2-амино-3-(3-((6-((5-метилизоксазол-3-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
319		(2-амино-3-(3-((2-(бензилтио)-пиримидин-5-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
320		(2-амино-3-(3-(4-(изоксазол-4-илметил)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
321		(2-амино-3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
322		(2-амино-3-(3-((6-(2-(пиридин-2-ил)этоксипиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
323		(2-амино-3-(3-((6-((2-фторбензил)-окси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
324		(2-амино-3-(3-((6-((2-(трифторметил)бензил)окси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат

Пример	Структура	Название
325		(2-амино-3-(3-((6-(тиофен-2-илметокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
326		(2-амино-3-(3-((6-(тиазол-4-илметокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
327		(2-амино-3-(3-(4-(((2-фторфенил)-амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
328		(2-амино-3-(3-(4-(((3-фторфенил)-амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
329		(2-амино-3-(3-(4-(((6-фторпиридин-2-ил)амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
330		(2-амино-3-(3-((6-(тиазол-2-илметокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
331		(2-амино-3-(3-((6-(циклопропилметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
332		(2-амино-3-(3-((6-(оксетан-3-илметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат

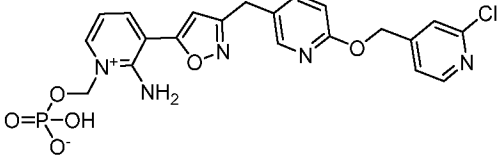
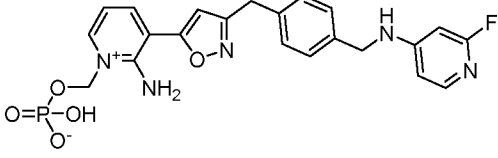
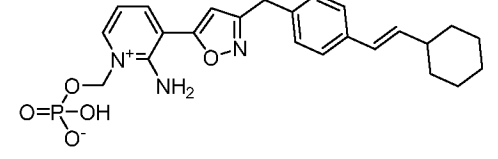
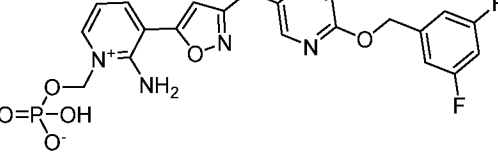
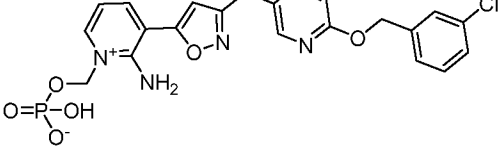
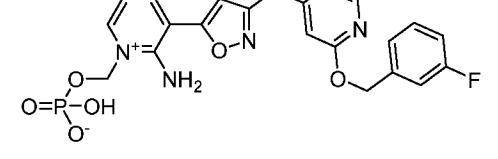
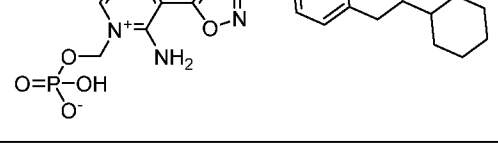
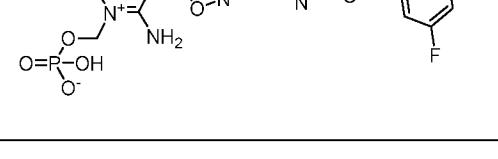
Пример	Структура	Название
333		(2-амино-3-(3-((6-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
334		(2-амино-3-(3-(4-((1-изобутил-1Н-пиразол-4-ил)метил)бензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
335		(2-амино-3-(3-(4-(((2,3-дифторфенил)-амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
336		(2-амино-3-(3-(4-(циклопент-1-ен-1-илметил)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
337		(2-амино-3-(3-(4-фенэтилбензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
338		(3-(3-(4-(((1,2,4-тиадиазол-5-ил)-амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)-2-аминопиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
339		(3-(3-(4-(((1Н-пиразол-5-ил)метил)-амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)-2-аминопиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
340		(2-амино-3-(3-(4-(((цианометил)-амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
341		(2-амино-3-(3-((6-(пиридин-2-илметокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат

Пример	Структура	Название
350		(2-амино-3-(3-(4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)метил)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
351		(2-амино-3-(3-(4-((пириимидин-2-иламино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
352		(3-(3-(4-(((1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)-2-аминопиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
353		(2-амино-3-(3-(4-(((2-оксоазепан-3-ил)амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
354		(2-амино-3-(3-(4-(((2-метилпириимидин-4-ил)амино)метил)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
355		(2-амино-3-(3-(4-(((4-хлортиазол-2-ил)амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
356		(3-(3-(4-(((1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)-2-аминопиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
357		(2-амино-3-(3-(4-((2,5-дигидрофуран-3-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат

Пример	Структура	Название
358		(2-амино-3-(3-((6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
359		(2-амино-3-(3-((6-(1-(2-фторфенил)-этокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
360		(2-амино-3-(3-(4-((2-фторпиридин-4-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
361		(2-амино-3-(3-(4-((5-фторфуран-2-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
362		(2-амино-3-(3-((6-((5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ил)окси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
363		(2-амино-3-(3-((6-(фениламино)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
364		(2-амино-3-(3-((6-((3-фторфенил)-амино)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
365		(2-амино-3-(3-((6-((2,5-диметил-4-оксо-4,5-дигидрофуран-3-ил)окси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
366		(2-амино-3-(3-(4-(гидроксифенил)-метил)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат

Пример	Структура	Название
367		(2-амино-3-(3-((6-((2-фторфенил)-амино)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
368		(2-амино-3-(3-((6-(бензилтио)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
369		(2-амино-3-(3-((6-((4-фторбензил)-окси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
370		(2-амино-3-(3-(4-((2,3-дифторпиридин-4-ил)метил)бензил)-изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
371		(2-амино-3-(3-(4-(пиримидин-5-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
372		(2-амино-3-(3-((6-((2,3-дифторфенил)-амино)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
373		(2-амино-3-(3-((6-(фуран-2-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
374		(2-амино-3-(3-(4-винилбензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
375		(2-амино-3-(3-(4-(2-((2-(формилокси)-этил)тио)этил)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат

Пример	Структура	Название
376		(2-амино-3-(3-(4-((2-фторпиридин-3-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
377		(2-амино-3-(3-((6-((2-фторбензил)-амино)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
378		(2-амино-3-(3-((6-(2,4-дифторфенокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
379		(2-амино-3-(3-((6-((4-цианобензил)-окси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
380		(2-амино-3-(3-((6-(2-фторфенокси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
381		(2-амино-3-(3-((6-(2-фторфенэтокси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
382		(2-амино-3-(3-((6-фенэтокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
383		(2-амино-3-(3-((6-(4-фторфенэтокси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
384		(2-амино-3-(3-((6-((4-метилтиазол-2-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат

Пример	Структура	Название
385		(2-амино-3-(3-((6-((2-хлорпиридин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
386		(2-амино-3-(3-(4-(((2-фторпиридин-4-ил)амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
387		(E)-(2-амино-3-(3-(4-(2-циклогексилвинил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
388		(2-амино-3-(3-((6-((3,5-дифторбензил)-окси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
389		(2-амино-3-(3-((6-((3-хлорбензил)-окси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
390		(2-амино-3-(3-((2-((3-фторбензил)-окси)пиридин-4-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
391		(2-амино-3-(3-(4-(2-циклогексилэтил)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
392		(2-амино-3-(3-((6-((3-хлор-5-фторбензил)окси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат

Пример	Структура	Название
393		(2-амино-3-(3-((2-феноксипиридин-4-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
394		(2-амино-3-(3-((6-((3-фторбензил)-окси)пиридин-2-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
395		(2-амино-3-(3-((6-((2-фторбензил)-окси)пиридин-2-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
396		(2-амино-3-(3-((6-(3-фторфенэтокси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
397		(2-амино-3-(3-((6-((4-хлорпиридин-2-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
398		(2-амино-3-(3-((2-(3-фторфенэтокси)-пиридин-4-ил)метил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
399		(2-амино-3-(3-((6-(3-фторфенэтокси)-пиридин-2-ил)метил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
400		(2-амино-3-(3-((2-(бензилокси)-пиридин-4-ил)метил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
401		(2-амино-3-(3-((2-((2-фторбензил)-окси)пиридин-4-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат

Пример	Структура	Название
402		(2-амино-3-(3-((2-(циклопропилметокси)пиридин-4-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
403		(2-амино-3-(3-(4-((6-(трифторметил)-пиридин-2-ил)метил)бензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
404		(2-амино-3-(3-(4-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)бензил)-изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
405		(2-амино-3-(3-((6-((4-фторбензил)-амино)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
406		(2-амино-3-(3-((6-(2-(4-метилтиазол-5-ил)этоксипиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
407		(3-(3-((6-(2-(1Н-пиразол-1-ил)этоксипиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)-2-аминопиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
408		(2-амино-3-(3-((6-(2-фенилазетидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
409		(2-амино-3-(3-((6-(проп-2-ин-1-илокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат

Пример	Структура	Название
410		(2-амино-3-(3-((6-(2,4,5-трифторфенэтокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
411		(2-амино-3-(3-((6-(2-хлор-6-фторфенэтокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
412		(2-амино-3-(3-((6-(4-фторфенокси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
413		(2-амино-3-(3-((6-(3-хлорфенокси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
414		(2-амино-3-(3-((6-((3-фторпиридин-2-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
415		(2-амино-3-(3-((6-(2-метил-2-фенилпропокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
416		(2-амино-3-(3-((6-(нафталин-1-илметокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
417		(2-амино-3-(3-((6-((2-метоксипиридин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат

Пример	Структура	Название
418		(2-амино-3-(3-((6-((3-метилбут-2-ен-1-ил)окси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
419		(2-амино-3-(3-(4-(((3,5-дифторфенил)-амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
420		(2-амино-3-(3-(4-((2-фторфенокси)-метил)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
421		(2-амино-3-(3-(4-((3-фторфенокси)-метил)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
422		(3-(3-(4-((1Н-индазол-1-ил)метил)-бензил)изоксазол-5-ил)-2-аминопиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
423		(3-(3-(4-((2Н-индазол-2-ил)метил)-бензил)изоксазол-5-ил)-2-аминопиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
424		(2-амино-3-(3-(4-((2,5-дифторфенокси)метил)бензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
425		(2-амино-3-(3-(4-((2,3,5-трифторфенокси)метил)бензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
426		(2-амино-3-(3-(4-бензоилбензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат

Пример	Структура	Название
427		(2-амино-3-(3-(4-((5-фтор-2-метоксифенокси)метил)бензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
428		(2-амино-3-(3-(4-(((2,3,4-трифторфенил)амино)метил)бензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
429		(E)-(2-амино-3-(3-(4-(3-фенилпроп-1-ен-1-ил)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
430		(2-амино-3-(3-(((6-((2-бромпиридин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
431		(2-амино-3-(3-(4-(((2,5-дифторфенил)-амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
432		(2-амино-3-(3-(4-(((3,5-дифтор-2-метоксифенил)амино)метил)бензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
433		(3-(3-(4-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)-2-аминопиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
434		(3-(3-(4-((4H-1,2,4-триазол-4-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)-2-аминопиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат

Пример	Структура	Название
435		(2-амино-3-(3-(4-(((3-фтор-5-метоксифенил)амино)метил)бензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
436		(3-(3-(((6-(2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-этокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)-2-аминопиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
437		(2-амино-3-(3-(4-(пиридин-2-ил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
438		(2-амино-3-(3-(4-(пиридин-4-ил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
439		(2-амино-3-(3-(((6-(4-фторфенил)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
440		(2-амино-3-(3-(((6-(имидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
441		(2-амино-3-(3-(((6-((5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)метокси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
442		(2-амино-3-(3-(4-(3-фторбензил)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
443		(2-амино-3-(3-(4-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)бензил)бензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат

Пример	Структура	Название
444		(2-амино-3-(3-((6-((2-хлор-3-фторпиридин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
445		(2-амино-3-(3-(4-(3-(метилсульфонамидо)бензил)бензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
446		(2-амино-3-(3-(4-(3,5-дифторбензил)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
447		(2-амино-3-(3-((6-(3-фенилпропокси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
448		(2-амино-3-(3-((6-(3-(4-(бензилокси)-фенил)пропокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
449		(2-амино-3-(3-((6-(2,2-дифенилэтоксипиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
450		(2-амино-3-(3-(4-(3-фтор-5-метоксибензил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
451		(2-амино-3-(3-((6-((3-метил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-метокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат

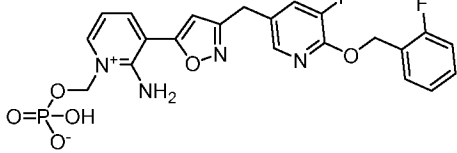
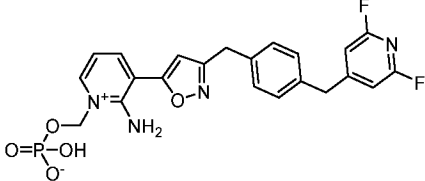
Пример	Структура	Название
452		(2-амино-3-(3-((6-((3-хлорпиридин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
453		(2-амино-3-(3-((6-((2,6-дихлорпиридин-4-ил)метокси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
454		(2-амино-3-(3-((6-((2-хлортиазол-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
455		(2-амино-3-(3-((6-((5-хлортиофен-2-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
456		(2-амино-3-(3-((6-((6-хлорпиридин-2-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
457		(2-амино-3-(3-((6-((6-бромпиридин-2-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
458		(2-амино-3-(3-((6-((2-цианоэтокс)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
459		(2-амино-3-(3-((6-((бут-3-ин-1-илокси)-пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат

Пример	Структура	Название
460		(2-амино-3-((3-((6-фторпиридин-2-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
461		(2-амино-3-((3-((6-морфолинопиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
462		(2-амино-3-((3-((4-(морфолиносультонил)бензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
463		(2-амино-3-((3-((6-(2-фенилпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
464		(2-амино-3-((3-((6-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
465		(2-амино-3-((3-((4-(((3-азидофенил)-амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
466		(2-амино-3-((3-((4-(((5-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-4-ил)амино)-метил)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
467		(E)-(2-амино-3-((3-((4-(3-фторстирил)-бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
468		(2-амино-3-((3-((4-(((6-хлорпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат

Пример	Структура	Название
469		(2-амино-3-(3-(4-((3-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
470		(2-амино-3-(3-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
471		(2-амино-3-(3-((6-((2,6-дифторфенил)амино)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
472		(2-амино-3-(3-((6-((3,5-дифторфенил)амино)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
473		(2-амино-3-(3-(4-((4,6-дифторпиридин-2-ил)окси)бензил)-изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
474		(2-амино-3-(3-(4-((4-хлортиазол-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
475		(2-амино-3-(3-(4-((3,5,6-трифторпиридин-2-ил)окси)бензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
476		(2-амино-3-(3-(4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)окси)бензил)-изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
477		(2-амино-3-(3-(4-(пиримидин-2-илокси)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат

Пример	Структура	Название
478		(2-амино-3-(3-((6-((2,5-дифторфенил)-амино)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
479		(2-амино-3-(3-((6-((2,3,4-трифторфенил)амино)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
480		(2-амино-3-(3-(4-((5-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
481		(2-амино-3-(3-((6-(циклопропил-метокси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
482		(2-амино-3-(3-((2-(3,5-дифторфенокси)пиримидин-5-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
483		(2-амино-3-(3-((2-((3-фторбензил)-окси)пиримидин-5-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
484		(2-амино-3-(3-((5-фтор-6-((2-фторфенил)амино)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
485		(2-амино-3-(3-((5-фтор-6-((3-фторбензил)окси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат

Пример	Структура	Название
486		(2-амино-3-(3-((6-(3,5-дифторфенокси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
487		(2-амино-3-(3-((6-((2,6-дифторфенил)амино)-5-фторпиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
488		(2-амино-3-(3-((5-фтор-6-(2-фторфенокси)пиридин-3-ил)-метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
489		(2-амино-3-(3-((5-фтор-6-феноксипиридин-3-ил)метил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
490		(2-амино-3-(3-((5-фтор-6-(3-фторфенокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
491		(2-амино-3-(3-((6-(бензилокси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
492		(2-амино-3-(3-(3-фтор-4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)-изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
493		(2-амино-3-(3-(3-фтор-4-(пиримидин-2-илокси)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат

Пример	Структура	Название
494		(2-амино-3-(3-((5-фтор-6-((2-фторбензил)окси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат
495		(2-амино-3-(3-(4-((2,6-дифторпиридин-4-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)-пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат

Дополнительные формы раскрытых в настоящем изобретении соединений

Изомеры/стереоизомеры

[0252] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения существуют в виде геометрических изомеров. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения содержат одну или несколько двойных связей. Представленные в настоящем изобретении соединения включают в себя все цис, транс, син, анти, находящиеся с разных сторон (E) и с одной (Z) изомеры, а также их соответствующие смеси. В некоторых соединениях описанные в настоящем изобретении соединения содержат один или несколько хиральных центров и каждый центр существует в R конфигурации или S конфигурации. Описанные в настоящем изобретении соединения включают в себя все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. Согласно дополнительным вариантам осуществления соединений и представленных в настоящем изобретении способов смеси энантиомеров и/или диастереоизомеров, полученные из простой препаративной стадии, комбинации или взаимного превращения, используются для описанных в настоящем изобретении применений. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения получали в виде их отдельных стереоизомеров путем осуществления взаимодействия рацемической смеси соединения с оптически активным расщепляющим средством с образованием пары диастереоизомерных соединений, с отделением диастереомеров и восстанавливая оптически чистые энантиомеры. Согласно некоторым вариантам осуществления предпочтительными являются распадающиеся комплексы. Согласно некоторым вариантам осуществления диастереомеры характеризуются разными физическими свойствами (например, точки плавления, точки кипения, значения растворимости, реакционная способность и т. п.) и их разделяли с использованием таких различий. Согласно

некоторым вариантам осуществления диастереомеры разделяли методом хиральной хроматографии или предпочтительно методиками разделения/расщепления на основе различий в растворимости. Согласно некоторым вариантам осуществления оптически чистый энантиомер затем восстанавливали одновременно с расщепляющим средством.

Меченые соединения

[0253] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения существуют в своих изотопно-меченых формах. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем изобретении способы включают в себя способы лечения заболеваний путем введения таких изотопно-меченых соединений. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем изобретении способы включают в себя способы лечения заболеваний путем введения таких изотопно-меченых соединений в виде фармацевтических композиций. Таким образом, согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем изобретении соединения включают в себя изотопно-меченые соединения, которые идентичны перечисленным в настоящем описании, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом с атомной массой или массовым числом, отличным от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения формулы (I), (II) или (III) или их сольват или стереоизомер, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl , соответственно. Описанные в настоящем изобретении соединения и их метаболиты, фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, пролекарства, сольваты, гидраты или производные, которые содержат вышеуказанные изотопы и/или другие изотопы других атомов, находятся в пределах объема настоящего изобретения. Определенные изотопно-меченые соединения, например, такие, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , применимы в анализах распределения в тканях лекарственного средства и/или субстрата. Меченые тритием, т. е., ^3H и углерод-14, т. е., ^{14}C , изотопы являются особенно предпочтительными для их более легкого получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т. е., ^2H , дает определенные терапевтические преимущества, полученные из большей метаболической стабильности, например, увеличенный период полураспада *in vivo* или требования к пониженной дозировке. Согласно некоторым вариантам осуществления изотопно-меченое соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер получали любым подходящим способом.

[0254] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения были мечены другими способами, включая в себя без ограничения применение хромофоров или флуоресцентных фрагментов, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток.

Пролекарства

[0255] Под «пролекарством» подразумевается обозначение соединения, которое согласно некоторым вариантам осуществления превращено при физиологических условиях или методом сольволиза в описанное в настоящем изобретении биологически активное соединение. Таким образом, термин «пролекарство» относится к прекурсор биологически активного соединения, которое является фармацевтически приемлемым. Пролекарство является типично неактивным при введении субъекту, но превращается *in vivo* в активное соединение, например, гидролизом. Пролекарственное соединение часто предлагает преимущества в растворимости, тканевой совместимости или длительное высвобождение в организме млекопитающего (см., например, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam). Пролекарства доставляли при помощи любого из известных способов, описанных в настоящем изобретении, включая в себя без ограничения пероральный, внутривенный, внутривентрикулярный или другой способ введения, известный специалистам настоящей области техники.

[0256] Обсуждение пролекарств представлено в Higuchi, T., et al., «Pro-drugs as Novel Delivery Systems», A.C.S. Symposium Series, Vol. 14 и в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

[0257] Под термином «пролекарство» также подразумевается включение любых ковалентно связанных носителей, которые высвобождают активное соединение *in vivo*, если такое пролекарство вводили субъекту-млекопитающему. Пролекарства активного соединения, как описано в настоящем изобретении, получали путем модификации функциональных групп, присутствующих в активном соединении, таким образом, что модификации расщеплялись или рутинной манипуляцией, или *in vivo* до исходного активного соединения. Пролекарства включают в себя соединения, в которых гидроксид, амино или меркапто группа связана с любой группой, которая, если пролекарство активного соединения вводили субъекту-млекопитающему, отщепляется с образованием свободной гидроксид, свободной амино или свободной меркапто группы, соответственно. Согласно некоторым вариантам осуществления пролекарства включают в себя любую группу, связанную с гетероатомом, таким как азот пиридина, который отщепляется *in vivo* с образованием активного соединения или его метаболита. Примеры пролекарств включают

в себя без ограничения ацетат, формиата фосфат и бензоатные производные спиртовых или аминовых функциональных групп в активных соединения и т. п.

[0258] Согласно некоторым вариантам осуществления пролекарством является соль. Согласно некоторым вариантам осуществления пролекарством является фосфатная соль. Согласно некоторым вариантам осуществления пролекарством является алкилфосфатная соль. Согласно некоторым вариантам осуществления пролекарством является алкилированная гетероароматическая соль. Согласно некоторым вариантам осуществления пролекарством является соль пиридиния. Согласно некоторым вариантам осуществления пролекарством является алкилфосфатная соль пиридиния. Согласно некоторым вариантам осуществления пролекарством является метилфосфатная соль пиридиния. Согласно некоторым вариантам осуществления пролекарство содержит алкилфосфат, связанный с гетероатомом. Согласно некоторым вариантам осуществления пролекарство содержит алкилфосфат, связанный с гетероатомом гетероцикла.

[0259] Термин «изотопный вариант» относится к соединению, которое содержит неестественную пропорцию изотопа при одном или нескольких атомах, которые составляют такое соединение. Согласно определенным вариантам осуществления «изотопный вариант» соединения содержит неестественные пропорции одного или нескольких изотопов, включая в себя без ограничения водород (^1H), дейтерий (^2H), тритий (^3H), углерод-11 (^{11}C), углерод-12 (^{12}C), углерод-13 (^{13}C), углерод-14 (^{14}C), азот-13 (^{13}N), азот-14 (^{14}N), азот-15 (^{15}N), кислород-14 (^{14}O), кислород-15 (^{15}O), кислород-16 (^{16}O), кислород-17 (^{17}O), кислород-18 (^{18}O), фтор-17 (^{17}F), фтор-18 (^{18}F), фосфор-31 (^{31}P), фосфор-32 (^{32}P), фосфор-33 (^{33}P), серу-32 (^{32}S), серу-33 (^{33}S), серу-34 (^{34}S), серу-35 (^{35}S), серу-36 (^{36}S), хлор-35 (^{35}Cl), хлор-36 (^{36}Cl), хлор-37 (^{37}Cl), бром-79 (^{79}Br), бром-81 (^{81}Br), йод-123 (^{123}I), йод-125 (^{125}I), йод-127 (^{127}I), йод-129 (^{129}I) и йод-131 (^{131}I). Согласно определенным вариантам осуществления «изотопный вариант» соединения находится в стабильной форме, а именно не радиоактивной. Согласно определенным вариантам осуществления «изотопный вариант» соединения содержит неестественные пропорции одного или нескольких изотопов, включая в себя без ограничения водород (^1H), дейтерий (^2H), углерод-12 (^{12}C), углерод-13 (^{13}C), азот-14 (^{14}N), азот-15 (^{15}N), кислород-16 (^{16}O), кислород-17 (^{17}O), кислород-18 (^{18}O), фтор-17 (^{17}F), фосфор-31 (^{31}P), серу-32 (^{32}S), серу-33 (^{33}S), серу-34 (^{34}S), серу-36 (^{36}S), хлор-35 (^{35}Cl), хлор-37 (^{37}Cl), бром-79 (^{79}Br), бром-81 (^{81}Br) и йод-127 (^{127}I). Согласно определенным вариантам осуществления «изотопный вариант» соединения находится в нестабильной форме, а именно радиоактивной. Согласно определенным вариантам осуществления «изотопный вариант» соединения содержит неестественные пропорции одного или нескольких изотопов, включая в себя без ограничения тритий (^3H),

углерод-11 (^{11}C), углерод-14 (^{14}C), азот-13 (^{13}N), кислород-14 (^{14}O), кислород-15 (^{15}O), фтор-18 (^{18}F), фосфор-32 (^{32}P), фосфор-33 (^{33}P), серу-35 (^{35}S), хлор-36 (^{36}Cl), йод-123 (^{123}I), йод-125 (^{125}I), йод-129 (^{129}I) и йод-131 (^{131}I). Будет понятно, что в соединении, как представлено в настоящем документе, любой водород может быть ^2H , например, или любой углерод может быть ^{13}C , например, или любой азот может быть ^{15}N , например, или любой кислород может быть ^{18}O , например, где осуществимо согласно оценке специалистом настоящей области техники. Согласно определенным вариантам осуществления «изотопный вариант» соединения содержит неестественные пропорции дейтерия (D).

Фармацевтически приемлемые соли

[0260] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения существуют в виде их фармацевтически приемлемых солей. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем изобретении способы включают в себя способы лечения заболеваний путем введения таких фармацевтически приемлемых солей. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем изобретении способы включают в себя способы лечения заболеваний путем введения таких фармацевтически приемлемых солей в виде фармацевтических композиций.

[0261] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения содержат кислотные или основные группы и, таким образом, реагируют с любым количеством неорганических или органических оснований и неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления такие соли получали *in situ* в течение конечного выделения и очистки раскрытых в настоящем изобретении соединений или отдельным осуществлением взаимодействия очищенного соединения в его свободной форме с подходящей кислотой или основанием и выделением образованной таким образом соли.

[0262] Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя такие соли, полученные путем осуществления взаимодействия описанных в настоящем изобретении соединений с неорганической, органической кислотой или неорганическим основанием, такие соли включали в себя ацетат, акрилат, адипат, альгинат, асперат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бисульфит, бромид, бутират, бутин-1,4-диоат, камфорат, камфорсульфонат, капроат, каприлат, хлорбензоат, хлорид, цитрат, циклопентанпропионат, деканоат, диглюконат, дигидрофосфат, динитробензоат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептаноат, глицерофосфат, гликолят, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гексин-1,6-диоат, гидроксibenзоат, γ -гидроксibутират, гидрохлорид,

гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, йодид, изобутират, лактат, малеат, малонат, метансульфонат, манделат метафосфат, метансульфонат, метоксибензоат, метилбензоат, моногидрофосфат, 1-нафталинсульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, пиросульфат, пирофосфат, пропиолят, фталат, фенилацетат, фенилбутират, пропансульфонат, салицилат, сукцинат, сульфат, сульфит, сукцинат, суберат, себацат, сульфонат, тартрат, тиоцианат, тозилатунлеконат и ксилосулфонат.

[0263] Кроме того, описанные в настоящем изобретении соединения могут быть получены в виде фармацевтически приемлемых солей, образованных путем осуществления взаимодействия свободной основной формы соединения с фармацевтически приемлемой неорганической или органической кислотой, включая в себя без ограничения неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, метафосфорная кислота и т. п.; и органические кислоты, такие как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, цикlopentanпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, пара-толуолсульфоновая кислота, виннокаменная кислота, трифторуксусная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, арилсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-метилбицикло-[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 4,4'-метиленбис-(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая кислота), 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, третичная бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота и муконовая кислота.

[0264] Согласно некоторым вариантам осуществления такие описанные в настоящем изобретении соединения, которые содержат группу свободной кислоты, реагируют с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат, бикарбонат, сульфат фармацевтически приемлемого катиона металла, с аммиаком или с фармацевтически приемлемым органическим первичным, вторичным, третичным или четвертичным амином. Приводимые в качестве примера соли включают в себя соли щелочных или щелочноземельных металлов, таких как соли лития, натрия, калия, кальция и магния и

алюминия и т. п. Иллюстративные примеры оснований включают в себя гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид холина, карбонат натрия, $N^+(C_{1-4} \text{ алкил})_4$ и т. п.

[0265] Приводимые в качестве примера органические амины, применимые для образования основно-аддитивных солей, включают в себя этиламин, диэтиламин, этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, пиперазин и т. п. Следует понимать, что описанные в настоящем изобретении соединения также включают в себя кватернизацию любой из основных азотсодержащих групп, которые они содержат. Согласно некоторым вариантам осуществления такой кватернизацией получали воду или растворимые в масле или диспергируемые продукты.

Сольваты

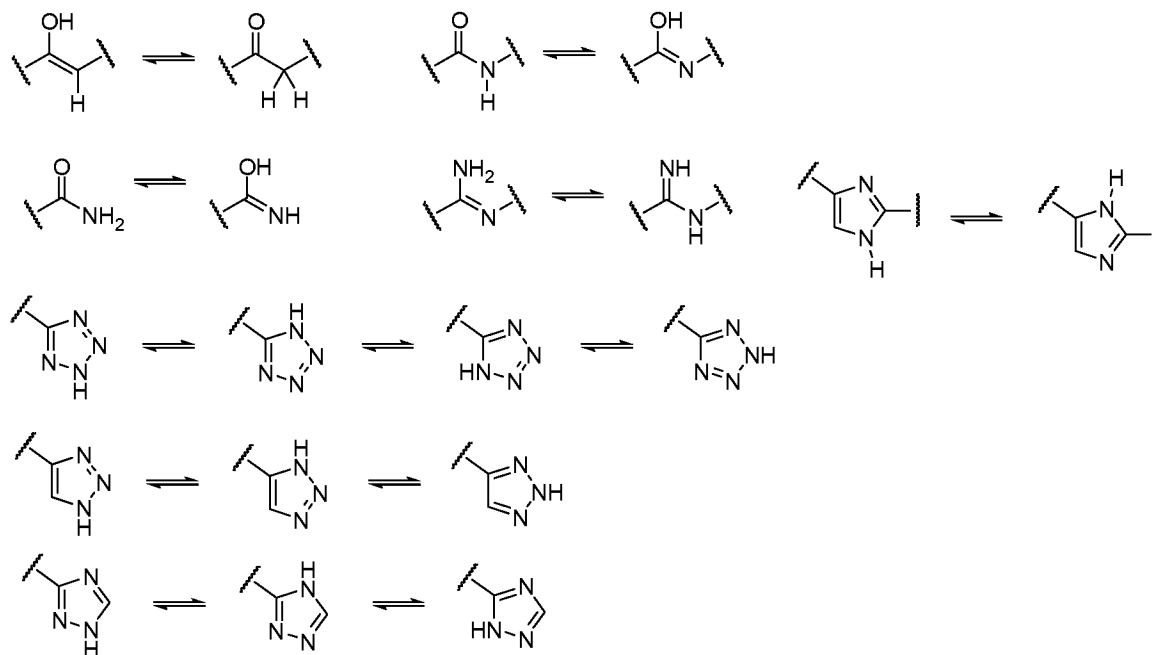
[0266] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения существуют в виде сольватов. Настоящее изобретение относится к способам лечения заболеваний путем введения таких сольватов. Настоящее изобретение дополнительно относится к способам лечения заболеваний путем введения таких сольватов в виде фармацевтических композиций.

[0267] Сольваты содержат или стехиометрические, или не стехиометрические количества растворителя и согласно некоторым вариантам осуществления образуются в течение процесса кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т. п. Гидраты образуются, если растворителем является вода, или алкоголяты образуются, если растворителем является спирт. Сольваты описанных в настоящем изобретении соединений могут быть легко получены или образованы в течение описанных в настоящем изобретении процессов. Только в качестве примера гидраты описанных в настоящем изобретении соединений могут быть легко получены перекристаллизацией из смеси водных/органических растворителей с применением органических растворителей, включая в себя без ограничения диоксан, тетрагидрофуран или метанол. Кроме того, представленные в настоящем изобретении соединения могут существовать в несольватированных, а также в сольватированных формах. Кроме того, сольватированные формы рассматривались как эквивалентные несольватированным формам в целях представленных в настоящем изобретении соединений и способов.

Таутомеры

[0268] В некоторых ситуациях соединения существуют в виде таутомеров. Описанные в настоящем изобретении соединения включают в себя все возможные таутомеры в пределах описанных в настоящем изобретении формул. Таутомерами являются соединения, которые взаимопревращаемы миграцией атома водорода с сопровождением сменой простой связи и смежной двойной связи. При расположениях связи, где возможна таутомеризация, будет

существовать химическое равновесие таутомеров. Предусмотрены все таутомерные формы раскрытых в настоящем изобретении соединений. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включая температуру, растворитель и значение pH. Некоторые примеры таутомерных взаимных превращений включают в себя:



Фармацевтические композиции

[0269] Согласно определенным вариантам осуществления соединение формулы (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II'), (II''), (III), (IIIa) или (III-B), как описано в настоящем изобретении, вводили в виде чистого химического вещества. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II'), (II''), (III), (IIIa) или (III-B), как описано в настоящем изобретении, объединяли с фармацевтически подходящим или приемлемым носителем (также упоминаемым в настоящем описании как фармацевтически подходящее (или приемлемое) вспомогательное вещество, физиологически подходящее (или приемлемое) вспомогательное вещество или физиологически подходящий (или приемлемый) носитель), выбранным на основе выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики, как описано, например, в *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

[0270] Соответствующим образом, в настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II'), (II''), (III), (IIIa) или (III-B), описанное в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или стереоизомер вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. Носитель(и) (или вспомогательное(ые) вещество(а)) является(ются) приемлемым(и) или подходящим(и),

если носитель совместим с другими ингредиентами композиции и не является вредным для реципиента (т. е., субъекта) композиции.

[0271] Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II'), (II''), (III), (IIIa) или (III-B) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или стереоизомер.

[0272] Согласно определенным вариантам осуществления соединение формулы (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II'), (II''), (III), (IIIa) или (III-B), представленное в настоящем изобретении, является в основном чистым, поскольку оно содержит менее чем приблизительно 5% или менее чем приблизительно 1% или менее чем приблизительно 0,1% других органических малых молекул, таких как непрореагировавшие промежуточные соединения, или побочных продуктов синтеза, которые были образованы, например, одной или несколькими стадиями способа синтеза.

[0273] Фармацевтические композиции вводили способом, который подходит заболеванию, которое лечили (или предупреждали). Соответствующая доза, подходящая длительность и частота введения будет определена такими факторами, как состояние пациента, тип и тяжесть заболевания пациента, конкретная форма активного ингредиента и способ введения. В общем, подходящая доза и режим лечения обеспечивают композицию(и) в количестве, достаточном для обеспечения терапевтической и/или профилактической пользы (например, улучшенный исход болезни, такой как более частые полные или частичные ремиссии или более длительная без заболевания и/или общая выживаемость или уменьшение тяжести симптомов. Оптимальные дозы обычно определяли с применением экспериментальных моделей и/или клинических исследований. Оптимальная доза зависит от массы тела, веса, пола, возраста, состояния почек, состояния печени или объема крови пациента.

[0274] Пероральные дозировки типично находятся в диапазоне от приблизительно 1,0 мг до приблизительно 1000 мг от одного до четырех раз или более в сутки или от одного до четырех раз в неделю.

[0275] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, предусмотренные настоящим раскрытием, могут быть введены (например, перорально) с уровнями дозировки от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 1000 мг/кг или от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг от массы тела субъекта в сутки, один, два, три, четыре или более раз в сутки с получением требуемого терапевтического эффекта. Для введения перорального средства композиции могут быть обеспечены в форме таблеток, капсул и т. п., содержащих от 0,05 до 1000 миллиграмм активного ингредиента, в частности 0,05, 0,1,

0,25, 0,5, 0,75, 1,0, 1,25, 1,5, 1,75, 2,0, 2,5, 5,0, 7,5, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 125,0, 150,0, 175,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 и 1000,0 миллиграмм активного ингредиента. Фармацевтически приемлемый(ые) носитель(и), разбавитель(и) и/или вспомогательное(ые) средство(а) может(гут) присутствовать в количестве от приблизительно 0,1 г до приблизительно 2,0 г.

Способы лечения

[0276] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты способы лечения микоза у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающие введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно формуле (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II'), (II''), (III), (IIIa) или (III-B) с частотой и с продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного действия для субъекта.

[0277] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты способы лечения микоза у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающие введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно формуле (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II'), (II''), (III), (IIIa) или (III-B) и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, с частотой и с продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного действия для субъекта.

Микозы

[0278] Согласно некоторым вариантам осуществления микоз выбран из группы, состоящей из следующего: аспергиллез, бластомикоз, кандидоз, кокцидиоидомикоз (калифорнийская лихорадка), криптококкоз, грибковая инфекция глаз, гистоплазмоз, мукоромикоз, пневмоцистная пневмония (РСР), стригущий лишай, споротрихоз и таларомикоз.

[0279] Согласно некоторым вариантам осуществления микоз представляет собой аспергиллез. Согласно некоторым вариантам осуществления аспергиллез представляет собой аллергический бронхолегочный аспергиллез (абра), аллергический аспергиллезный синусит, хронический легочный аспергиллез, инвазивный аспергиллез или кожный аспергиллез (кожи). Согласно некоторым вариантам осуществления субъект характеризуется наличием аспергилломы.

[0280] Согласно некоторым вариантам осуществления микоз представляет собой бластомикоз.

[0281] Согласно некоторым вариантам осуществления микоз представляет собой кандидоз. Согласно некоторым вариантам осуществления кандидоз представляет собой следующее:

орофарингеальный кандидоз (молочница), вульвовагинальный кандидоз (вагинальный кандидоз), фунгемия или инвазивный кандидоз.

[0282] Согласно некоторым вариантам осуществления микоз представляет собой кокцидиоидомикоз (калифорнийская лихорадка). Согласно некоторым вариантам осуществления кокцидиоидомикоз представляет собой острый кокцидиоидомикоз (первичный легочный кокцидиоидомикоз), хронический кокцидиоидомикоз или диссеминированный кокцидиоидомикоз, включая в себя первичный кожный кокцидиоидомикоз.

[0283] Согласно некоторым вариантам осуществления микоз представляет собой криптококкоз. Согласно некоторым вариантам осуществления криптококкоз представляет собой раневой или кожный криптококкоз, легочный криптококкоз или криптококковый менингит.

[0284] Согласно некоторым вариантам осуществления микоз представляет собой грибковую инфекцию глаз. Согласно некоторым вариантам осуществления грибковая инфекция глаз представляет собой грибковый кератит, грибковый экзогенный эндофтальмит или грибковый эндогенный эндофтальмит.

[0285] Согласно некоторым вариантам осуществления микоз представляет собой гистоплазмоз. Согласно некоторым вариантам осуществления гистоплазмоз представляет собой острый гистоплазмоз. Согласно некоторым вариантам осуществления гистоплазмоз представляет собой хронический гистоплазмоз.

[0286] Согласно некоторым вариантам осуществления микоз представляет собой мукоромикоз. Согласно некоторым вариантам осуществления мукоромикоз представляет собой риноцеребральный мукоромикоз (синусов и головного мозга), легочный мукоромикоз (легких), желудочно-кишечный мукоромикоз, кожный мукоромикоз (кожи) или диссеминированный мукоромикоз.

[0287] Согласно некоторым вариантам осуществления микоз представляет собой пневмоцистную пневмонию (PCP).

[0288] Согласно некоторым вариантам осуществления микоз представляет собой стригущий лишай. Согласно некоторым вариантам осуществления стригущий лишай представляет собой следующее: дерматофития стоп, паховая дерматофития, дерматофития волосистой части головы, дерматофития бороды и усов, дерматофития кистей, дерматофитный онихомикоз или дерматофития гладкой кожи туловища. Согласно некоторым вариантам осуществления стригущий лишай вызван типом грибов, включая в себя *Trichophyton*, *Microsporum* или *Epidermophyton*.

[0289] Согласно некоторым вариантам осуществления микоз представляет собой споротрихоз. Согласно некоторым вариантам осуществления споротрихоз представляет собой кожный споротрихоз (кожи), легочный споротрихоз (легких) или диссеминированный споротрихоз.

[0290] Согласно некоторым вариантам осуществления микоз представляет собой таларомироз.

[0291] Согласно некоторым вариантам осуществления микоз вызван видами грибов, включая в себя без ограничения следующие: *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus*, *Blastomyces dermatitidis*, *Ajellomyces dermatitidis*, *Candida albicans*, *Candida auris*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida rugosa*, *Candida tropicalis*, *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii*, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii*, *Histoplasma capsulatum*, *Rhizopus stolonifer*, *Rhizopus arrhizus*, *Mucor indicus*, *Cunninghamella bertholletiae*, *Apophysomyces elegans*, *Absidia species*, *Saksenaea species*, *Rhizomucor pusillus*, *Entomophthora species*, *Conidiobolus species*, *Basidiobolus species*, *Sporothrix schenckii*, *Pneumocystis jirovecii*, *Talaromyces marneffeii*, *Asclepias albicans*, *Fusarium solani*, *Scedosporium apiospermum* и *Rhizomucor pusillus*. Согласно некоторым вариантам осуществления микоз вызван видом грибов *Aspergillus fumigatus*. Согласно некоторым вариантам осуществления микоз вызван видом грибов *Candida albicans*. Согласно некоторым вариантам осуществления микоз вызван видом грибов *Fusarium solani*. Согласно некоторым вариантам осуществления микоз вызван видом грибов *Mucor indicus*. Согласно некоторым вариантам осуществления микоз вызван видом грибов *Scedosporium apiospermum*. Согласно некоторым вариантам осуществления микоз вызван видом грибов *Cryptococcus neoformans*. Согласно некоторым вариантам осуществления микоз вызван видом грибов *Cryptococcus gattii*. Согласно некоторым вариантам осуществления микоз вызван видом грибов *Candida auris*.

[0292] Согласно предусмотренному в настоящем документе аспекту раскрыт способ лечения микоза у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно формуле (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II'), (II''), (III), (IIIa) или (III-B). Согласно предусмотренному в настоящем документе аспекту раскрыт способ лечения микоза у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно формуле (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II'), (II''), (III), (IIIa) или (III-B) и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0293] Согласно некоторым вариантам осуществления способов, раскрытых в настоящем документе, микоз выбран из группы, состоящей из следующего: аспергиллез, бластомикоз, кандидоз, кокцидиоидомикоз (калифорнийская лихорадка), криптококкоз, грибковая инфекция глаз, гистоплазмоз, мукомормикоз, пневмоцистная пневмония (PCP), стригущий лишай, споротрихоз и таларомикоз.

[0294] Согласно некоторым вариантам осуществления способов, раскрытых в настоящем документе, микоз вызван видом грибов, выбранным из группы, состоящей из следующего: *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Blastomyces dermatitidis*, *Ajellomyces dermatitidis*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida rugosa*, *Candida auris*, *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii*, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii*, *Histoplasma capsulatum*, *Rhizopus stolonifer*, *Rhizopus arrhizus*, *Mucor indicus*, *Cunninghamella bertholletiae*, *Apophysomyces elegans*, *Absidia species*, *Saksenaia species*, *Rhizomucor pusillus*, *Entomophthora species*, *Conidiobolus species*, *Basidiobolus species*, *Sporothrix schenckii*, *Pneumocystis jirovecii*, *Talaromyces marneffeii*, *Asclepias albicans*, *Fusarium solani*, *Scedosporium apiospermum* и *Rhizomucor pusillus*.

[0295] Согласно некоторым вариантам осуществления способов, раскрытых в настоящем документе, субъект характеризуется ослабленным иммунитетом.

[0296] Согласно некоторым вариантам осуществления способов, раскрытых в настоящем документе, субъект получил химиотерапевтическое лечение.

[0297] Согласно некоторым вариантам осуществления способов, раскрытых в настоящем документе, субъект инфицирован ВИЧ/СПИД.

[0298] Согласно некоторым вариантам осуществления способов, раскрытых в настоящем документе, микоз вызван *Cryptococcus neoformans* или *Cryptococcus gattii*.

[0299] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении способов соединение выбрано из соединений **таблицы 1**. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении способов соединение выбрано из соединений **таблицы 2**.

[0300] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении способов соединение выбрано из:

- 3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
- 3-(3-(4-((6-хлорпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
- 3-(3-(4-((3-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
- 3-(3-(4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
- 3-(3-((6-(3-фторфенокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
- 3-(3-(4-((5-фторфуран-2-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;

3-(3-((6-феноксипиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;а;
 3-(3-((6-((3-фторбензил)окси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;а;
 5-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)-N-(2-фторфенил)пиридин-2-амин;а;
 5-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)-N-(2,6-дифторфенил)пиридин-2-амин;а;
 3-(3-(4-бензилбензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;а;
 3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;а;
 3-(3-((6-(2-фторфенокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;а;
 3-(3-((6-(3,5-дифторфенокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;а;
 3-(3-((6-(циклопропилметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;а;
 3-(3-(4-(3,5-дифторбензил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;а;
 3-(3-((2-((3-фторбензил)окси)пиридин-4-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;а;
 3-(3-(4-(3-фторбензил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;а и
 3-(3-(4-(((3-фторфенил)амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;а или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров или изотопного варианта.

[0301] Согласно некоторым вариантам осуществления описанное в настоящем документе соединение является активным в отношении грибкового белка Gwt1. Этот консервативный фермент катализирует посттрансляционную модификацию гликозилфосфатидилинозитола (GPI), который прикрепляет белки клеточной поверхности эукариот к клеточной мембране. У дрожжей GPI опосредует сшивание маннопротеинов клеточной стенки с β -1,6-глюканом. Было показано, что ингибирование этого фермента как у *Candida albicans*, так и у *Saccharomyces cerevisiae* приводит к ингибированию созревания и локализации GPI-заякоренных маннопротеинов, таким образом демонстрируя плеiotропные эффекты, которые включают в себя ингибирование грибковой адгезии к поверхностям, ингибирование образования биопленки, ингибирование образования зародышевых трубок, серьезные дефекты роста или летальность.

Субъекты

[0302] Согласно некоторым вариантам осуществления субъект характеризуется ослабленным иммунитетом. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект представляет собой субъекта-человека с ослабленным иммунитетом. Согласно некоторым вариантам осуществления возраст субъекта-человека до 1 года. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект-человек представляет собой ребенка в возрасте до 1 месяца. Согласно некоторым вариантам осуществления возраст субъекта-человека старше 70 лет. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект инфицирован ВИЧ/СПИД.

Согласно некоторым вариантам осуществления субъект подвергается или подвергся противораковому химиотерапевтическому лечению. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект подвергается или подвергся лечению кортикостероидами. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект подвергается или подвергся лечению ингибитором TNF. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект представляет собой реципиента трансплантата. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект представляет собой реципиента трансплантата гемопоэтических стволовых клеток, трансплантата костного мозга, трансплантата легкого, трансплантата печени, трансплантата сердца, трансплантата почки, трансплантата поджелудочной железы или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект представляет собой реципиента трансплантата гемопоэтических стволовых клеток. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект представляет собой реципиента трансплантата костного мозга. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект представляет собой реципиента трансплантата легкого. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект представляет собой реципиента трансплантата печени. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект представляет собой реципиента трансплантата сердца. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект представляет собой реципиента трансплантата почки. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект представляет собой реципиента трансплантата поджелудочной железы.

[0303] Согласно некоторым вариантам осуществления субъект представляет собой позвоночное животное. Согласно некоторым вариантам осуществления позвоночное животное представляет собой рыбу, амфибию, рептилию, птицу, сумчатое животное или млекопитающее. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект представляет собой рыбу. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект представляет собой млекопитающее. Согласно некоторым вариантам осуществления млекопитающее представляет собой человека. Согласно некоторым вариантам осуществления млекопитающее представляет собой собаку. Согласно некоторым вариантам осуществления млекопитающее представляет собой кошку. Согласно некоторым вариантам осуществления млекопитающее представляет собой сельскохозяйственное животное. Согласно некоторым вариантам осуществления сельскохозяйственное животное выбрано из группы, состоящей из крупного рогатого скота, овец, коз, свиней, домашней птицы, коров и лошадей. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект представляет собой беспозвоночное животное. Согласно некоторым вариантам осуществления беспозвоночное животное представляет собой насекомое. Согласно некоторым вариантам осуществления беспозвоночное животное представляет собой растение.

Комбинированная терапия

[0304] В определенных случаях соединение согласно формуле (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II'), (II''), (III), (IIIa) или (III-B) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, или стереоизомер вводят в комбинации со вторым терапевтическим средством.

[0305] Согласно некоторым вариантам осуществления положительный эффект, испытываемый субъектом, увеличивается путем введения одного из соединений, описанных в настоящем документе, со вторым терапевтическим средством (которое также включает в себя схему лечения), которое также оказывает терапевтический эффект.

[0306] Согласно одному конкретному варианту осуществления соединение согласно формуле (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II'), (II''), (III), (IIIa) или (III-B) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или стереоизомер вводят совместно со вторым терапевтическим средством, причем соединение согласно формуле (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II'), (II''), (III), (IIIa) или (III-B) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер и второе терапевтическое средство модулируют различные аспекты заболевания, нарушения или состояния, подлежащих лечению, тем самым обеспечивая больший общий положительный эффект, чем введение любого терапевтического средства отдельно.

[0307] В любом случае, независимо от заболевания, нарушения или состояния, подлежащих лечению, общий положительный эффект, который испытывает субъект, является просто аддитивным эффектом двух терапевтических средств, или субъект испытывает синергетический положительный эффект.

[0308] Согласно определенным вариантам осуществления различные терапевтически эффективные дозировки соединений, раскрытых в настоящем документе, будут использовать в составлении фармацевтической композиции и/или в схемах лечения, когда соединения, раскрытые в настоящем документе, вводят в комбинации со вторым терапевтическим средством. Терапевтически эффективные дозировки лекарственных средств и других средств для применения в схемах комбинированного лечения необязательно определяют посредством способов, сходных в теми, которые представлены в настоящем документе выше для активных фармацевтических ингредиентов. Более того, способы профилактики/лечения, описанные в настоящем документе, предусматривают применение метрономного введения доз, т.е. обеспечение более частых, пониженных доз для минимизации токсических побочных эффектов. Согласно некоторым вариантам осуществления схема комбинированного лечения предусматривает схемы лечения, при которых введение соединения согласно формуле (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II'), (II''), (III), (IIIa) или (III-B) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера,

начинается перед, во время или после лечения с помощью второго средства, описанного в настоящем документе, и продолжается до какого-то времени во время лечения с помощью второго средства или после окончания лечения с помощью второго средства. Это также включает в себя схемы лечения, при которых соединение согласно формуле (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II'), (II''), (III), (IIIa) или (III-B) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или стереоизомер, и второе средство, используемое в комбинации, вводят одновременно или в различные моменты времени и/или с уменьшающимися или увеличивающимися интервалами во время периода лечения. Комбинированное лечение дополнительно включает в себя периодическое лечение, которое начинается и заканчивается в различные моменты времени для оказания содействия в клиническом ведении пациента.

[0309] Следует понимать, что схема введения доз для лечения, профилактики или улучшения состояния(й), для которого требуется облегчение, изменяется в соответствии с различными факторами (например, заболевание, нарушение или состояние, от которого страдает субъект; возраст, масса тела, пол, диета и состояние здоровья субъекта). Таким образом, в некоторых случаях фактически используемая схема введения доз варьируется и согласно некоторым вариантам осуществления отклоняется от схем введения доз, изложенных в настоящем документе.

[0310] Для описанной в настоящем документе комбинированной терапии дозировки совместно вводимых соединений варьируются в зависимости от типа используемого совместного лекарственного средства, от конкретного используемого лекарственного средства, от заболевания или состояния, подлежащих лечению, и так далее. Согласно дополнительным вариантам осуществления при совместном введении со вторым терапевтическим средством соединение, представленное в настоящем документе, вводят либо одновременно со вторым терапевтическим средством, либо последовательно.

[0311] В комбинированной терапии множественные терапевтические средства (одним из которых является одно из соединений, описанных в настоящем документе) вводят в любом порядке или даже одновременно. Если введение является одновременным, несколько терапевтических средств, только в качестве примера, предоставляют в единой, унифицированной форме или в нескольких формах (например, в виде одной таблетки или в виде двух отдельных таблеток).

[0312] Соединения согласно формуле (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II'), (II''), (III), (IIIa) или (III-B) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или стереоизомер, а также комбинированную терапию вводят до, во время или после возникновения заболевания или состояния, и сроки введения композиции, содержащей соединение, варьируются. Таким

образом, согласно одному варианту осуществления соединения, описанные в настоящем документе, используют в качестве профилактического средства и вводят непрерывно субъектам, склонным к развитию состояний или заболеваний, чтобы предотвратить возникновение заболевания или состояния. Согласно другому варианту осуществления соединения и композиции вводят субъекту во время или как можно скорее после появления симптомов. Согласно конкретным вариантам осуществления описанное в настоящем документе соединение вводят, как только это становится практически возможным после того, как начало заболевания или состояния обнаружено или заподозрено, и в течение периода времени, необходимого для лечения заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность, необходимая для лечения, варьируется, и продолжительность лечения регулируют в соответствии с конкретными потребностями каждого субъекта. Например, согласно конкретным вариантам осуществления описанное в настоящем документе соединение или состав, содержащий соединение, вводят в течение по меньшей мере 2 недель, от приблизительно 1 месяца до приблизительно 5 лет.

[0313] Согласно некоторым вариантам осуществления второе терапевтическое средство представляет собой противогрибковое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления второе терапевтическое средство представляет собой противогрибковое средство, выбранное из группы, состоящей из полиенового противогрибкового средства, азольного противогрибкового средства, аллиламинового противогрибкового средства и эхинокандинового противогрибкового средства.

[0314] Согласно некоторым вариантам осуществления полиеновое противогрибковое средство выбрано из группы, состоящей из следующего: амфотерицин В, кандицидин, филиппин, гамицин, натамицин, нистатин и римоцидин.

[0315] Согласно некоторым вариантам осуществления азольное противогрибковое средство выбрано из группы, состоящей из имидазола, триазола и тиазола. Согласно некоторым вариантам осуществления имидазол выбран из группы, состоящей из следующего: бифоназол, бутконазол, клотримазол, эконазол, фентиконазол, изоконазол, кетоконазол, луликоназол, миконазол, омоконазол, оксиконазол, сертаконазол, сульконазол и тиоконазол. Согласно некоторым вариантам осуществления триазол выбран из группы, состоящей из следующего: албаконазол, эфинаконазол, эпоксиконазол, флуконазол, изавуконазол, итраконазол, позаконазол, пропиконазол, равуконазол, терконазол и вориконазол. Согласно некоторым вариантам осуществления тиазол представляет собой абафунгин.

[0316] Согласно некоторым вариантам осуществления аллиламиновое противогрибковое средство выбрано из группы, состоящей из следующего: аморолфин, бутенафин, нафтифин и тербинафин.

[0317] Согласно некоторым вариантам осуществления эхинокандиновое противогрибковое средство выбрано из группы, состоящей из следующего: анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин и резафунгин.

[0318] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрены способы лечения субъекта с микозом, предусматривающие введение субъекту комбинированного лечения: соединения согласно формуле (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II'), (II''), (III), (IIIa) или (III-B) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, и флуконазола, причем субъект выбран из группы, состоящей из крупного рогатого скота, овец, коз, свиней, домашней птицы, коров и лошадей.

[0319] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрены способы лечения субъекта с микозом, предусматривающие введение субъекту комбинированного лечения: соединения согласно формуле (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II'), (II''), (III), (IIIa) или (III-B) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, и кетоконазола, причем субъект выбран из группы, состоящей из крупного рогатого скота, овец, коз, свиней, домашней птицы, коров и лошадей.

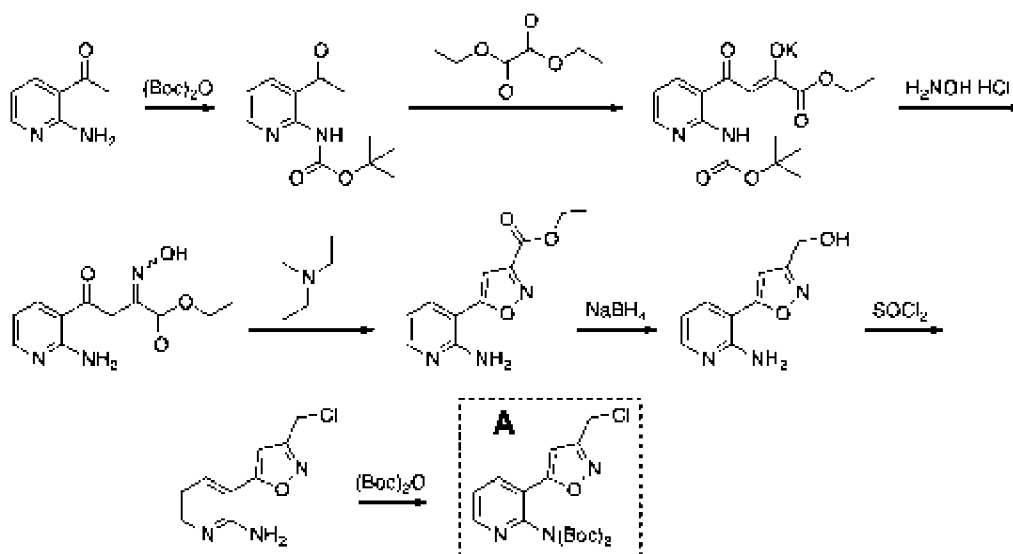
[0320] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрены способы лечения субъекта с микозом, предусматривающие введение субъекту комбинированного лечения: соединения согласно формуле (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II'), (II''), (III), (IIIa) или (III-B) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, и итраконазола, причем субъект выбран из группы, состоящей из крупного рогатого скота, овец, коз, свиней, домашней птицы, коров и лошадей.

ПРИМЕРЫ

Пример I: Химический синтез

[0321] Если не указано иное, то реагенты и растворители использовали в полученном виде от коммерческих поставщиков. Для синтетических преобразований, чувствительных к влаге и/или кислороду, использовали безводные растворители и высушенную в печи стеклянную лабораторную посуду. Выходы не подвергались оптимизации. Значения времени реакции являются приблизительными и не подвергались оптимизации. Если не указано иное, то колоночную хроматографию и тонкослойную хроматографию (TLC) проводили на силикагеле.

Промежуточное соединение А: Синтез ди-*трет*-бутил-[3-(3-(хлорметил)-1,2-оксазол-5-ил)пиридин-2-ил]имидодикарбоната



Стадия 1: *трет*-бутил-(3-ацетилпиридин-2-ил)карбамат:

[0322] 1-(2-Аминопиридин-3-ил)этан-1-он (5 г, 37 ммоль) растворяли в *трет*-бутиловом спирте (20 мл), а затем добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (12 г). Смесь нагревали до 90°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали в условиях пониженного давления с получением темно-рыжевато-го твердого вещества. Неочищенное вещество промывали смесью гептана и гексана, а затем фильтровали. Твердое вещество измельчали вручную и снова промывали гептаном и гексаном. Твердое вещество сушили на воздухе, а затем тщательно сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде рыжевато-го твердого вещества (7,8 г, 90%). Полученное вещество использовали далее без дополнительной очистки.

Стадия 2: Этил-5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-карбоксилат:

[0323] К раствору *трет*-бутил-(3-ацетилпиридин-2-ил)карбамата (7,7 г, 33 ммоль) и диэтилоксалата (8,9 мл, 65 ммоль) в толуоле (65 мл) при комнатной температуре порциями добавляли *трет*-бутоксид калия (7,3 г, 65 ммоль). Темно-пурпурную гетерогенную смесь перемешивали в атмосфере азота, и начинал формироваться плотный осадок. Дополнительно добавляли 65 мл толуола, и перемешивали смесь дополнительно в течение 2 часов, после чего добавляли дополнительно 3,7 г *трет*-бutoксида калия. После перемешивания дополнительно в течение 1 часа, добавляли этанол (130 мл), а затем гидроксилamina гидрохлорид (6,8 г, 98 ммоль). Полученную желтовато-красную смесь перемешивали в течение 2 часов, а затем добавляли воду (13 мл). Раствор на некоторое время становился до некоторой степени прозрачным, а затем приобретал густой карамельный цвет. Смесь перемешивали в течение 16 часов, и она постепенно приобретала желтоватое окрашивание. Дополнительно добавляли 400 мл воды и 500 мл этилацетата.

Слои разделяли. Органическую фазу промывали водой (2×150 мл). Объединенную водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×250 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления с получением оранжевого твердого вещества. К твердому продукту добавляли DMF (65 мл) и триэтиламин (4,5 мл, 33 ммоль). Раствор перемешивали при 80°C в течение 6 часов, а затем оставляли постепенно достигать комнатной температуры в течение ночи. Добавляли воду (300 мл), раствор экстрагировали этилацетатом, а затем упаривали с получением оранжевого маслянистого твердого вещества. Неочищенное вещество обрабатывали теплой смесью гексан/ацетон (15:1), что приводило к получению темно-оранжевого раствора поверх твердого вещества. Твердое вещество собирали путем фильтрования через стеклокерамическую воронку и промывали большими объемами гексана. Тем самым получали указанное в заголовке соединение в виде легкосыпучего рыжевато-бледно-оранжевого твердого вещества (4 г, 53%), которое использовали далее без дополнительной очистки.

Стадия 3: (5-(2-Аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метанол:

[0324] К суспензии этил-5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-карбоксилата (0,50 г, 2,1 ммоль) в смеси THF/этанол (1:1, 10 мл) при 0°C порциями добавляли боргидрид натрия (0,24 г, 6,4 ммоль). Охлаждающую баню удаляли, и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 19 часов с эпизодическим мониторингом методом TLC. К смеси дополнительно добавляли 0,5 эквивалента боргидрида натрия (0,040 г, 1,0 ммоль). После краткого перемешивания смесь гасили путем выливания на лед, а затем медленно осторожно добавляли 5н водный раствор HCl (2 мл) – *бурная реакция*. Кислый раствор (pH 3) перемешивали в течение 10 мин, а затем подщелачивали до pH 9 добавлением 5н водного раствора NaOH. Щелочную смесь трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,32 г, 77%). Полученное вещество использовали далее без дополнительной очистки.

Стадия 4: 3-(3-(Хлорметил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин:

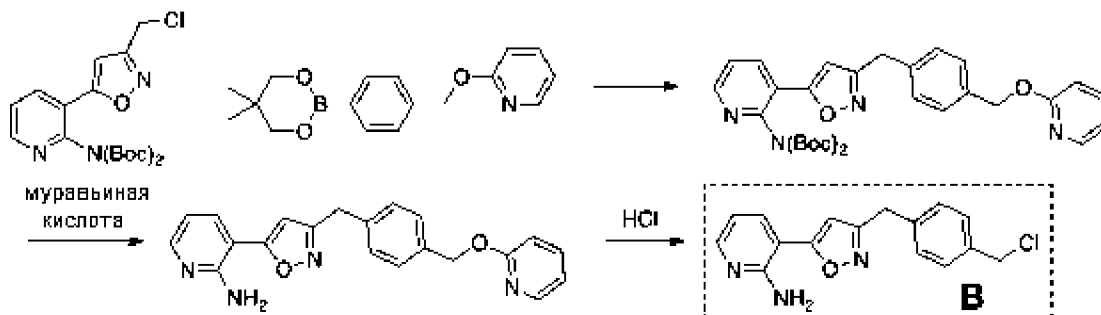
[0325] К смеси (5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метанола (0,31 г, 1,6 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (1,6 мл) при 0°C добавляли холодную смесь тионилхлорида (0,24 мл, 3,3 ммоль) и бензотриазола (0,43 г, 3,6 ммоль) в тетрагидрофуране. Охлаждающую баню удаляли, и перемешивали смесь при комнатной температуре. Спустя 30 минут, методом TLC обнаруживали завершение реакции. Смесь гасили путем выливания на лед, а затем подщелачивали до pH 8 добавлением 5н водного раствора NaOH. Затем, смесь трижды

экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения в виде масла, которое использовали далее без дополнительной очистки.

Стадия 5: Ди-*трет*-бутил-[3-(3-(хлорметил)-1,2-оксазол-5-ил)пиридин-2-ил]имидодикарбонат:

[0326] К раствору 3-(3-(хлорметил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (0,34 г, 1,6 ммоль, исходя из теоретического выхода в предыдущей реакции) в тетрагидрофуране добавляли N,N-диметиламинопиридин (0,020 г, 0,16 ммоль) и ди-*трет*-бутилдикарбонат (0,75 г, 3,4 ммоль). Гомогенный раствор перемешивали при комнатной температуре, и он постепенно менял окрашивание с оранжевого на красный. Спустя 2 ч, анализ методами LCMS и TLC свидетельствовал лишь о частичном завершении преобразования с незначительным улучшением спустя 19 ч. Дополнительно добавляли 0,6 эквивалента ди-*трет*-бутилдикарбоната (0,20 г, 0,92 ммоль), и перемешивали смесь дополнительно в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды и трижды экстрагировали толуолом. Объединенную органическую фазу промывали разбавленным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления с получением красного масла. Полученное масло дополнительно очищали методом прямофазной флэш-хроматографии Biotage (50 г SNAP Ultra, 2-40% этилацетат в гексанах). Целевые фракции объединяли и упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,53 г, выход 80% после двух стадий). 400 МГц ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 8,50 (дд, $J = 4,8, 1,8$ Гц, 1H), 8,18 (дд, $J = 7,9, 1,8$ Гц, 1H), 7,36 (дд, $J = 7,9, 4,8$ Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 4,52 (с, 2H), 1,21 (с, 18H); 125 МГц ^{13}C -ЯМР (CDCl_3) δ 165,7, 161,6, 150,2, 150,0, 148,5, 136,6, 123,6, 121,5, 102,4, 83,5, 35,2, 27,6 м.д. MS: 410,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

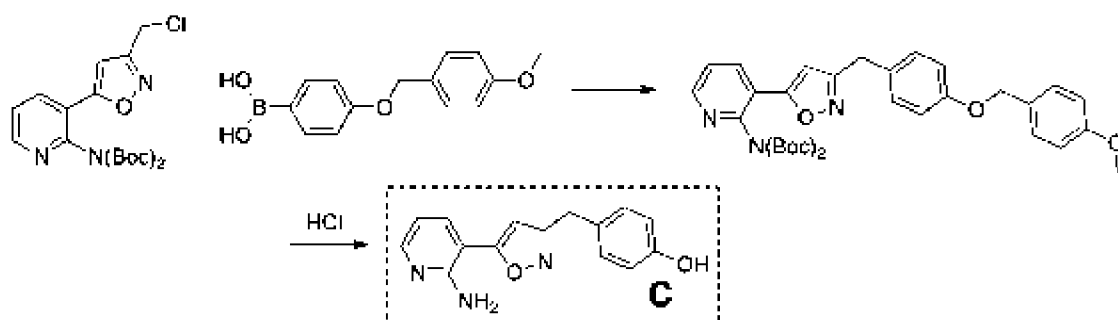
Промежуточное соединение В: Синтез 3-(3-(4-(хлорметил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



[0327] Ди-*трет*-бутил-[3-(3-(хлорметил)-1,2-оксазол-5-ил)пиридин-2-ил]имидодикарбонат (промежуточное соединение А, 1,00 г, 2,44 ммоль) и 2-((4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)бензил)окси)пиридин (0,87 г, 2,93 ммоль) смешивали в

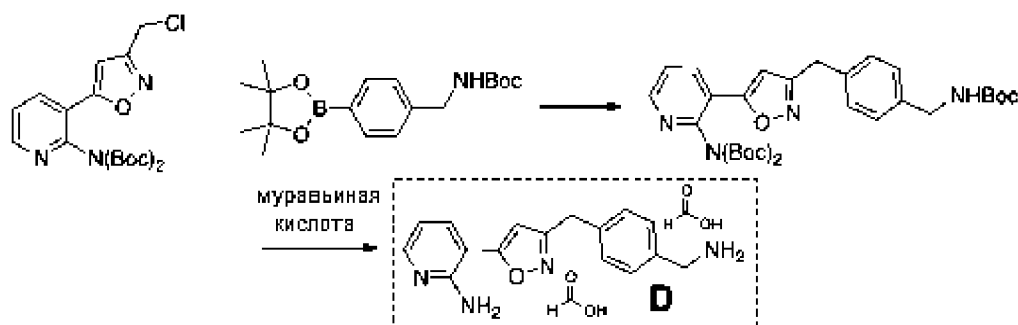
DME (15 мл) в герметизируемой пробирке. Добавляли 2М раствор карбоната натрия в воде (2,81 мл, 5,62 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (226 мг, 0,195 ммоль), и герметизируемую пробирку продували аргоном и герметизировали. Смесь перемешивали в течение 4 ч при 100°C. Охлажденную реакционную смесь вливали в этилацетат (400 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат) с получением ди-Вос-защитенного промежуточного продукта сочетания, к которому добавляли муравьиную кислоту (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 8 ч при 21-25°C для снятия ди-Вос-защиты. Смесь вливали в воду со льдом (150 мл), содержащую K₃PO₄ (37 г), а затем экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного остатка, содержащего 3-(3-(4-((пиридин-2-илокси)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин. Остаток растворяли в диоксане (10 мл), и добавляли концентрированную HCl (12М; 1 мл, 12 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Охлажденную смесь вливали в ледяной фосфатный буферный раствор (pH 7, 0,5М, 100 мл), содержащий дополнительное количество NaOH (480 мг, 12 ммоль) для нейтрализации избытка HCl. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат) с получением 3-(3-(4-(хлорметил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (280 мг, 0,93 ммоль, общий выход 38%) в виде белого твердого вещества. 400 МГц ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 8,13 (дд, *J* = 4,9, 1,8 Гц, 1H), 7,70 (дд, *J* = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,40 – 7,32 (м, 2H), 7,32 – 7,25 (м, 2H), 6,70 (дд, *J* = 7,7, 4,9 Гц, 1H), 6,25 (с, 1H), 5,44 (с, 3H), 4,57 (с, 2H), 4,06 (с, 2H). MS: 300,4 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение C: Синтез 4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)фенола



[0328] 4-((4-Метоксибензил)окси)фенил)бороновую кислоту (4,41 г, 17,08 ммоль) смешивали с DME (70 мл) в герметизируемой пробирке. Добавляли 2М раствор карбоната натрия в воде (14,64 мл, 29,28 ммоль), а затем раствор ди-*трет*-бутил-[3-(3-(хлорметил)-1,2-оксазол-5-ил)пиридин-2-ил]имидодикарбоната (промежуточное соединение А, 5,00 г, 12,20 ммоль) в DME (10 мл). Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (1,27 г, 1,10 ммоль), герметизируемую пробирку продували аргоном и герметизировали. Смесь перемешивали в течение 3 ч при 90°C. Охлажденную реакционную смесь вливали в перемешиваемую смесь воды (300 мл) и теплого этилацетата (500 мл). Слои разделяли, и дополнительно экстрагировали водную фазу этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат) с получением ди-Вос-защищенного промежуточного продукта сочетания (6,00 г, 10,21 ммоль), который растворяли в диоксане (60 мл). К полученному раствору добавляли HCl (4М; 10 мл, 40 ммоль), и перемешивали смесь в течение 3 ч при 50°C. Добавляли THF (100 мл) и толуол (100 мл), и корректировали до pH 6-7 добавлением водного раствора K₃PO₄. Слои разделяли, и дополнительно экстрагировали водную фазу смесью этилацетат/THF/толуол = 1:1:1 (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат) с получением 4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)фенола (2,30 г, 8,60 ммоль, 84%) в виде белого твердого вещества. 400 МГц ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 9,30 (с, 1H), 8,08 (дд, J = 4,8, 1,8 Гц, 1H), 7,86 (дд, J = 7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,15 – 7,07 (м, 2H), 6,80 – 6,65 (м, 4H), 6,26 (с, 2H), 3,90 (с, 2H). MS: 268,4 [M+H]⁺.

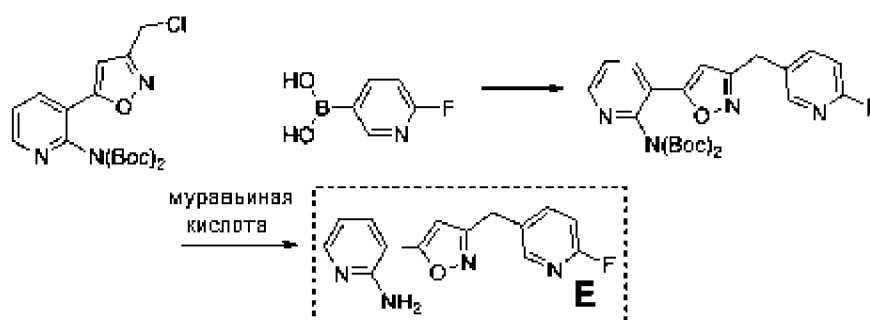
Промежуточное соединение D: Синтез 3-(3-(4-(аминометил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



[0329] Ди-*трет*-бутил-[3-(3-(хлорметил)-1,2-оксазол-5-ил)пиридин-2-ил]имидодикарбонат (промежуточное соединение А, 1,35 г, 3,30 ммоль) и *трет*-бутил-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)карбамат (1,00 г, 3,00 ммоль)

смешивали в DME (15 мл) в герметизируемой пробирке. Добавляли 2М раствор карбоната натрия в воде (3,75 мл, 7,50 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (277 мг, 0,240 ммоль), герметизируемую пробирку продували аргоном и герметизировали. Смесь перемешивали в течение 4 ч при 100°C. Охлажденную реакционную смесь вливали в этилацетат (400 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат) с получением Вос-защищенного промежуточного продукта сочетания, к которому добавляли муравьиную кислоту (8 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 13 ч при 21-25°C для полного снятия Вос-защиты, а затем по каплям добавляли к быстро перемешиваемой смеси диэтилового эфира и гексана. Выпавший в осадок продукт в форме его формиата собирали путем фильтрования и сушили в условиях вакуума с получением 3-(3-(4-(аминометил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-аминформиата (811 мг, 2,49 ммоль, 83%) в виде белого твердого вещества. 500 МГц ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,32 (с, 2H), 8,09 (дд, *J* = 4,8, 1,8 Гц, 1H), 7,86 (дд, *J* = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,44 – 7,34 (м, 4H), 6,81 (с, 1H), 6,70 (дд, *J* = 7,7, 4,8 Гц, 1H), 6,26 (с, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,96 (с, 2H). MS: 281,4 [M+H]⁺.

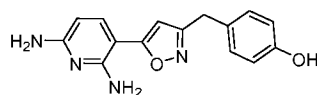
Промежуточное соединение E: Синтез 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-аминформиа



[0330] (6-Фторпиридин-3-ил)бороновую кислоту (1,90 г, 13,48 ммоль) смешивали с DME (50 мл) в герметизируемой пробирке. Добавляли 2М раствор карбоната натрия в воде (11,24 мл, 22,48 ммоль), а затем раствор ди-*трет*-бутил-[3-(3-(хлорметил)-1,2-оксазол-5-ил)пиридин-2-ил]имидодикарбоната (промежуточное соединение А, 3,68 г, 8,99 ммоль) в DME (6 мл). Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0,935 г, 0,809 ммоль), герметизируемую пробирку продували аргоном и герметизировали. Смесь перемешивали в течение 4 ч при 90°C. Охлажденную реакционную смесь вливали в этилацетат (500 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат) с получением ди-Вос-защищенного промежуточного продукта сочетания (2,10 г, 4,46 ммоль), к которому добавляли муравьиную кислоту (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 13 ч при 21-25°C для снятия ди-Вос-защиты. Добавляли воду со

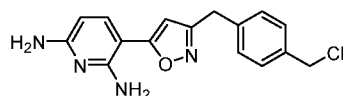
льдом (100 мл) и этилацетат (300 мл), и корректировали до pH 8-9 добавлением 5н водного NaOH. Слои разделяли, и экстрагировали водную фазу этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в этилацетате, и осаждали продукт путем добавления гексана. Продукт фильтровали и сушили в условиях вакуума с получением 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (1,06 г, 3,92 ммоль, 44%) в виде белого твердого вещества. 500 МГц ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,27 – 8,22 (м, 1H), 8,09 (дд, J = 4,8, 1,9 Гц, 1H), 7,95 (тд, J = 8,2, 2,6 Гц, 1H), 7,87 (дд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,16 (дд, J = 8,4, 2,9 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,70 (дд, J = 7,7, 4,8 Гц, 1H), 6,27 (с, 2H), 4,11 (с, 2H). MS: 271,4 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение F: Синтез 4-((5-(2,6-диаминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)фенола



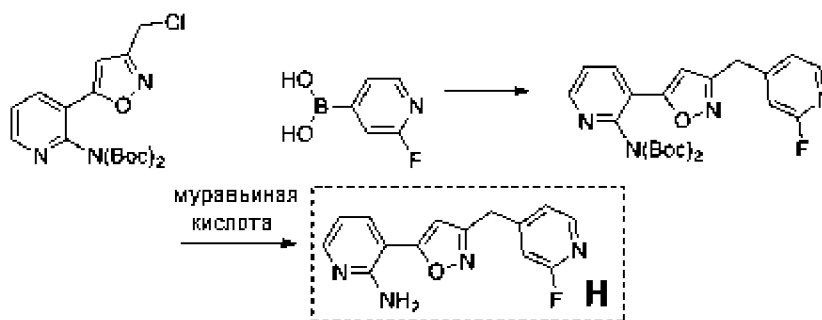
[0331] К 3-(3-(4-(бензилокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2,6-диамина (0,300 г, 0,806 ммоль) и TFA (4,96 мл, 64,4 ммоль) при комнатной температуре добавляли тиаанизол (0,381 мл, 3,22 ммоль), и перемешивали в течение 2 часов. К смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с получением 4-((5-(2,6-диаминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)фенола (0,170 г, 0,602 ммоль, выход 74,8%). MS: 283,3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение G: Синтез 3-(3-(4-(хлорметил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2,6-диамина



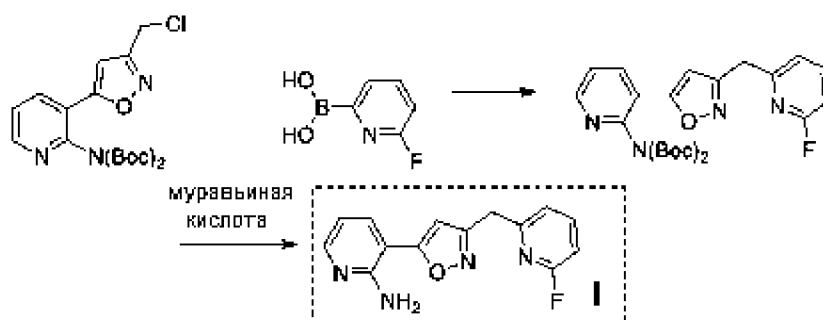
[0332] 3-(3-(4-((Пиридин-2-илокси)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2,6-диамин (0,100 г, 0,268 ммоль) растворяли в диоксане (1 мл), и добавляли HCl (0,098 мл, 3,21 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Охлажденную смесь вливали в ледяной буфер с pH 7 и нейтрализовали добавлением NaOH, а затем экстрагировали EtOAc. Органические растворители удаляли в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом флэш-хроматографии с получением 3-(3-(4-(хлорметил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2,6-диамина (0,075 г, 0,238 ммоль, выход 89%). MS: 315,7 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение Н: Синтез 3-(3-((2-фторпиридин-4-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



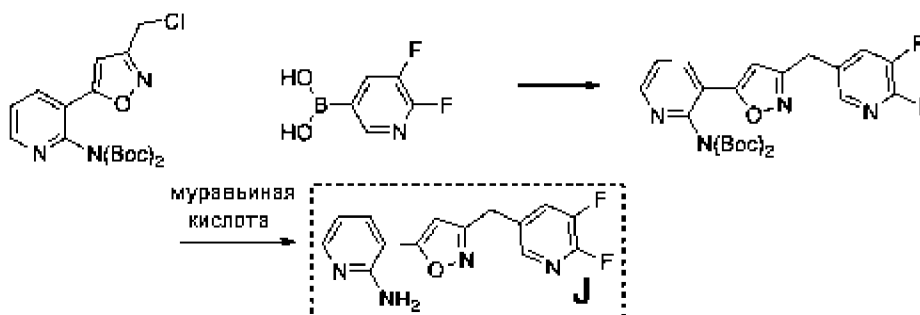
[0333] (2-Фторпиридин-4-ил)бороновую кислоту (0,894 г, 6,34 ммоль) смешивали с DME (25 мл) в герметизируемой пробирке. Добавляли 2М раствор карбоната натрия в воде (7,32 мл, 14,64 ммоль), а затем раствор ди-*трет*-бутил-[3-(3-(хлорметил)-1,2-оксазол-5-ил)пиридин-2-ил]имидодикарбоната (промежуточное соединение А, 2,00 г, 4,88 ммоль) в DME (4 мл). Добавляли тетраис(трифенилфосфин)палладий (0,395 г, 0,342 ммоль), герметизируемую пробирку продували аргоном и герметизировали. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Охлажденную реакционную смесь вливали в этилацетат (200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат) с получением ди-Вос-защищенного промежуточного продукта сочетания (1,050 г, 2,232 ммоль), к которому добавляли муравьиную кислоту (6,1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 18 ч при 21-25°C для снятия ди-Вос-защиты. Добавляли воду со льдом (50 мл) и этилацетат (150 мл), и корректировали до pH 8-9 добавлением 5н водного NaOH. Слои разделяли, и экстрагировали водную фазу этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в этилацетате, и осаждали продукт путем добавления гексана. Продукт фильтровали и сушили в условиях вакуума с получением 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (0,515 г, 1,91 ммоль, 41%) в виде белого твердого вещества. 500 МГц ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,19 (д, *J* = 5,1 Гц, 1H), 8,10 (дд, *J* = 4,8, 1,8 Гц, 1H), 7,87 (дд, *J* = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,32 (дт, *J* = 5,1, 1,7 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,71 (дд, *J* = 7,7, 4,8 Гц, 1H), 6,27 (с, 1H), 4,17 (с, 2H). MS: 271,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение I: Синтез 3-(3-((6-фторпиридин-2-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



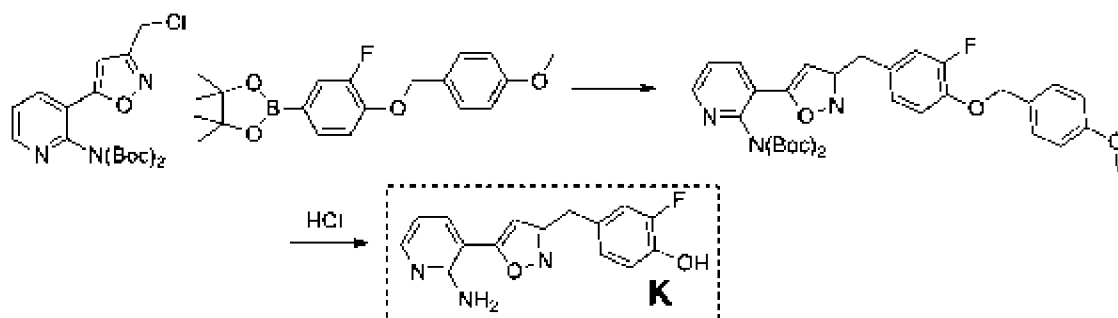
[0334] (6-Фторпиридин-2-ил)бороновую кислоту (0,670 г, 4,76 ммоль) смешивали с DME (20 мл) в герметизируемой пробирке. Добавляли 2М раствор карбоната натрия в воде (5,49 мл, 10,98 ммоль), а затем раствор ди-*трет*-бутил-[3-(3-(хлорметил)-1,2-оксазол-5-ил)пиридин-2-ил]имидодикарбоната (промежуточное соединение А, 1,500 г, 3,66 ммоль) в DME (2 мл). Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0,296 г, 0,256 ммоль), герметизируемую пробирку продували аргоном и герметизировали. Смесь перемешивали в течение 4 ч при 90°C. Охлажденную реакционную смесь вливали в этилацетат (200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат) с получением ди-Вос-защищенного промежуточного продукта сочетания (0,900 г, 1,91 ммоль), к которому добавляли муравьиную кислоту (5,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 18 ч при 21-25°C для снятия ди-Вос-защиты. Добавляли воду со льдом (50 мл) и этилацетат (150 мл), и корректировали до pH 8-9 добавлением 5н водного NaOH. Слои разделяли, и экстрагировали водную фазу этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в этилацетате, и осаждали продукт путем добавления гексана. Продукт фильтровали и сушили в условиях вакуума с получением 3-(3-((6-фторпиридин-2-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (0,440 г, 1,63 ммоль, 44%) в виде белого твердого вещества. MS: 271,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение J: Синтез 3-(3-((5,6-дифторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



[0335] (5,6-Дифторпиридин-3-ил)бороновую кислоту (1,06 г, 6,65 ммоль) и ди-*трет*-бутил-[3-(3-(хлорметил)-1,2-оксазол-5-ил)пиридин-2-ил]имидодикарбонат (промежуточное соединение А, 3,00 г, 7,32 ммоль) смешивали с DME (25 мл) в герметизируемой пробирке. Добавляли 2М раствор карбоната натрия в воде (8,32 мл, 16,64 ммоль), а затем тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,54 г, 0,47 ммоль). Герметизируемую пробирку продували аргоном и герметизировали. Смесь перемешивали в течение 3 ч при 90°C. Охлажденную реакционную смесь вливали в этилацетат (500 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат) с получением ди-Вос-защищенного промежуточного продукта сочетания, к которому добавляли муравьиную кислоту (8 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 13 ч при 21-25°C для снятия ди-Вос-защиты. Добавляли толуол (100 мл) и ацетонитрил (50 мл), и удаляли все летучие вещества в условиях пониженного давления. Данную процедуру добавления/упаривания повторяли трижды для удаления муравьиной кислоты. Добавляли этилацетат, и проводили осаждение продукта добавлением некоторого количества гексана. Продукт отфильтровывали и сушили в условиях вакуума с получением 3-(3-((5,6-дифторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (0,894 г, 3,10 ммоль, общий выход 47%) в виде белого твердого вещества. 500 МГц ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,12 – 8,01 (м, 3H), 7,86 (дд, *J* = 7,6, 1,9 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,70 (дд, *J* = 7,7, 4,7 Гц, 1H), 6,28 (с, 2H), 4,15 (с, 2H). MS: 289,4 [M+H]⁺.

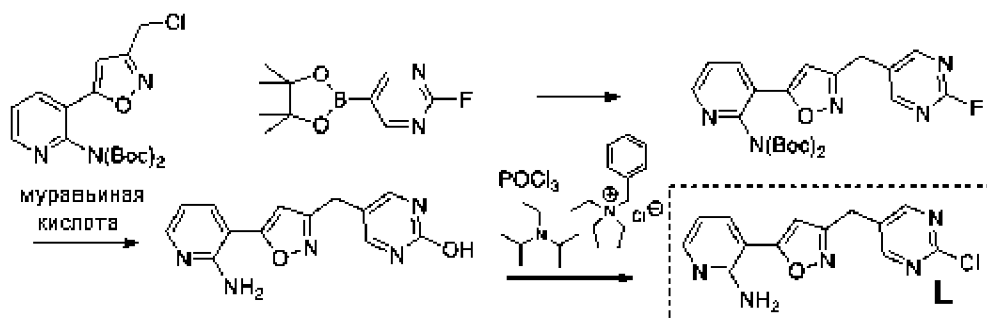
Промежуточное соединение К: Синтез 4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)-2-фторфенола



[0336] 2-(3-Фтор-4-((4-метоксибензил)окси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (6,29 г, 17,57 ммоль) и ди-*трет*-бутил-[3-(3-(хлорметил)-1,2-оксазол-5-ил)пиридин-2-ил]имидодикарбонат (промежуточное соединение А, 6,00 г, 14,64 ммоль) смешивали с DME (60 мл) в герметизируемой пробирке. Добавляли 2М раствор карбоната натрия в воде (18,30 мл, 36,60 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (1,18 г, 1,03 ммоль), герметизируемую пробирку продували аргоном и герметизировали. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Охлажденную реакционную смесь вливали в

перемешиваемую смесь воды (300 мл) и теплого этилацетата (500 мл). Слои разделяли, и дополнительно экстрагировали водную фазу этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат) с получением ди-Вос-защищенного промежуточного продукта сочетания, который растворяли в диоксане (90 мл). К полученному раствору добавляли конц. HCl (12M; 6,27 мл, 75 ммоль). Смесь перемешивали при 55°C в течение 2,5 ч, а затем вливали в перемешанную смесь раствора гидроксида натрия (2,82 г, 70,6 ммоль) в воде (200 мл) и EtOAc (300 мл). Слои разделяли, и экстрагировали водную фазу EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Перед полным высыханием, продукт начинал осаждаться. В этот момент, добавляли эфир (100 мл), и собирали продукт путем фильтрования с получением 4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)-2-фторфенола (2,18 г, 7,64 ммоль, общий выход 52%) в виде белого порошка. 500 МГц ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 9,72 (с, 1H), 8,09 (дд, J = 4,8, 1,8 Гц, 1H), 7,87 (дд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,11 (дд, J = 12,2, 2,0 Гц, 1H), 6,96 – 6,85 (м, 2H), 6,79 (с, 1H), 6,69 (дд, J = 7,7, 4,8 Гц, 1H), 6,26 (с, 2H), 3,92 (с, 2H). MS: 286,4 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение L: Синтез 3-(3-((2-хлорпиримидин-5-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



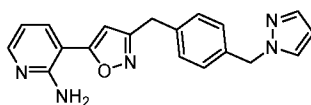
[0337] 2-Фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (1,00 г, 4,44 ммоль) и ди-*трет*-бутил-[3-(3-(хлорметил)-1,2-оксазол-5-ил)пиридин-2-ил]имидодикарбонат (промежуточное соединение А, 2,00 г, 4,88 ммоль) смешивали с DME (15 мл) в герметизируемой пробирке. Добавляли 2М раствор карбоната натрия в воде (5,55 мл, 11,09 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0,36 г, 0,31 ммоль), герметизируемую пробирку продували аргоном и герметизировали. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 95°C. Охлажденную реакционную смесь вливали в этилацетат (500 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат) с получением ди-Вос-защищенного промежуточного продукта сочетания, к которому

добавляли муравьиную кислоту (8 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 13 ч при 21-25°C для снятия ди-Вос-защиты. В ходе этой стадии, фторпиридин также полностью гидролизовался. Добавляли толуол (100 мл) и ацетонитрил (50 мл), и удаляли все летучие вещества в условиях пониженного давления. Данную процедуру добавления/упаривания повторяли трижды для полного удаления муравьиной кислоты с получением твердого остатка (5-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)-пиримидин-2-ола (570 мг, 2,12 ммоль). Остаток суспендировали в ацетонитриле (2 мл). Добавляли N-бензил-N,N-диэтилэтанаминия хлорид (237 мг, 1,04 ммоль) и фосфорилхлорид (0,58 мл, 6,24 ммоль), а затем добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,71 мл, 4,16 ммоль). Смесь нагревали в герметизированной пробирке при 90°C в течение 20 ч, а затем медленно добавляли к перемешанному раствору NaHCO₃ в воде. Добавляли некоторое количество льда для поддержания температуры около 30°C. После завершения гашения, смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта, (3-(3-((2-хлорпиримидин-5-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (180 мг, 0,63 ммоль, общий выход 13%)), в виде твердого вещества, которое использовали непосредственно в последующих экспериментах без дополнительной очистки. 500 МГц ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,80 (с, 2H), 8,10 (дд, J = 4,8, 1,9 Гц, 1H), 7,86 (дд, J = 7,7, 1,9 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,71 (дд, J = 7,7, 4,8 Гц, 1H), 6,28 (с, 2H), 4,15 (с, 2H). MS: 287,9 [M+H]⁺.

ПРИМЕРЫ

[0338] Следует понимать, что примеры и варианты осуществления, описанные в настоящем документе, представлены лишь с иллюстративными целями, и что с их учетом специалистами в данной области техники могут быть предложены различные модификации и изменения, которые должны быть включены в настоящий документ в соответствии с духом и содержанием настоящей заявки и объемом прилагаемой формулы изобретения. Все процитированные в настоящем документе публикации, патенты и патентные заявки включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте во всех отношениях.

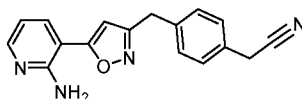
[0339] **Пример 1:** Синтез 3-(3-(4-((1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



[0340] Раствор 1H-пиразола (91 мг, 1,33 ммоль) в NMP (0,5 мл) добавляли к суспензии гидрида натрия (60 масс.% в минеральном масле, 40 мг, 1,00 ммоль) в NMP (1 мл). После перемешивания в течение 20 мин при 21-25°C, добавляли раствор 3-(3-(4-

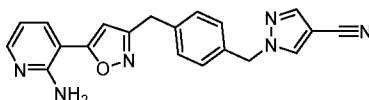
(хлорметил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение В, 100 мг, 0,33 ммоль) в NMP (1 мл), и перемешивали смесь в течение 4 мин при 60°C. Охлажденную реакционную смесь сразу очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат). Содержащие продукт фракции концентрировали в условиях пониженного давления и дополнительно очищали методом HPLC с получением 3-(3-(4-((1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (75 мг, 0,23 ммоль, 68%) в виде белого твердого вещества. 400 МГц ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 8,12 (дд, J = 4,9, 1,8 Гц, 1H), 7,68 (дд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 2,3, 0,7 Гц, 1H), 7,29 – 7,21 (м, 2H), 7,21 – 7,13 (м, 2H), 6,69 (дд, J = 7,7, 4,9 Гц, 1H), 6,31 – 6,20 (м, 2H), 5,42 (с, 2H), 5,30 (с, 2H), 4,03 (с, 2H). MS: 332,2 [M+H]⁺.

[0341] Пример 2: Синтез 2-(4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)фенил)ацетонитрила



[0342] Цианид калия (209 мг, 3,20 ммоль) добавляли к PEG400 (1,5 мл) и осторожно измельчали до тонкодисперсной суспензии стеклянной палочки. Добавляли 3-(3-(4-(хлорметил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение В, 120 мг, 0,40 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин при 80°C. К охлажденной реакционной смеси добавляли воду (50 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат) с получением 2-(4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)фенил)ацетонитрила (102 мг, 0,35 ммоль, 88%) в виде белого твердого вещества. 400 МГц ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 8,09 (дд, J = 4,9, 1,8 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,26 (м, 4H), 6,66 (дд, J = 7,7, 4,9 Гц, 1H), 6,20 (с, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,01 (с, 2H), 3,69 (с, 2H). MS: 291,2 [M+H]⁺.

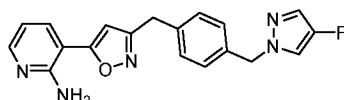
[0343] Пример 3: Синтез 1-(4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)бензил)-1H-пиразол-4-карбонитрила



[0344] 3-(3-(4-(Хлорметил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение В, 80 мг, 0,27 ммоль) и 1H-пиразол-4-карбонитрил (99 мг, 1,07 ммоль) растворяли в NMP (1 мл). Добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 0,80 мл, 0,80 ммоль), и перемешивали смесь в течение 5 мин при 60°C. Охлажденную реакционную смесь сразу очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат).

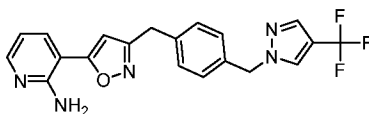
Содержащую продукт фракцию концентрировали в условиях пониженного давления и дополнительно очищали методом HPLC с получением 1-(4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)бензил)-1H-пиразол-4-карбонитрила (66 мг, 0,19 ммоль, 69%) в виде белого твердого вещества. 400 МГц ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 8,13 (дд, $J = 5,0, 1,8$ Гц, 1H), 7,79 (дд, $J = 18,1, 0,7$ Гц, 2H), 7,69 (дд, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,35 – 7,25 (м, 2H), 7,27 – 7,17 (м, 2H), 6,70 (дд, $J = 7,7, 4,8$ Гц, 1H), 6,25 (с, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,30 (с, 2H), 4,05 (с, 2H). MS: 357,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0345] Пример 4: Синтез 3-(3-(4-((4-фтор-1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



[0346] 3-(3-(4-(Хлорметил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение В, 80 мг, 0,27 ммоль) и 4-фтор-1H-пиразол (92 мг, 1,07 ммоль) растворяли в NMP (1 мл). Добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 0,80 мл, 0,80 ммоль), и смесь перемешивали в течение 5 мин при 60°C. Охлажденную реакционную смесь сразу очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат). Содержащую продукт фракцию концентрировали в условиях пониженного давления и дополнительно очищали методом HPLC с получением 3-(3-(4-((4-фтор-1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (75 мг, 0,22 ммоль, 80%) в виде белого твердого вещества. 400 МГц ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 8,14 (с, 1H), 7,69 (дд, $J = 7,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,35 (дд, $J = 4,3, 0,8$ Гц, 1H), 7,31 – 7,13 (м, 5H), 6,70 (дд, $J = 7,7, 4,7$ Гц, 1H), 6,24 (с, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,18 (с, 2H), 4,04 (с, 2H). MS: 350,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

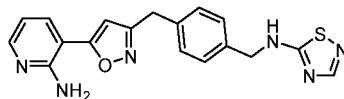
[0347] Пример 5: Синтез 3-(3-(4-((4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



[0348] 3-(3-(4-(Хлорметил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение В, 80 мг, 0,27 ммоль) и 4-(трифторметил)-1H-пиразол (145 мг, 1,07 ммоль) растворяли в NMP (1 мл). Добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 0,80 мл, 0,80 ммоль), и перемешивали смесь в течение 5 мин при 60°C. Охлажденную реакционную смесь сразу очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат). Содержащую продукт фракцию концентрировали в условиях пониженного давления и дополнительно очищали методом HPLC с получением 3-(3-(4-((4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (75 мг, 0,19 ммоль, 70%) в

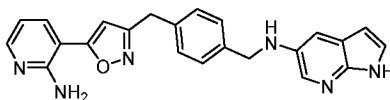
виде белого твердого вещества. 400 МГц ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 8,14 (д, $J = 3,7$ Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,69 (дд, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,30 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,22 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 6,70 (дд, $J = 7,7, 4,9$ Гц, 1H), 6,25 (с, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,29 (с, 2H), 4,05 (с, 2H). MS: 400,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0349] Пример 6: Синтез N-(4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)бензил)-1,2,4-тиадиазол-5-амин



[0350] 3-(3-(4-(Хлорметил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение В, 0,10 г, 0,33 ммоль) и 1,2,4-тиадиазол-5-амин (0,17 г, 1,7 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране. Добавляли диизопропилэтиламин (0,14 мл, 0,80 ммоль), и перемешивали гомогенный раствор янтарного цвета при комнатной температуре. Спустя 3 часа, дополнительно добавляли 2 эквивалента 1,2,4-тиадиазол-5-амин (0,070 г, 0,66 ммоль) и 1,2 эквивалента диизопропилэтиламина (0,070 мл, 0,40 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 72 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и трижды экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии Biotage (12 г C18 SNAP, 5-95% ацетонитрил в воде с 0,1% муравьиной кислоты). Целевую фракцию лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (2,0 мг, 0,0051 ммоль, 2%). MS: 365,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

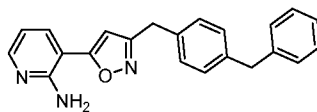
[0351] Пример 7: Синтез N-(4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)бензил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-амин



[0352] 3-(3-(4-(Хлорметил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение В, 0,10 г, 0,33 ммоль) и 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-амин (0,22 г, 1,7 ммоль), растворяли в тетрагидрофуране. Добавляли диизопропилэтиламин (0,14 мл, 0,80 ммоль), гетерогенную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, а затем нагревали при 60°C в течение 72 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и трижды экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии Biotage (12 г C18 SNAP, 5-95% ацетонитрил в воде с 0,1% муравьиной кислоты). Целевую фракцию

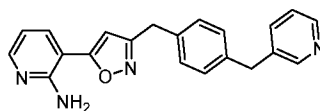
лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (20 мг, 0,051 ммоль, 15%). MS: 397,3 $[M+H]^+$.

[0353] Пример 8: Синтез 3-(3-(4-бензилбензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



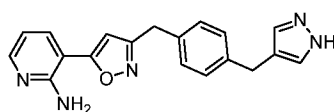
[0354] Фенилбороновую кислоту (61 мг, 0,50 ммоль) и 3-(3-(4-(хлорметил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение В, 100 мг, 0,33 ммоль) смешивали в DME (4 мл) в герметизируемой пробирке. Добавляли 2М раствор карбоната натрия в воде (0,45 мл, 0,90 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (27 мг, 0,023 ммоль), герметизируемую пробирку продували аргоном и герметизировали. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Охлажденную реакционную смесь вливали в этилацетат и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат) с получением 3-(3-(4-бензилбензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (84 мг, 0,25 ммоль, 74%) в виде белого твердого вещества. 400 МГц 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,16 – 8,10 (м, 1H), 7,69 (дд, $J = 7,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,33 – 7,12 (м, 9H), 6,69 (дд, $J = 7,7, 4,8$ Гц, 1H), 6,24 (с, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,01 (с, 2H), 3,96 (с, 2H). MS: 342,2 $[M+H]^+$.

[0355] Пример 9: Синтез 3-(3-(4-(пиридин-3-илметил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



[0356] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в Примере 8, с использованием пиридин-3-илбороновой кислоты (61,5 мг, 0,50 ммоль) с получением 3-(3-(4-(пиридин-3-илметил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (64 мг, 0,19 ммоль, 56%) в виде белого твердого вещества. 400 МГц 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,52 (с, 2H), 8,06 (д, $J = 4,1$ Гц, 1H), 7,73 (дд, $J = 7,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,30 – 7,24 (м, 1H), 7,22 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,14 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 6,70 (дд, $J = 7,7, 4,9$ Гц, 1H), 6,26 (с, 1H), 5,94 (с, 2H), 4,03 (с, 2H), 3,97 (с, 2H). MS: 343,2 $[M+H]^+$.

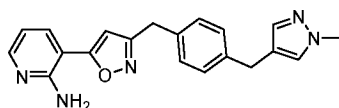
[0357] Пример 10: Синтез 3-(3-(4-((1H-пиразол-4-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



[0358] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в Примере 8, с использованием (1H-пиразол-4-ил)бороновой кислоты (56,0 мг, 0,50 ммоль)

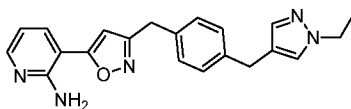
и нагревания в течение 14 ч при 90°C с получением 3-(3-(4-((1H-пиразол-4-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (40 мг, 0,12 ммоль, 36%) в виде белого твердого вещества. MS: 332,3 [M+H]⁺.

[0359] Пример 11: Синтез 3-(3-(4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



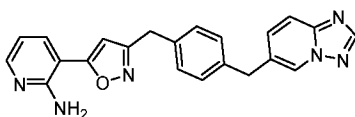
[0360] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в Примере 8, с использованием (1-метил-1H-пиразол-4-ил)бороновой кислоты (63,0 мг, 0,50 ммоль) с получением 3-(3-(4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (60 мг, 0,17 ммоль, 52%) в виде белого твердого вещества. MS: 346,2 [M+H]⁺.

[0361] Пример 12: Синтез 3-(3-(4-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



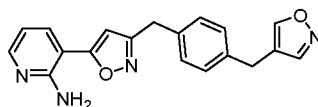
[0362] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в Примере 8, с использованием (1-этил-1H-пиразол-4-ил)бороновой кислоты (70,0 мг, 0,50 ммоль) с получением 3-(3-(4-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (76 мг, 0,21 ммоль, 63%) в виде белого твердого вещества. MS: 360,3 [M+H]⁺.

[0363] Пример 13: Синтез 3-(3-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-илметил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



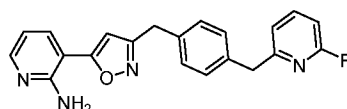
[0364] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в Примере 8, с использованием 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (180 мг, 0,73 ммоль) с получением 3-(3-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-илметил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (85 мг, 0,22 ммоль, 61%) в виде белого твердого вещества. MS: 383,3 [M+H]⁺.

[0365] Пример 14: Синтез 3-(3-(4-(изоксазол-4-илметил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



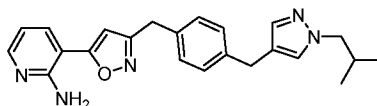
[0366] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в Примере 8, с использованием изоксазол-4-илбороновой кислоты (56,5 мг, 0,50 ммоль) с получением 3-(3-(4-(изоксазол-4-илметил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (76 мг, 0,23 ммоль, 69%) в виде белого твердого вещества. MS: 333,2 $[M+H]^+$.

[0367] **Пример 15:** Синтез 3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



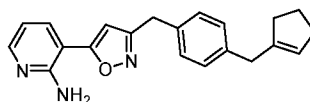
[0368] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в Примере 8, с использованием (6-фторпиридин-2-ил)бороновой кислоты (70,5 мг, 0,50 ммоль) с получением 3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (82 мг, 0,23 ммоль, 68%) в виде белого твердого вещества. 500 МГц 1H -ЯМР ($DMSO-d_6$) δ 8,08 (дд, $J = 4,8, 1,8$ Гц, 1H), 7,93 – 7,83 (м, 2H), 7,29 – 7,20 (м, 5H), 6,97 (дд, $J = 8,1, 2,6$ Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,69 (дд, $J = 7,7, 4,8$ Гц, 1H), 6,24 (с, 2H), 4,01 (с, 2H), 3,99 (с, 2H). MS: 361,4 $[M+H]^+$.

[0369] **Пример 16:** Синтез 3-(3-(4-((1-изобутил-1H-пиразол-4-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



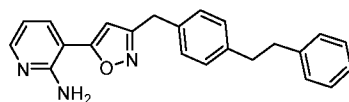
[0370] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в Примере 8, с использованием (1-изобутил-1H-пиразол-4-ил)бороновой кислоты (95,0 мг, 0,57 ммоль) с получением 3-(3-(4-((1-изобутил-1H-пиразол-4-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (72 мг, 0,19 ммоль, 56%) в виде белого твердого вещества. MS: 388,3 $[M+H]^+$.

[0371] **Пример 17:** Синтез 3-(3-(4-(циклопент-1-ен-1-илметил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



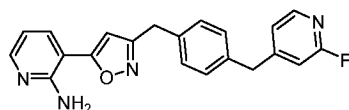
[0372] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в Примере 8, с использованием циклопент-1-ен-1-илбороновой кислоты (63,5 мг, 0,57 ммоль) с получением 3-(3-(4-(циклопент-1-ен-1-илметил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (72 мг, 0,22 ммоль, 65%) в виде белого твердого вещества. MS: 332,2 $[M+H]^+$.

[0373] **Пример 18:** Синтез 3-(3-(4-фенэтилбензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



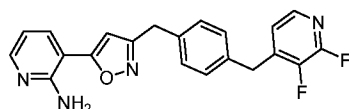
[0374] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в Примере 8, с использованием 2-бензил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (124 мг, 0,57 ммоль) с получением 3-(3-(4-фенэтилбензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (41 мг, 0,12 ммоль, 35%) в виде белого твердого вещества. MS: 356,2 [M+H]⁺.

[0375] **Пример 19:** Синтез 3-(3-(4-((2-фторпиридин-4-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



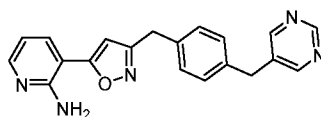
[0376] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в Примере 8, с использованием (2-фторпиридин-4-ил)бороновой кислоты (70,5 мг, 0,50 ммоль) с получением 3-(3-(4-((2-фторпиридин-4-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (86 мг, 0,24 ммоль, 72%) в виде белого твердого вещества. MS: 346,2 [M+H]⁺.

[0377] **Пример 20:** Синтез 3-(3-(4-((2,3-дифторпиридин-4-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



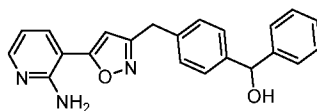
[0378] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в Примере 8, с использованием (2,3-дифторпиридин-4-ил)бороновой кислоты (106 мг, 0,67 ммоль) с получением 3-(3-(4-((2,3-дифторпиридин-4-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (85 мг, 0,23 ммоль, 67%) в виде белого твердого вещества. MS: 379,2 [M+H]⁺.

[0379] **Пример 21:** Синтез 3-(3-(4-(пиримидин-5-илметил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



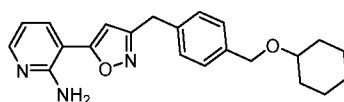
[0380] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в Примере 8, с использованием пиримидин-5-илбороновой кислоты (83,0 мг, 0,67 ммоль) с получением 3-(3-(4-(пиримидин-5-илметил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (78 мг, 0,23 ммоль, 68%) в виде белого твердого вещества. MS: 344,3 [M+H]⁺.

[0381] **Пример 22:** Синтез (4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)фенил)(фенил)метанола



[0382] Ди-*трет*-бутил-[3-(3-(хлорметил)-1,2-оксазол-5-ил)пиридин-2-ил]имидодикарбонат (промежуточное соединение А, 200 мг, 0,49 ммоль) и (4-(гидрокси(фенил)метил)фенил)бороновую кислоту (122 мг, 0,54 ммоль) смешивали в DME (4 мл) в герметизируемой пробирке. Добавляли 2М раствор карбоната натрия в воде (0,56 мл, 1,12 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (45 мг, 0,039 ммоль), герметизируемую пробирку продували аргоном и герметизировали. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 100°C. Охлажденную реакционную смесь вливали в этилацетат, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат) с получением ди-Вос-защищенного продукта сочетания в виде желтого масла, к которому добавляли муравьиную кислоту (4 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 21-25°C для снятия ди-Вос-защиты. К этой смеси добавляли диоксан (10 мл), лед и 5М раствор NaOH в воде приблизительно до pH 10-12 в полученной смеси. Смесь перемешивали в течение 30 мин при 21-25°C для завершения гидролиза сложного эфира муравьиной кислоты на гидроксильной группе, который формировался в процессе снятия ди-Вос-защиты. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат) с получением (4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)фенил)(фенил)метанола (75 мг, 0,21 ммоль, 43%) в виде белого твердого вещества. MS: 358,2 [M+H]⁺.

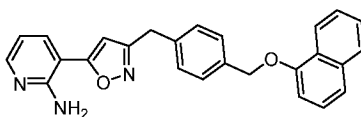
[0383] **Пример 23:** Синтез 3-(3-(4-((циклогексилокси)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амина



[0384] В сосуде для микроволновой обработки объединяли ди-*трет*-бутил-[3-(3-(хлорметил)-1,2-оксазол-5-ил)пиридин-2-ил]имидодикарбонат (промежуточное соединение А, 0,20 г, 0,48 ммоль), (4-((циклогексилокси)метил)фенил)бороновую кислоту (0,17 г, 0,73 ммоль), карбонат цезия (0,48 г, 1,5 ммоль), йодид меди (I) (0,0047 г, 0,024 ммоль), комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) и дихлорметана (0,020 г, 0,024 ммоль) и 1,2-диметоксиэтан (3 мл). Сосуд герметизировали и

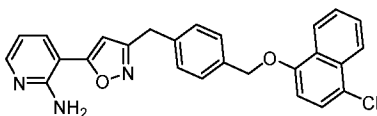
нагревали при 90°C в течение 40 мин в условиях обработки микроволновым излучением. Смесь фильтровали через Celite с этилацетатом. Растворители упаривали в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом флэш-хроматографии Biotage (50 г SNAP, 2-75% ацетон/гексан). Подобные фракции объединяли и упаривали с получением целевого ди-Вос-защищенного промежуточного соединения. Это вещество растворяли в дихлорметане (10 мл) и обрабатывали 4М хлороводородом в диоксане (3 мл). После перемешивания в течение 16 часов при комнатной температуре, смесь разбавляли водой и подщелачивали до pH 13 добавлением 5М водного раствора гидроксида натрия. Слои разделяли, и еще дважды экстрагировали водную фазу дихлорметаном. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии Biotage (12 г C18 SNAP, 5-95% ацетонитрил/вода с 0,1% муравьиной кислоты). Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,055 г, 0,15 ммоль, 31%). MS: 364,5 [M+H]⁺.

[0385] Пример 24: Синтез 3-(3-(4-((нафталин-1-илокси)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



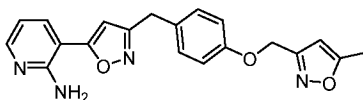
[0386] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в Примере 23, с использованием (4-((нафталин-1-илокси)метил)фенил)бороновой кислоты (0,20 г, 0,73 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,056 г, 0,14 ммоль, 29%). MS: 408,5 [M+H]⁺.

[0387] Пример 25: Синтез 3-(3-(4-(((4-хлорнафталин-1-ил)окси)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



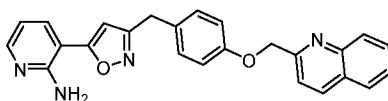
[0388] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в Примере 23, с использованием (4-(((4-хлорнафталин-1-ил)окси)метил)фенил)бороновой кислоты (0,23 г, 0,73 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,063 г, 0,14 ммоль, 29%). MS: 442,4 [M+H]⁺.

[0389] Пример 26: Синтез 3-(3-(4-(((5-метилизоксазол-3-ил)метокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



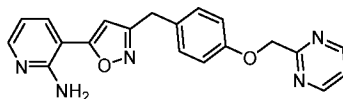
[0390] 4-((5-(2-Аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)фенол (промежуточное соединение **C**, 80 мг, 0,30 ммоль) растворяли в DMF (1 мл), и по каплям добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 0,33 мл, 0,33 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 мин, и добавляли раствор 3-(бромметил)-5-метилизоксазол (63,2 мг, 0,36 ммоль) в DMF (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин и сразу очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат). Содержащую продукт фракцию концентрировали в условиях пониженного давления и дополнительно очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии (C18, ацетонитрил/вода) с получением 3-(3-(4-((1Н-пиразол-1-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (71 мг, 0,20 ммоль, 66%) в виде белого твердого вещества. 400 МГц ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 8,13 (с, 1H), 7,70 (дд, *J* = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,24 – 7,16 (м, 2H), 6,98 – 6,89 (м, 2H), 6,70 (дд, *J* = 7,7, 4,8 Гц, 1H), 6,23 (с, 1H), 6,10 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,09 (с, 2H), 3,99 (с, 2H), 2,42 (д, *J* = 0,9 Гц, 3H). MS: 363,3 [M+H]⁺.

[0391] Пример 27: Синтез 3-(3-(4-(хинолин-2-илметокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



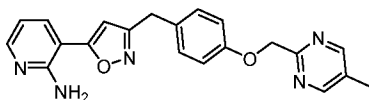
[0392] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в Примере 26, с использованием 2-(хлорметил)хинолина гидрохлорида (83 мг, 0,39 ммоль) и 2-метилпропан-2-олята калия (1М в THF, 0,72 мл, 0,72 ммоль) с получением 3-(3-(4-(хинолин-2-илметокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (80 мг, 0,20 ммоль, 66%) в виде белого твердого вещества. MS: 409,3 [M+H]⁺.

[0393] Пример 28: Синтез 3-(3-(4-(пиримидин-2-илметокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



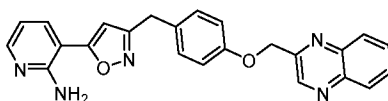
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в Примере 26, с использованием 2-(хлорметил)пиримидина гидрохлорида (69 мг, 0,42 ммоль) и 2-метилпропан-2-олята калия (1М в THF, 0,75 мл, 0,75 ммоль) с получением 3-(3-(4-(пиримидин-2-илметокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (56 мг, 0,16 ммоль, 52%) в виде белого твердого вещества. MS: 360,3 [M+H]⁺.

[0394] Пример 29: Синтез 3-(3-(4-((5-метилпиримидин-2-ил)метокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



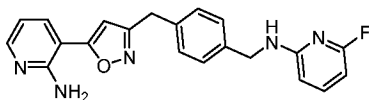
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в Примере 26, с использованием 2-(хлорметил)-5-метилпиримидина гидрохлорида (75 мг, 0,42 ммоль) и 2-метилпропан-2-олята калия (1М в THF, 0,75 мл, 0,75 ммоль) с получением 3-(3-(4-((5-метилпиримидин-2-ил)метокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амина (79 мг, 0,21 ммоль, 71%) в виде белого твердого вещества. MS: 374,3 [M+H]⁺.

[0395] Пример 30: Синтез 3-(3-(4-(хиноксалин-2-илметокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амина



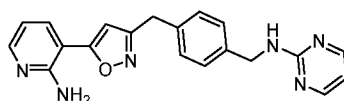
[0396] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в Примере 26, с использованием 4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)фенола (промежуточное соединение C, 90 мг, 0,34 ммоль), 2-(бромметил)хиноксалина (90 мг, 0,40 ммоль) и 2-метилпропан-2-олята калия (1М в THF, 0,34 мл, 0,34 ммоль) с получением 3-(3-(4-(хиноксалин-2-илметокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амина (73 мг, 0,18 ммоль, 53%) в виде белого твердого вещества. MS: 410,3 [M+H]⁺.

[0397] Пример 31: Синтез N-(4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)бензил)-6-фторпиридин-2-амина



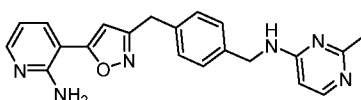
[0398] 3-(3-(4-(Аминометил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амина диформиат (промежуточное соединение D, 80 мг, 0,22 ммоль) растворяли в DMSO (0,5 мл). Добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (83 мг, 0,65 ммоль) и 2,6-дифторпиридин (148 мг, 1,29 ммоль), и перемешивали смесь в течение 2 ч при 120°C. Смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат) с получением N-(4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)бензил)-6-фторпиридин-2-амина (47 мг, 0,13 ммоль, 58%) в виде белого твердого вещества. 500 МГц ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,08 (дд, J = 4,8, 1,8 Гц, 1H), 7,86 (дд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,52 – 7,40 (м, 2H), 7,28 (с, 4H), 6,79 (с, 1H), 6,69 (дд, J = 7,7, 4,8 Гц, 1H), 6,35 (дд, J = 8,0, 2,5 Гц, 1H), 6,25 (с, 2H), 6,08 (дд, J = 7,6, 2,2 Гц, 1H), 4,38 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,00 (с, 2H). MS: 376,3 [M+H]⁺.

[0399] Пример 32: Синтез N-(4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)бензил)пиримидин-2-амин



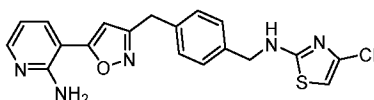
[0400] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в Примере 31, с использованием 2-хлорпиримидина (148 мг, 1,29 ммоль) с получением N-(4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)бензил)пиримидин-2-амин (45 мг, 0,17 ммоль, 58%) в виде белого твердого вещества. MS: 359,2 [M+H]⁺.

[0401] Пример 33: Синтез N-(4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)бензил)-2-метилпиримидин-4-амин



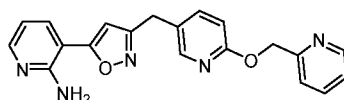
[0402] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в Примере 31, с использованием 4-хлор-2-метилпиримидина (166 мг, 1,29 ммоль) с получением N-(4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)бензил)-2-метилпиримидин-4-амин (41 мг, 0,11 ммоль, 51%) в виде слегка желтого масла. MS: 373,2 [M+H]⁺.

[0403] Пример 34: Синтез N-(4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)бензил)-4-хлортиазол-2-амин



[0404] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в Примере 31, с использованием 2,4-дихлортиазола (265 мг, 1,72 ммоль) с получением N-(4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)бензил)-4-хлортиазол-2-амин (15 мг, 0,04 ммоль, 18%) в виде белого твердого вещества. MS: 398,1 [M+H]⁺.

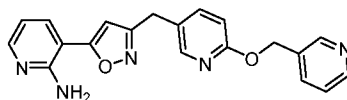
[0405] Пример 35: Синтез 3-(3-((6-(пиридин-2-илметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



[0406] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 50 мг, 0,19 ммоль) и пиридин-2-илметанола (121 мг, 1,11 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 1,85 мл, 1,85 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь разбавляли водой со льдом (15 мл) и корректировали до pH 8 с использованием разбавленной HCl. Смесь экстрагировали

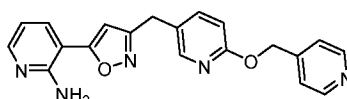
этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат) с получением 3-(3-((6-(пиридин-2-илметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (38 мг, 0,11 ммоль, 57%) в виде белого твердого вещества. MS: 360,3 [M+H]⁺.

[0407] Пример 36: Синтез 3-(3-((6-(пиридин-3-илметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



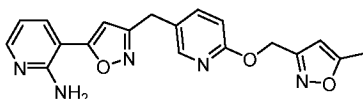
[0408] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 60 мг, 0,22 ммоль) и пиридин-3-илметанола (242 мг, 2,22 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 2,22 мл, 2,22 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-((6-(пиридин-3-илметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (19 мг, 0,052 ммоль, 23%) в виде белого твердого вещества. MS: 360,2 [M+H]⁺.

[0409] Пример 37: Синтез 3-(3-((6-(пиридин-4-илметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



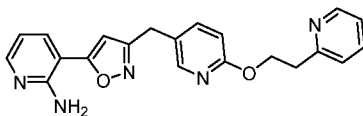
[0410] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 60 мг, 0,22 ммоль) и пиридин-3-илметанола (242 мг, 2,22 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 2,22 мл, 2,22 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-((6-(пиридин-4-илметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (31 мг, 0,086 ммоль, 39%) в виде белого твердого вещества. MS: 360,2 [M+H]⁺.

[0411] Пример 38: Синтез 3-(3-((6-((5-метилизоксазол-3-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



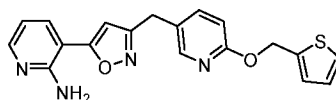
[0412] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 60 мг, 0,22 ммоль) и 5-метилизоксазол-3-ил)метанола (251 мг, 2,22 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 2,22 мл, 2,22 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-((6-((5-метилизоксазол-3-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (62 мг, 0,171 ммоль, 77%) в виде белого твердого вещества. MS: 364,1 [M+H]⁺.

[0413] Пример 39: Синтез 3-(3-((6-(2-(пиридин-2-ил)этокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



[0414] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 60 мг, 0,22 ммоль) и 2-(пиридин-2-ил)этан-1-ола (273 мг, 2,22 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 2,22 мл, 2,22 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-((6-(2-(пиридин-2-ил)этокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (6,4 мг, 0,017 ммоль, 7,7%) в виде белого твердого вещества. MS: 374,1 [M+H]⁺.

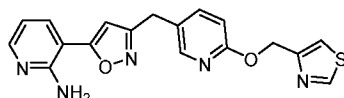
[0415] Пример 40: Синтез 3-(3-((6-(тиофен-2-илметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



[0416] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 50 мг, 0,19 ммоль) и тиофен-2-илметанола (211 мг,

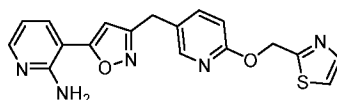
1,85 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 1,85 мл, 1,85 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-((6-(тиофен-2-илметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (25 мг, 0,069 ммоль, 37%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS: 365,1 [M+H]⁺.

[0417] Пример 41: Синтез 3-(3-((6-(тиазол-4-илметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



[0418] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпирдин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 50 мг, 0,19 ммоль) и тиазол-4-илметанола (213 мг, 1,85 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 1,85 мл, 1,85 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-((6-(тиазол-4-илметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (35 мг, 0,097 ммоль, 52%) в виде белого твердого вещества. MS: 366,1 [M+H]⁺.

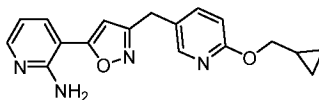
[0419] Пример 42: Синтез 3-(3-((6-(тиазол-2-илметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



[0420] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпирдин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 50 мг, 0,19 ммоль) и тиазол-2-илметанола (213 мг, 1,85 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 1,85 мл, 1,85 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-((6-(тиазол-2-илметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

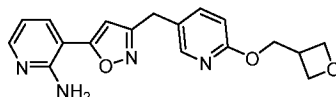
ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (36 мг, 0,097 ммоль, 53%) в виде белого твердого вещества. MS: 366,1 [M+H]⁺.

[0421] Пример 43: Синтез 3-(3-((6-(циклопропилметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



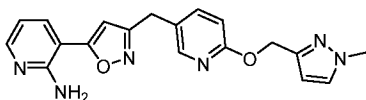
[0422] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 50 мг, 0,19 ммоль) и циклопропилметанола (133 мг, 1,85 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 1,85 мл, 1,85 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-((6-(циклопропилметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (38 мг, 0,097 ммоль, 64%) в виде белого твердого вещества. 500 МГц ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,12 (дд, J = 2,5, 0,8 Гц, 1H), 8,09 (дд, J = 4,8, 1,8 Гц, 1H), 7,86 (дд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,64 (дд, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,78 (дд, J = 8,5, 0,7 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 7,7, 4,8 Гц, 1H), 6,26 (с, 2H), 4,06 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 1,27 – 1,18 (м, 1H), 0,58 – 0,48 (м, 2H), 0,35 – 0,24 (м, 2H). MS: 323,2 [M+H]⁺.

[0423] Пример 44: Синтез 3-(3-((6-(оксетан-3-илметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



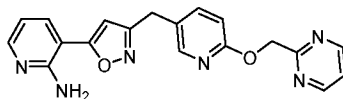
[0424] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 50 мг, 0,19 ммоль) и оксетан-3-илметанола (196 мг, 1,85 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 1,85 мл, 1,85 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-((6-(оксетан-3-илметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (11 мг, 0,031 ммоль, 14%) в виде белого твердого вещества. MS: 339,3 [M+H]⁺.

[0425] Пример 45: Синтез 3-(3-((6-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



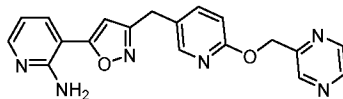
[0426] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 50 мг, 0,19 ммоль) и 1-метил-1Н-пиразол-3-ил-метанола (207 мг, 1,85 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 1,85 мл, 1,85 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-((6-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (10 мг, 0,028 ммоль, 15%) в виде белого твердого вещества. MS: 363,2 [M+H]⁺.

[0427] **Пример 46:** Синтез 3-(3-((6-(пиримидин-2-илметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



[0428] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 50 мг, 0,19 ммоль) и пиримидин-2-илметанола (204 мг, 1,85 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 1,85 мл, 1,85 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-((6-(пиримидин-2-илметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (21 мг, 0,058 ммоль, 31%) в виде белого твердого вещества. MS: 361,2 [M+H]⁺.

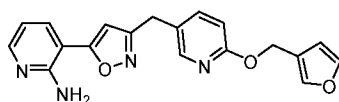
[0429] **Пример 47:** Синтез 3-(3-((6-(пиазин-2-илметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



[0430] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 50 мг, 0,19 ммоль) и пиазин-2-илметанола (204 мг, 1,85 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 1,85 мл, 1,85 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной

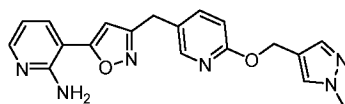
хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-((6-(пиразин-2-илметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (20 мг, 0,055 ммоль, 30%) в виде белого твердого вещества. MS: 361,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0431] Пример 48: Синтез 3-(3-((6-(фуран-3-илметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



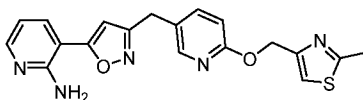
[0432] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 50 мг, 0,19 ммоль) и фуран-3-илметанола (181 мг, 1,85 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1M в THF, 1,85 мл, 1,85 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-((6-(фуран-3-илметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (8,0 мг, 0,023 ммоль, 12%) в виде белого твердого вещества. MS: 349,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0433] Пример 49: Синтез 3-(3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



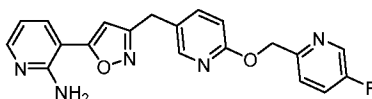
[0434] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 50 мг, 0,19 ммоль) и 1-метил-1H-пиразол-4-илметанола (207 мг, 1,85 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1M в THF, 1,85 мл, 1,85 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (8,5 мг, 0,023 ммоль, 13%) в виде белого твердого вещества. MS: 363,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0435] Пример 50: Синтез 3-(3-((6-((2-метилтиазол-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



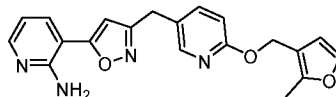
[0436] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 50 мг, 0,19 ммоль) и 2-метилтиазол-4-илметанола (213 мг, 1,85 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 1,85 мл, 1,85 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-((6-(2-метилтиазол-4-илметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (25 мг, 0,067 ммоль, 36%) в виде белого твердого вещества. MS: 380,1 [M+H]⁺.

[0437] **Пример 51:** Синтез 3-(3-((6-((5-фторпиридин-2-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



[0438] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 50 мг, 0,19 ммоль) и 5-фторпиридин-2-илметанола (212 мг, 1,67 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 1,85 мл, 1,85 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-((6-((5-фторпиридин-2-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (21 мг, 0,056 ммоль, 30%) в виде белого твердого вещества. MS: 378,0 [M+H]⁺.

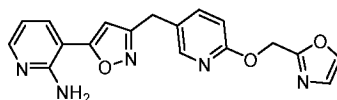
[0439] **Пример 52:** Синтез 3-(3-((6-((2-метилфуран-3-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



[0440] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 50 мг, 0,19 ммоль) и 2-метилфуран-3-илметанола (124 мг, 1,11 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 1,85 мл, 1,85 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом

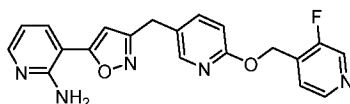
колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-((6-(2-метилфуран-3-илметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (15 мг, 0,040 ммоль, 22%) в виде белого твердого вещества. MS: 362,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0441] Пример 53: Синтез 3-(3-((6-(оксазол-2-илметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



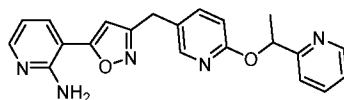
[0442] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 50 мг, 0,19 ммоль) и оксазол-2-илметанола (128 мг, 1,30 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1M в THF, 1,85 мл, 1,85 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-((6-(оксазол-2-илметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (25 мг, 0,072 ммоль, 39%) в виде белого твердого вещества. MS: 350,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0443] Пример 54: Синтез 3-(3-((6-((3-фторпиридин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



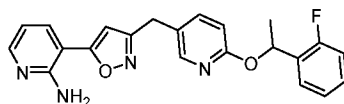
[0444] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 50 мг, 0,19 ммоль) и 3-фторпиридин-2-илметанола (235 мг, 1,85 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1M в THF, 1,85 мл, 1,85 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-((6-((3-фторпиридин-2-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (40 мг, 0,11 ммоль, 57%) в виде белого твердого вещества. MS: 378,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0445] Пример 55: Синтез 3-(3-((6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



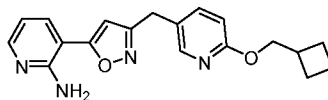
[0446] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 60 мг, 0,22 ммоль) и 1-(пиридин-2-ил)этан-1-ола (164 мг, 1,33 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 2,22 мл, 2,22 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-((6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (32 мг, 0,086 ммоль, 39%) в виде белого твердого вещества. MS: 374,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0447] **Пример 56:** Синтез 3-(3-((6-(1-(2-фторфенил)этокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



[0448] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 50 мг, 0,19 ммоль) и 1-(2-фторфенил)этан-1-ола (207 мг, 1,48 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 2,22 мл, 2,22 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-((6-(1-(2-фторфенил)этокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (30 мг, 0,078 ммоль, 42%) в виде белого твердого вещества. MS: 391,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

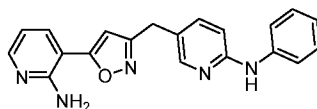
[0449] **Пример 57:** Синтез 3-(3-((6-(циклобутилметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



[0450] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 50 мг, 0,19 ммоль) и циклобутилметанола (159 мг, 1,85 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 1,85 мл, 1,85 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем,

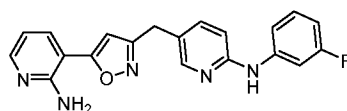
который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-((6-(циклобутилметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (30 мг, 0,089 ммоль, 48%) в виде белого твердого вещества. MS: 337,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0451] Пример 58: Синтез 5-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)-N-фенилпиридин-2-амин



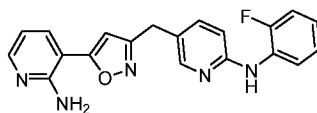
[0452] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 50 мг, 0,19 ммоль) и анилина (172 мг, 1,85 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1M в THF, 1,85 мл, 1,85 ммоль), и перемешивали смесь в течение 2 часов. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 5-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)-N-фенилпиридин-2-амин (4,8 мг, 0,014 ммоль, 7,6%) в виде оранжевого твердого вещества. MS: 344,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0453] Пример 59: Синтез 5-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)-N-(3-фторфенил)пиридин-2-амин



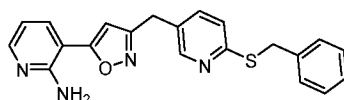
[0454] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 50 мг, 0,19 ммоль) и 3-фторанилина (206 мг, 1,85 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1M в THF, 1,85 мл, 1,85 ммоль), и перемешивали смесь в течение 2 часов. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 5-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)-N-(3-фторфенил)пиридин-2-амин (8,0 мг, 0,022 ммоль, 12%) в виде светло-оранжевого твердого вещества. MS: 362,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0455] Пример 60: Синтез 5-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)-N-(2-фторфенил)пиридин-2-амин



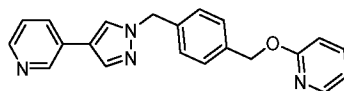
[0456] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 50 мг, 0,19 ммоль) и 2-фторанилина (206 мг, 1,85 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 1,85 мл, 1,85 ммоль), и перемешивали смесь в течение 2 часов. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 5-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)-N-(3-фторфенил)пиридин-2-амин (18 мг, 0,048 ммоль, 26%) в виде розового твердого вещества. 500 МГц ¹H-ЯМР (формат, DMSO-d₆) δ 9,07 (с, 1H), 8,20 (дд, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 8,13 (дд, J = 5,6, 1,7 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,03 (тд, J = 8,3, 1,7 Гц, 1H), 7,64 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,25 (ддд, J = 11,6, 8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,16 (тд, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,10 – 7,03 (м, 1H), 7,00 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,93 (дд, J = 7,6, 5,7 Гц, 1H), 4,00 (с, 2H) сигнал для -NH₂ не наблюдали. MS: 362,3 [M+H]⁺.

[0457] Пример 61: Синтез 3-(3-((6-(бензилтио)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

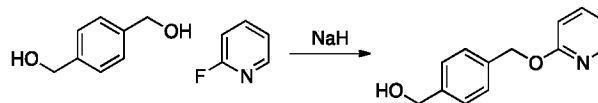


[0458] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 60 мг, 0,22 ммоль) и фенилметантиола (165 мг, 1,33 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 1,85 мл, 1,85 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-((6-(бензилтио)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (5,8 мг, 0,015 ммоль, 7%) в виде белого твердого вещества. MS: 375,2 [M+H]⁺.

[0459] Пример 62: Синтез 2-((4-((4-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)окси)пиридина

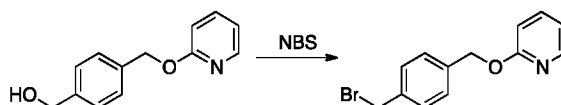


Стадия 1: (4-((пиридин-2-илокси)метил)фенил)метанол



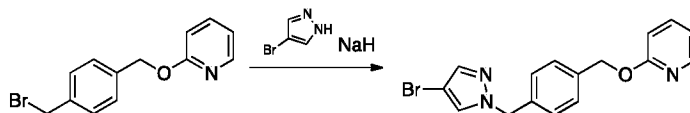
[0460] 1,4-Фенилендиметанол (7,50 г, 54,3 ммоль) и 2-фторпиридин (1,76 г, 18,09 ммоль) растворяли в DMF (40 мл), и при 0°C 10 порциями в течение 20 мин добавляли гидрид натрия (60 масс.% в минеральном масле, 2,171 г, 54,3 ммоль). Полученную смесь оставляли нагреваться до 21-25°C в течение 30 мин, а затем нагревали до 70°C и перемешивали в течение 30 мин при указанной температуре. Охлажденную реакционную смесь вливали в перемешиваемую смесь воды со льдом (300 мл) и этилацетата (500 мл). Слои разделяли, и дополнительно экстрагировали водную фазу этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат) с получением (4-((пиридин-2-илокси)метил)фенил)метанола (2,6 г, 12,08 ммоль, 67%).

Стадия 2: 2-((4-(бромметил)бензил)окси)пиридин



[0461] (4-((Пиридин-2-илокси)метил)фенил)метанол (500 мг, 2,32 ммоль) и трифенилфосфан (914 мг, 3,48 ммоль) растворяли в THF (15 мл), и добавляли 2 г Celite. К перемешанной смеси при 0°C добавляли частичный раствор/суспензию 1-бромпиirroлидин-2,5-дион (NBS, 558 мг, 3,14 ммоль) в THF. Смесь оставляли нагреваться до 21-25°C и перемешивали в течение 30 мин. Все летучие вещества удаляли в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом флэш-хроматографии с получением 2-((4-(бромметил)бензил)окси)пиридина (250 мг, 0,90 ммоль, 39%) в виде бесцветного масла.

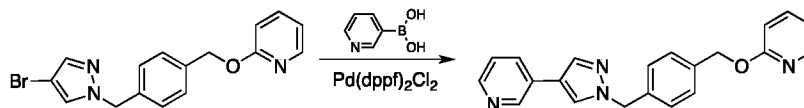
Стадия 3: 2-((4-((4-бром-1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)окси)пиридин



[0462] Гидрид натрия (60 масс.% в минеральном масле, 48,3 мг, 1,21 ммоль) суспендировали в DMF (2 мл), и при 0°C добавляли раствор 4-бром-1H-пиразол (165 мг, 1,12 ммоль) в DMF (1,5 мл). Смесь оставляли нагреваться до 23°C и перемешивали в течение 15 мин. Раствор 2-((4-(бромметил)бензил)окси)пиридин (240 мг, 0,86 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли при 0°C, и перемешивали смесь при 21-25°C в течение 10 мин.

Смесь нагревали до 40°C в течение 2 мин. Затем, охлажденную реакционную смесь сразу очищали методом флэш-хроматографии с получением 2-((4-((4-бром-1Н-пиразол-1-ил)метил)бензил)окси)пиридина (220 мг, 0,64 ммоль, 74%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 4: 2-((4-((4-(пиридин-3-ил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)бензил)окси)пиридин

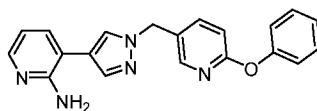


[0463] 2-((4-((4-Бром-1Н-пиразол-1-ил)метил)бензил)окси)пиридин (110 мг, 0,32 ммоль) и пиридин-3-илбороновую кислоту (62,8 мг, 0,51 ммоль) смешивали в герметизируемой пробирке с диоксаном (3,5 мл). Добавляли 2М раствор карбоната натрия в воде (511 мкл, 1,02 ммоль), а затем Pd(dppf)₂Cl₂ (аддукт с CH₂Cl₂, 26 мг, 0,03 ммоль), пробирку продували аргоном и герметизировали. Смесь нагревали при 100°C с обработкой микроволновым излучением в течение 10 мин. Охлажденную реакционную смесь вливали в перемешиваемую смесь воды (30 мл) и этилацетата (50 мл). Слои разделяли, и дополнительно экстрагировали водную фазу этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат).

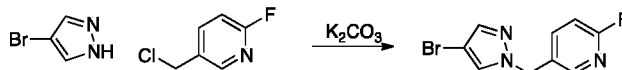
[0464] Содержащие продукт фракции, также содержащие небольшое количество неразделимых примесей, снова очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии (Biotage). Содержащие продукт фракции лиофилизировали с получением 2-((4-((4-(пиридин-3-ил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)бензил)окси)пиридина (53 мг, 0,16 ммоль, 49%) в виде белого твердого вещества. 400 МГц ¹H-ЯМР (трифторацетат, CDCl₃) δ 9,00 (с, 1H), 8,57 (дд, J = 5,6, 1,4 Гц, 1H), 8,29 (дт, J = 8,2, 1,6 Гц, 1H), 8,23 – 8,16 (м, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,77 (дд, J = 8,2, 5,4 Гц, 1H), 7,63 (ддд, J = 8,4, 7,1, 2,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,32 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 6,93 (ддд, J = 7,2, 5,2, 1,0 Гц, 1H), 6,83 (дт, J = 8,3, 0,9 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 5,37 (с, 2H). MS: 343,4 [M+H]⁺.

[0465] Свободное основание (растворитель для обращенно-фазовой хроматографии содержал 0,05% TFA в качестве модификатора) получали следующим образом: Продукт растворяли в DCM (2 мл), и добавляли МР-карбонатную смолу производства Biotage (600 мг). Смесь перемешивали в течение 30 мин и фильтровали. Смолу неоднократно промывали DCM, и удаляли все растворители в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в небольшом количестве ацетонитрила, добавляли воду, и получали конечный продукт путем лиофилизации.

[0466] **Пример 63:** Синтез 3-(1-((6-феноксипиридин-3-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин

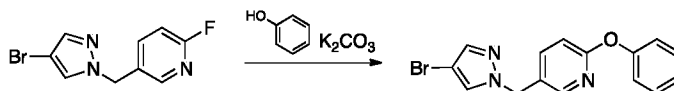


Стадия 1: 5-((4-бром-1Н-пиразол-1-ил)метил)-2-фторпиридин



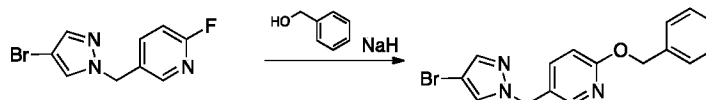
[0467] 4-Бром-1Н-пиразол (2,02 г, 13,74 ммоль) растворяли в DMF (9 мл), и добавляли карбонат калия (1,90 г, 13,74 ммоль). 5-(Хлорметил)-2-фторпиридин (1 г, 6,87 ммоль) растворяли в DMF (1 мл) и добавляли к реакционной смеси. Смесь перемешивали в течение 4 ч при 21-25°C и сразу очищали методом флэш-хроматографии с получением 5-((4-бром-1Н-пиразол-1-ил)метил)-2-фторпиридина (1,66 г, 6,48 ммоль, 94%).

Стадия 2: 5-((4-бром-1Н-пиразол-1-ил)метил)-2-феноксипиридин



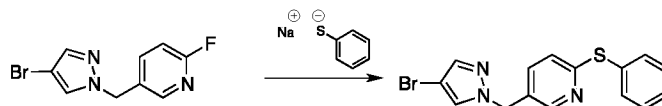
[0468] 5-((4-Бром-1Н-пиразол-1-ил)метил)-2-фторпиридин (550 мг, 2,15 ммоль) растворяли в NMP (2,8 мл). Добавляли фенол (1,01 г, 10,75 ммоль) и карбонат калия (1,48 г, 10,75 ммоль), и нагревали смесь при 120°C в условиях обработки микроволновым излучением в течение 20 мин. Неочищенную смесь очищали методом флэш-хроматографии с получением 5-((4-бром-1Н-пиразол-1-ил)метил)-2-феноксипиридина (260 мг, 0,79 ммоль, 37%).

Стадия 3: 2-(бензилокси)-5-((4-бром-1Н-пиразол-1-ил)метил)пиридин



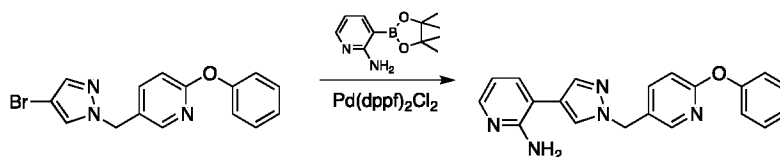
[0469] Фенилметанол (845 мг, 7,81 ммоль) добавляли к суспензии гидроксида натрия (60 масс.% в минеральном масле, 312 мг, 7,81 ммоль) в DMF (4 мл). После завершения выделения газа, добавляли раствор 5-((4-бром-1Н-пиразол-1-ил)метил)-2-фторпиридина (500 мг, 1,95 ммоль) в DMF (2 мл), и перемешивали смесь при 21-25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь вливали в перемешиваемую смесь воды со льдом (50 мл) и этилацетата (150 мл). Слои разделяли, и дополнительно экстрагировали водную фазу этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат) с получением 2-(бензилокси)-5-((4-бром-1Н-пиразол-1-ил)метил)пиридина (440 мг, 1,28 ммоль, 66%).

Стадия 4: 5-((4-бром-1Н-пиразол-1-ил)метил)-2-(фенилтио)пиридин



[0470] 5-((4-Бром-1Н-пиразол-1-ил)метил)-2-фторпиридин (500 мг, 1,95 ммоль) растворяли в NMP (2,8 мл), и добавляли бензолтиолят натрия (516 мг, 3,91 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в условиях обработки микроволновым излучением в течение 15 мин. Неочищенную смесь очищали методом флэш-хроматографии с получением 5-((4-бром-1Н-пиразол-1-ил)метил)-2-(фенилтио)пиридина (270 мг, 0,78 ммоль, 40%).

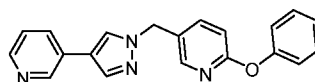
Стадия 5: 3-(1-((6-феноксипиридин-3-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин



[0471] 5-((4-Бром-1Н-пиразол-1-ил)метил)-2-феноксипиридин (130 мг, 0,39 ммоль) и 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин (139 мг, 0,63 ммоль) смешивали в герметизируемой пробирке с диоксаном (3,5 мл). Добавляли 2М раствор карбоната натрия в воде (492 мкл, 0,98 ммоль), а затем Pd(dppf)₂Cl₂ (аддукт с CH₂Cl₂, 32 мг, 0,04 ммоль), пробирку продували аргоном и герметизировали. Смесь нагревали при 100°C в условиях обработки микроволновым излучением в течение 20 мин. Охлажденную реакционную смесь вливали в перемешиваемую смесь воды (30 мл) и этилацетата (50 мл). Слои разделяли водную фазу дополнительно экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат).

[0472] Содержащие продукт фракции, также содержащие небольшое количество неразделимых примесей, снова очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии (Biotage). Содержащие продукт фракции лиофилизировали с получением 3-(1-((6-феноксипиридин-3-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин (80 мг, 0,23 ммоль, 59%). 400 МГц ¹H-ЯМР (трифторацетат, DMSO-d₆) δ 8,34 (с, 1H), 8,18 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,03 – 7,81 (м, 6H), 7,46 – 7,36 (м, 2H), 7,20 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 7,14 – 7,06 (м, 2H), 7,02 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,95 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H). MS: 344,4 [M+H]⁺.

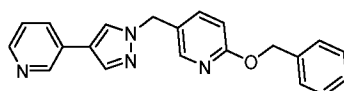
[0473] **Пример 64:** Синтез 2-фенокси-5-((4-(пиридин-3-ил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)пиридина



[0474] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной для Примера 63, с использованием пиридин-3-илбороновой кислоты (121 мг, 0,98 ммоль) с

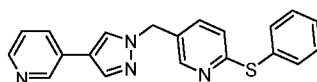
получением 2-фенокси-5-((4-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)пиридина (78 мг, 0,24 ммоль, 60%). 400 МГц ^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 9,21 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,81 – 8,65 (м, 3H), 8,26 (д, $J = 0,8$ Гц, 1H), 8,18 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,04 (дд, $J = 8,2, 5,7$ Гц, 1H), 7,83 (дд, $J = 8,5, 2,5$ Гц, 1H), 7,47 – 7,36 (м, 2H), 7,28 – 7,16 (м, 1H), 7,15 – 7,07 (м, 2H), 7,03 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 5,40 (с, 2H). MS: 329,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0475] Пример 65: Синтез 2-(бензилокси)-5-((4-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)пиридина



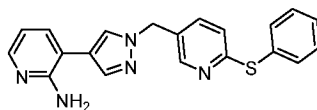
[0476] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной для Примера 63, с использованием 2-(бензилокси)-5-((4-бром-1H-пиразол-1-ил)метил)пиридина (130 мг, 0,38 ммоль) и пиридин-3-илбороновой кислоты (84 мг, 0,68 ммоль) с получением 2-(бензилокси)-5-((4-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)пиридина (75 мг, 0,22 ммоль, 58%). MS: 343,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0477] Пример 66: Синтез 2-(фенилтио)-5-((4-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)пиридина



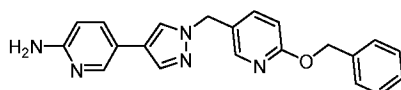
[0478] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной для Примера 63, с использованием 5-((4-бром-1H-пиразол-1-ил)метил)-2-(фенилтио)пиридина (130 мг, 0,38 ммоль) и пиридин-3-илбороновой кислоты (83 мг, 0,68 ммоль) с получением 2-(фенилтио)-5-((4-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)пиридина (25 мг, 0,07 ммоль, 19%). MS: 345,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0479] Пример 67: Синтез 3-(1-((6-(фенилтио)пиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин



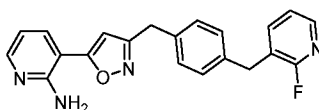
[0480] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной для Примера 63, с использованием 5-((4-бром-1H-пиразол-1-ил)метил)-2-(фенилтио)пиридина (130 мг, 0,38 ммоль) и 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин (149 мг, 0,68 ммоль) с получением 3-(1-((6-(фенилтио)пиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин (40 мг, 0,11 ммоль, 30%). MS: 360,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0481] Пример 68: Синтез 5-(1-((6-(бензилокси)пиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин



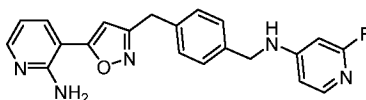
[0482] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной для Примера 63, с использованием 2-(бензилокси)-5-((4-бром-1H-пиразол-1-ил)метил)пиридина (170 мг, 0,49 ммоль) и (6-аминопиридин-3-ил)бороновой кислоты (123 мг, 0,89 ммоль) с получением 5-(1-((6-(бензилокси)пиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин (82 мг, 0,23 ммоль, 47%). 400 МГц ^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,16 (м, 2H), 8,10 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,66 (дд, $J = 8,5, 2,5$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,46 – 7,25 (м, 5H), 6,86 (д, $J = 8,6$, 1H), 6,46 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 5,87 (с, 2H), 5,33 (с, 2H), 5,26 (с, 2H). MS: 358,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0483] **Пример 69:** Синтез 3-(3-(4-((2-фторпиридин-3-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



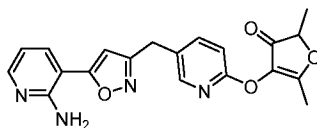
[0484] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной для Примера 8, с использованием (6-фторпиридин-2-ил)бороновой кислоты (94,0 мг, 0,67 ммоль) с получением 3-(3-(4-((2-фторпиридин-3-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (62 мг, 0,17 ммоль, 52%) в виде белого твердого вещества. MS: 361,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0485] **Пример 70:** Синтез 3-(3-(4-(((2-фторпиридин-4-ил)амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



[0486] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной для Примера 31, с использованием 2,4-дифторпиридина (185 мг, 1,61 ммоль) с получением 3-(3-(4-(((2-фторпиридин-4-ил)амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (36 мг, 0,10 ммоль, 36%) в виде белого твердого вещества. MS: 376,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

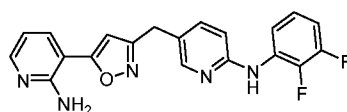
[0487] **Пример 71:** Синтез 4-((5-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)пиридин-2-ил)окси)-2,5-диметилфуран-3(2H)-она



[0488] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 50 мг, 0,19 ммоль) и 4-гидрокси-2,5-диметилфуран-3(2H)-она (190 мг, 1,48 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 1,85 мл,

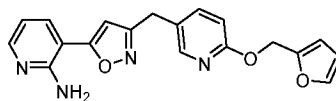
1,85 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 4-((5-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)пиридин-2-ил)окси)-2,5-диметилфуран-3(2H)-она (3,3 мг, 0,0087 ммоль, 4,7%) в виде белого твердого вещества. MS: 379,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0489] Пример 72: Синтез 5-((5-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)-N-(2,3-дифторфенил)пиридин-2-амин



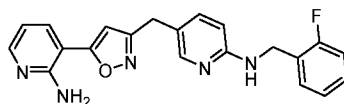
[0490] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 50 мг, 0,19 ммоль) и 2,3-дифторанилина (191 мг, 1,48 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1M в THF, 1,85 мл, 1,85 ммоль), и нагревали перемешанную смесь до 90°C в течение 2 часов. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 5-((5-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)-N-(2,3-дифторфенил)пиридин-2-амин (21 мг, 0,055 ммоль, 30.%) в виде белого твердого вещества. MS: 380,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0491] Пример 73: Синтез 3-(3-((6-(фуран-2-илметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



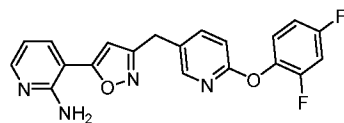
[0492] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 50 мг, 0,19 ммоль) фуран-2-илметанола (181 мг, 1,85 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1M в THF, 1,85 мл, 1,85 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-((6-(фуран-2-илметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (32 мг, 0,092 ммоль, 50.%) в виде белого твердого вещества. MS: 349,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0493] Пример 74: Синтез 5-(((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)-N-(2-фторбензил)пиридин-2-амин



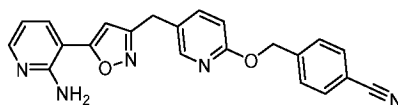
[0494] К неразбавленной смеси 3-(3-(((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 50 мг, 0,19 ммоль) 2-фторбензиламина (139 мг, 1,10 ммоль) добавляли диизопропилэтиламин (0,323 мл, 1,85 ммоль), DMSO (1,0 мл), THF (1,0 мл), и перемешивали смесь в течение 16 часов. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 5-(((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)-N-(2-фторбензил)пиридин-2-амин в виде белого твердого вещества. MS: 376,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0495] Пример 75: Синтез 3-(3-(((6-(2,4-дифторфенокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



[0496] К неразбавленной смеси 3-(3-(((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 50 мг, 0,19 ммоль) и 2,4-дифторфенола (144 мг, 1,10 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1M в THF, 1,85 мл, 1,85 ммоль), и перемешивали смесь при 90°C в течение 2 часов. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-(((6-(2,4-дифторфенокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (29 мг, 0,075 ммоль, 41%) в виде белого твердого вещества. MS: 381,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

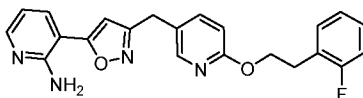
[0497] Пример 76: Синтез 4-(((5-(((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)пиридин-2-ил)окси)метил)бензонитрила



[0498] К неразбавленной смеси 3-(3-(((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 50 мг, 0,19 ммоль), 4-(гидроксиметил)бензонитрила

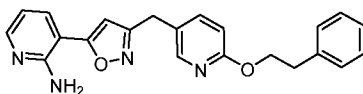
(197 мг, 1,48 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 1,85 мл, 1,85 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 4-(((5-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)пиридин-2-ил)окси)метил)бензонитрила (4,3 мг, 0,011 ммоль, 6,0%) в виде белого твердого вещества. MS: 384,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0499] Пример 77: Синтез 3-(3-(((6-(2-фторфенэтокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



[0500] К неразбавленной смеси 3-(3-(((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 50 мг, 0,19 ммоль) и 2-(2-фторфенил)этан-1-ол (156 мг, 1,10 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 1,85 мл, 1,85 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-(((6-(2-фторфенэтокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (24 мг, 0,062 ммоль, 33%) в виде белого твердого вещества. MS: 391,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

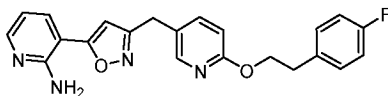
[0501] Пример 78: Синтез 3-(3-(((6-фенэтокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



[0502] К неразбавленной смеси 3-(3-(((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 50 мг, 0,19 ммоль) и 2-(2-фторфенил)этан-1-ол (156 мг, 1,10 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 1,85 мл, 1,85 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-(((6-

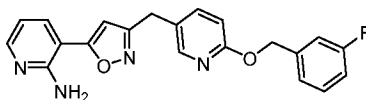
фенэтокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (28 мг, 0,074 ммоль, 40.%) в виде белого твердого вещества. MS: 373,0 $[M+H]^+$.

[0503] Пример 79: Синтез 3-(3-((6-(4-фторфенэтокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



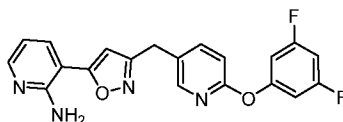
[0504] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 50 мг, 0,19 ммоль) и 2-(4-фторфенил)этан-1-ола (207 мг, 1,48 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 1,85 мл, 1,85 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-((6-фенэтокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (25 мг, 0,046 ммоль, 25%) в виде белого твердого вещества. MS: 391,4 $[M+H]^+$.

[0505] Пример 80: Синтез 3-(3-((6-((3-фторбензил)окси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



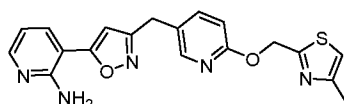
[0506] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 50 мг, 0,19 ммоль), (3-фторфенил)метанола (187 мг, 1,48 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 1,85 мл, 1,85 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-((6-((3-фторбензил)окси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (45 мг, 0,12 ммоль, 65%) в виде белого твердого вещества. MS: 377,3 $[M+H]^+$.

[0507] Пример 81: Синтез 3-(3-((6-(3,5-дифторфенокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



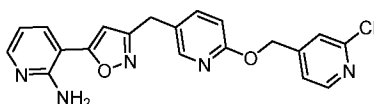
[0508] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 50 мг, 0,19 ммоль) и 3,5-дифторфенола (193 мг, 1,48 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 1,85 мл, 1,85 ммоль), и перемешивали смесь при 90°C в течение 2 часов. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-((6-(3,5-дифторфенокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (7,4 мг, 0,019 ммоль, 11%) в виде белого твердого вещества. 500 МГц ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,21 (дт, *J* = 2,4, 0,7 Гц, 1H), 8,09 (дд, *J* = 4,9, 1,9 Гц, 1H), 7,90 – 7,83 (м, 2H), 7,13 – 7,05 (м, 2H), 7,00 – 6,91 (м, 2H), 6,86 (с, 1H), 6,70 (ддд, *J* = 7,7, 4,7, 0,5 Гц, 1H), 6,27 (с, 2H), 4,06 (с, 2H). MS: 381,1 [M+H]⁺.

[0509] Пример 82: Синтез 3-(3-((6-((4-метилтиазол-2-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



[0510] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 50 мг, 0,19 ммоль), 4-метилтиазол-2-ил)метанола (191 мг, 1,48 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 1,85 мл, 1,85 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-((6-((4-метилтиазол-2-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (46 мг, 0,12 ммоль, 66%) в виде белого твердого вещества. MS: 380,2 [M+H]⁺.

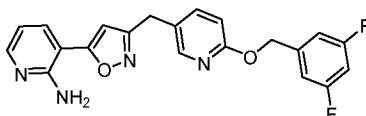
[0511] Пример 83: Синтез 3-(3-((6-((2-хлорпиридин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



[0512] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 50 мг, 0,19 ммоль), 2-хлорпиридин-4-ил)метанола (32 мг, 0,22 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 1,85 мл, 1,85 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем,

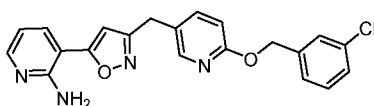
который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-((6-((2-хлорпиридин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (2,7 мг, 0,0068 ммоль, 3,7%) в виде белого твердого вещества. MS: 394,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0513] Пример 84: Синтез 3-(3-((6-((3,5-дифторбензил)окси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



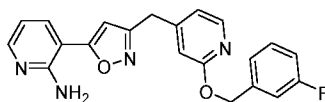
[0514] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 50 мг, 0,19 ммоль), (3,5-дифторфенил)метанола (213 мг, 1,48 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 1,85 мл, 1,85 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-((6-((3,5-дифторбензил)окси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (49 мг, 0,12 ммоль, 67%) в виде белого твердого вещества. MS: 395,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0515] Пример 85: Синтез 3-(3-((6-((3-хлорбензил)окси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



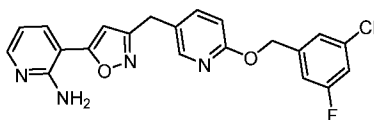
[0516] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 50 мг, 0,19 ммоль), (3-хлорфенил)метанола (211 мг, 1,48 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 1,85 мл, 1,85 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-((6-((3-хлорбензил)окси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (40 мг, 0,10 ммоль, 55%) в виде белого твердого вещества. MS: 393,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0517] Пример 86: Синтез 3-(3-((2-((3-фторбензил)окси)пиридин-4-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



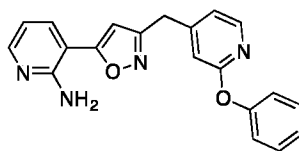
[0518] К неразбавленной смеси 3-(3-((2-фторпиридин-4-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (40 мг, 0,15 ммоль), (3-фторфенил)метанола (187 мг, 1,48 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 1,48 мл, 1,48 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-((2-((3-фторбензил)окси)пиридин-4-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (23 мг, 0,061 ммоль, 41%) в виде белого твердого вещества. 500 МГц ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,11 (дд, *J* = 5,2, 0,7 Гц, 1H), 8,09 (дд, *J* = 4,8, 1,8 Гц, 1H), 7,87 (дд, *J* = 7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,43 – 7,38 (м, 1H), 7,29 – 7,24 (м, 2H), 7,16 – 7,11 (м, 1H), 6,98 (дд, *J* = 5,2, 1,4 Гц, 1H), 6,88 – 6,85 (м, 2H), 6,70 (дд, *J* = 7,7, 4,8 Гц, 1H), 6,26 (с, 2H), 5,35 (с, 2H), 4,05 (с, 2H). MS: 377,0 [M+H]⁺.

[0519] Пример 87: Синтез 3-(3-((6-((3-хлор-5-фторбензил)окси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



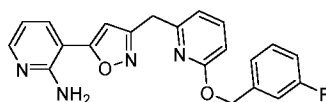
[0520] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 50 мг, 0,19 ммоль), (3-хлор-5-фторфенил)метанола (178 мг, 1,11 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 1,85 мл, 1,85 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-((6-((3-хлор-5-фторбензил)окси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (52 мг, 0,13 ммоль, 69%) в виде белого твердого вещества. MS: 411,3 [M+H]⁺.

[0521] Пример 88: Синтез 3-(3-((2-((феноксипиридин-4-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



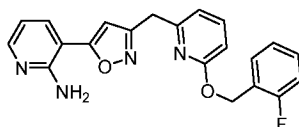
[0522] К неразбавленной смеси 3-(3-((2-фторпиридин-4-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (40 мг, 0,148 ммоль), фенола (139 мг, 1,48 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 1,48 мл, 1,48 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-((2-феноксипиридин-4-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (7,4 мг, 0,021 ммоль, 15%) в виде белого твердого вещества. MS: 345,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0523] **Пример 89:** Синтез 3-(3-((6-((3-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



[0524] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-2-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (40 мг, 0,15 ммоль), (3-фторфенил)метанола (187 мг, 1,48 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 1,48 мл, 1,48 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-((6-((3-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (10 мг, 0,027 ммоль, 18%) в виде белого твердого вещества. MS: 377,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

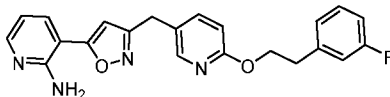
[0525] **Пример 90:** Синтез 3-(3-((6-((2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



[0526] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-2-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (40 мг, 0,15 ммоль), (2-фторфенил)метанола (187 мг, 1,48 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 1,48 мл, 1,48 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на

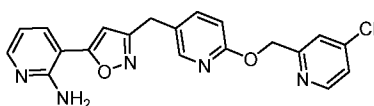
колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-((6-((2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (25 мг, 0,065 ммоль, 44%) в виде белого твердого вещества. MS: 377,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0527] Пример 91: Синтез 3-(3-((6-(3-фторфенэтокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



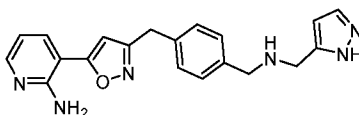
[0528] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 50 мг, 0,19 ммоль), 2-(3-фторфенил)этан-1-ола (207 мг, 1,48 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 1,85 мл, 1,85 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-((6-(3-фторфенэтокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (10 мг, 0,026 ммоль, 14%) в виде белого твердого вещества. MS: 391,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0529] Пример 92: Синтез 3-(3-((6-((4-хлорпиридин-2-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



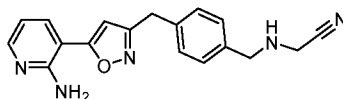
[0530] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение E, 50 мг, 0,19 ммоль), (4-хлорпиридин-2-ил)метанола (159 мг, 1,11 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 1,85 мл, 1,85 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-((6-(3-фторфенэтокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (10 мг, 0,025 ммоль, 14%) в виде белого твердого вещества. MS: 394,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0531] Пример 93: Синтез 3-(3-(4-((((1H-пиразол-5-ил)метил)амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



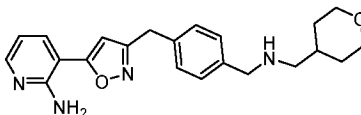
[0532] 3-(3-(4-(Хлорметил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение В, 0,10 г, 0,33 ммоль) и (1H-пиразол-5-ил)метанамин (0,16 г, 1,7 ммоль) суспендировали в тетрагидрофуране (2 мл). Добавляли диизопропилэтиламин (0,14 мл, 0,80 ммоль), и перемешивали смесь при 60°C в течение 18 ч. Смесь разбавляли водой и этилацетатом, и разделяли слои. Водную фазу еще дважды экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии Biotage (12 г C18 SNAP, 5-95% ацетонитрил/вода с 0,1% муравьиной кислоты). Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде формиата (0,0040 г, 0,010 ммоль, 3%). MS: 361,2 [M+H]⁺.

[0533] Пример 94: Синтез 2-((4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)бензил)амино)ацетонитрила



[0534] Получали в соответствии с методикой, описанной в Примере 93, с использованием 2-аминоацетонитрила гидрохлорида (0,15 г, 1,7 ммоль). Указанное в заголовке соединение получали в виде формиата (0,0087 г, 0,024 ммоль, 7%). MS: 320,2 [M+H]⁺.

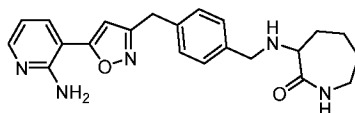
[0535] Пример 95: Синтез 3-(3-(4-((((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



[0536] 3-(3-(4-(Хлорметил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение В, 0,10 г, 0,33 ммоль) и (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамин (0,19 г, 1,7 ммоль) суспендировали в тетрагидрофуране (2 мл). Добавляли диизопропилэтиламин (0,14 мл, 0,80 ммоль), и перемешивали гетерогенную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Методом LCMS обнаруживали небольшой пик со значением m/z, соответствующим целевому продукту. Молочно-желтую смесь нагревали при 60°C в течение 72 ч. Отмечали значительный прогресс, но все еще представляла собой преимущественно исходное вещество. Смесь разбавляли водой и этилацетатом, и разделяли

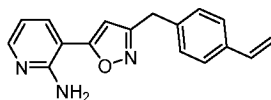
слои. Водную фазу еще дважды экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии Biotage (12 г C18 SNAP, 5-95% ацетонитрил/вода с 0,1% муравьиной кислоты). Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде формиата (0,0055 г, 0,013 ммоль, 4%). MS: 379,3 [M+H]⁺.

[0537] Пример 96: Синтез 3-((4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)бензил)амино)азепан-2-она



[0538] Получали в соответствии с методикой, описанной в Примере 93, с использованием 3-аминоазепан-2-она (0,21 г, 1,7 ммоль) и путем проведения реакции в течение 2 суток. Указанное в заголовке соединение получали в виде формиата (0,056 г, 0,13 ммоль, 39%). MS: 392,3 [M+H]⁺.

[0539] Пример 97: Синтез 3-(3-(4-винилбензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



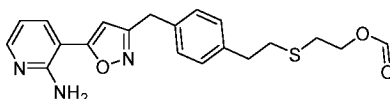
Стадия 1: Синтез ди-*трет*-бутил-[3-(3-(4-винилбензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-ил]имидодикарбоната

[0540] Ди-*трет*-бутил-[3-(3-(хлорметил)-1,2-оксазол-5-ил)пиридин-2-ил]-имидодикарбонат (промежуточное соединение А, 1,7 г, 4,5 ммоль), (4-винилфенил)-бороновую кислоту (0,82 г, 5,5 ммоль), бис[(2-дифенилфосфино)фенил]эфир (0,11 г, 0,21 ммоль), ацетат палладия (II) (0,048 г, 0,21 ммоль), карбонат калия (0,76 г, 5,5 ммоль), диметилформамид (17 мл) и воде (1,2 мл) объединяли в герметизированной пробирке емкостью 50 мл и нагревали при 60°C в течение 18 часов. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, а затем разбавляли водой и толуолом. Слои разделяли, и еще дважды экстрагировали водную фазу толуолом. Объединенную органическую фазу промывали водой, а затем солевым раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, а затем выпаривали растворители. Остаток очищали двумя порциями с использованием для каждой прямофазной флэш-хроматографии Biotage (50 г SNAP Ultra, 5-65% этилацетат/гексан). Целевые фракции из каждой очистки объединяли с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла (1,3 г, 2,7 ммоль, 65%). Полученное вещество использовали далее без дополнительной очистки.

Стадия 2: Синтез 3-(3-(4-винилбензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0541] Ди-*трет*-бутил-[3-(3-(4-винилбензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-ил]имидодикарбонат (0,017 г, 0,036 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 суток. Раствор обрабатывали буфером (pH 7, 3 мл), а затем подщелачивали до pH 9-10 добавлением 5н водного гидроксида натрия. Добавляли этилацетат, и разделяли слои. Водную фазу еще дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали водой, а затем солевым раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, а затем выпаривали растворители. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии Biotage (12 г C18 SNAP, 5-95% ацетонитрил/вода с 0,1% муравьиной кислоты). Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,0020 г, 0,0072 ммоль, 20%). MS: 378,3 [M+H]⁺.

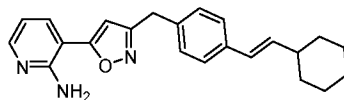
[0542] **Пример 98:** Синтез 2-((4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)фенэтил)тио)этилформиата



[0543] Ди-*трет*-бутил-[3-(3-(4-винилбензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-ил]имидодикарбонат (0,20 г, 0,42 ммоль), 2,2-диметокси-2-фенилацетофенон (0,0054 г, 0,021 ммоль), 2-меркаптоэтанол (0,030 мл, 0,42 ммоль), дихлорметан (0,7 мл) объединяли в герметизированной пробирке емкостью 2 мл и перемешивали в условиях облучения УФ-светом (365 нм, 4 Вт) при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Смесь до некоторой степени концентрировали, а затем очищали с использованием прямофазной флэш-хроматографии Biotage (25 г SNAP Ultra, 5-65% ацетон/гексан). Целевые фракции объединяли и упаривали с получением ди-ВОС-защищенного продукта. Это вещество растворяли в муравьиной кислоте (6 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 13 часов. Смесь обрабатывали буфером (pH 7, 20 мл), а затем подщелачивали до pH 10 добавлением 45% водного гидроксида калия. Смесь перемешивали в течение 15 минут, затем добавляли этилацетат, и перемешивали смесь дополнительно в течение 5 часов. Слой разделяли. Водную фазу еще дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали водой, а затем солевым раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, а затем выпаривали растворители. Остаток частично растворяли в метаноле. Нерастворимое вещество дополнительно (но не полностью) растворяли в диметилсульфоксиде. Оба неочищенный раствора по отдельности очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии Biotage (12 г C18 SNAP, 5-95% ацетонитрил/вода с 0,1% муравьиной кислоты). Подобные фракции после каждой очистки

объединяли с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (40 мг, 0,10 ммоль, 25%). MS: 384,1 [M+H]⁺.

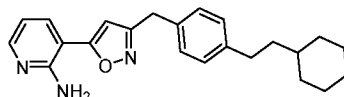
[0544] Пример 99: Синтез (E)-3-(3-(4-(2-циклогексилвинил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



[0545] Ди-*трет*-бутил-[3-(3-(4-винилбензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-ил]имидодикарбонат (0,50 г, 1,1 ммоль), винилциклогексан (0,29 мл, 4,2 ммоль), катализатор Груббса 2-го поколения (0,053 г, 0,0064 ммоль) и дихлорметан (7 мл) объединяли в герметизированной пробирке. Смесь продували аргоном в течение 2 минут, а затем нагревали до 40°C. Спустя 16 часов, дополнительно добавляли 2 эквивалента винилциклогексана (0,29 мл, 4,2 ммоль) и 0,03 эквивалента катализатора (0,026 г, 0,032). Сосуд герметизировали и продували аргоном в течение 2 мин. Смесь снова нагревали до 40°C и перемешивали дополнительно в течение 24 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь гасили добавлением смолы Isolute Si-Thiol (10 эквивалентов относительно Ru, 0,74 г, 0,96 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 часов, после чего фильтровали через слой Celite. Фильтрат упаривали, и очищали остаток с использованием прямофазной флэш-хроматографии Biotage (100 г SNAP Ultra, 5-60% этилацетат/гексан. Целевые фракции объединяли и упаривали с получением ди-*трет*-бутил-[(E)-3-(3-(4-(2-циклогексилвинил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-ил]имидодикарбоната (0,17 г, 0,30 ммоль, 28%). Часть этого вещества (0,10 г, 0,18 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Раствор охлаждали до 0°C, а затем подщелачивали до pH 10 добавлением 50% водного раствора гидроксида натрия. Смесь дополнительно разбавляли водой и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали водой, а затем солевым раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, а затем упаривали растворители с получением твердого остатка. Твердое вещество растворяли в 1,2-диметоксиэтаноле (5 мл), переносили 0,45 мкм шприцевым фильтром в коническую пробирку емкостью 50 мл, а затем обрабатывали 4М хлороводородом в диоксане (1,5 мл). Осадок не формировался. Растворитель упаривали с получением не совсем белого твердого вещества. Полученное вещество промывали в конической пробирке емкостью 50 мл с использованием 1,2-диметоксиэтанола (5 мл). Пробирку центрифугировали при 3200 об/мин в течение 7 минут. Надосадочную жидкость отбрасывали, и дополнительно добавляли к осадку 1,2-диметоксиэтан. Суспензию перемешивали на вортексе, а затем центрифугировали при 3200 об/мин в течение 7 мин. Надосадочную жидкость отбрасывали,

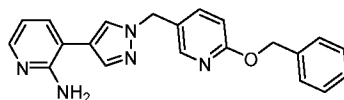
белый осадок растворяли в ацетонитриле, переносили в круглодонную колбу, и тщательно сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества гидрохлорида (0,066 г, 0,17 ммоль, 93%). MS: 360,2 [M+H]⁺.

[0546] Пример 100: Синтез 3-(3-(4-(2-циклогексилэтил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



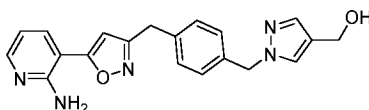
[0547] Палладированный уголь (10 масс.%, 3 мг) помещали в круглодонную колбу и покрывали этанолом (0,5 мл). В колбу переносили ди-*трет*-бутил-[(E)-3-(3-(4-(2-циклогексилвинил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-ил]имидодикарбонат (0,070 г, 0,13 ммоль) и еще этанол (0,5 мл). Свободное пространство над смесью продували аргоном, а затем водородом. К колбе через иглу в резиновой септе подсоединяли баллон с водородом. Смесью энергично перемешивали в течение 3 часов, после чего осторожно фильтровали через слой Celite с метанолом. Растворитель упаривали с получением масла, которое очищали с использованием прямофазной флэш-хроматографии Biotage (10 г SNAP Ultra, 5-60% этилацетат/гексан). Целевые фракции объединяли и упаривали с получением ди-*трет*-бутил-[3-(3-(4-(2-циклогексилэтил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-ил]имидодикарбоната (0,050 г, 0,089 ммоль, 69%). Это вещество растворяли в муравьиной кислоте (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Раствор охлаждали до 0°C, а затем подщелачивали до pH 10 добавлением 50% водного раствора гидроксида натрия. Смесью дополнительно разбавляли водой и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали водой, а затем соевым раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, а затем выпаривали растворители. Остаток растворяли в 1,2-диметоксиэтаноле (5 мл), переносили 0,45 мкл шприцевым фильтром в коническую пробирку емкостью 50 мл, а затем обрабатывали 4М хлороводородом в диоксане (1,5 мл). Формировался белый осадок. Пробирку центрифугировали при 3200 об/мин в течение 7 минут. Надосадочную жидкость отбрасывали, и дополнительно добавляли к осадку 1,2-диметоксиэтан. Суспензию перемешивали на вортексе, а затем центрифугировали при 3200 об/мин в течение 7 мин. Процедуру центрифугирования повторяли трижды. Надосадочную жидкость отбрасывали, белый осадок растворяли в ацетонитриле, переносили в круглодонную колбу, и тщательно сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества гидрохлорида (0,030 г, 0,076 ммоль, 85%). MS: 362,1 [M+H]⁺.

[0548] Пример 101: Синтез 3-(1-((6-(бензилокси)пиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин



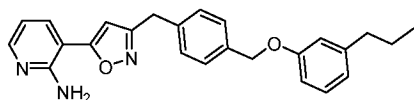
[0549] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной для Примера 63, с использованием 2-(бензилокси)-5-((4-бром-1H-пиразол-1-ил)метил)пиридина (130 мг, 0,38 ммоль) и 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин (150 мг, 0,68 ммоль) с получением 3-(1-((6-(бензилокси)пиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин (50 мг, 0,14 ммоль, 37%). MS: 358,3 [M+H]⁺.

[0550] Пример 102: Синтез (1-(4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)метанола



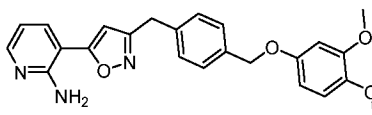
[0551] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной для Примера 4, с использованием (1H-пиразол-4-ил)метанола (105 мг, 1,07 ммоль) с получением (1-(4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)метанола (59 мг, 0,16 ммоль, 61%) в виде белого твердого вещества. MS: 362,4 [M+H]⁺.

[0552] Пример 103: Синтез 3-(3-(4-((3-пропилфенокси)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



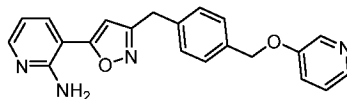
[0553] Раствор 3-пропилфенола (182 мг, 1,33 ммоль) в NMP (0,5 мл) добавляли к суспензии гидрида натрия (60 масс.% в минеральном масле, 40 мг, 1,00 ммоль) в NMP (1,5 мл). После перемешивания в течение 20 мин при 21-25°C, добавляли раствор 3-(3-(4-(хлорметил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение В, 100 мг, 0,33 ммоль) в NMP (1 мл), и перемешивали смесь в течение 4 мин при 60°C. Охлажденную реакционную смесь сразу очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат). Содержащую продукт фракцию концентрировали в условиях пониженного давления и дополнительно очищали методом HPLC с получением 3-(3-(4-((3-пропилфенокси)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (35 мг, 0,09 ммоль, 26%). MS: 400,4 [M+H]⁺.

[0554] Пример 104: Синтез 3-(3-(4-((3,4-диметоксифенокси)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



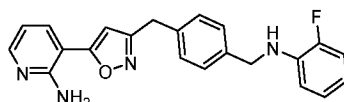
[0555] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной для Примера 103, с использованием 3,4-диметоксифенола (206 мг, 1,33 ммоль) с получением 3-(3-(4-((3,4-диметоксифеноксид)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (64 мг, 0,15 ммоль, 46%) в виде белого твердого вещества. MS: 418,4 $[M+H]^+$.

[0556] **Пример 105:** Синтез 3-(3-(4-((пиридин-3-илокси)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



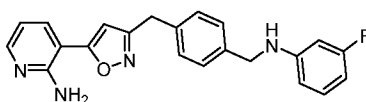
[0557] 3-(3-(4-(Хлорметил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение В, 120 мг, 0,40 ммоль), пиридин-3-ол (305 мг, 3,20 ммоль) и карбонат калия (443 мг, 3,20 ммоль) смешивали в DMF (2 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 80°C. Охлажденную реакционную смесь сразу очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат). Содержащую продукт фракцию концентрировали в условиях пониженного давления и дополнительно очищали методом HPLC с получением 3-(3-(4-((пиридин-3-илокси)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (12 мг, 0,03 ммоль, 8%). 400 МГц 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,38 (дд, $J = 2,8, 0,9$ Гц, 1H), 8,23 (дд, $J = 4,4, 1,6$ Гц, 1H), 8,14 (дд, $J = 4,9, 1,8$ Гц, 1H), 7,70 (дд, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,32 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,28 – 7,19 (м, 2H), 6,71 (дд, $J = 7,7, 4,9$ Гц, 1H), 6,26 (с, 1H), 5,41 (с, 2H), 5,10 (с, 2H), 4,08 (с, 2H). MS: 359,4 $[M+H]^+$.

[0558] **Пример 106:** Синтез 3-(3-(4-(((2-фторфенил)амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



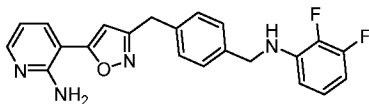
[0559] 3-(3-(4-(Хлорметил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение В, 80 мг, 0,27 ммоль) растворяли в DMF (1,5 мл), и добавляли 2-фторанилин (297 мг, 2,67 ммоль). Смесь перемешивали в течение 40 мин при 90°C. Охлажденную реакционную смесь сразу очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат) с получением 3-(3-(4-(((2-фторфенил)амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (54 мг, 0,14 ммоль, 54%). MS: 375,3 $[M+H]^+$.

[0560] **Пример 107:** Синтез 3-(3-(4-(((3-фторфенил)амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



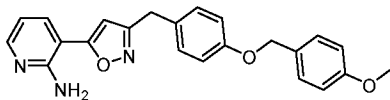
[0561] 3-(3-(4-(Хлорметил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение В, 80 мг, 0,27 ммоль) растворяли в DMF (1,5 мл), и добавляли 3-фторанилин (297 мг, 2,67 ммоль). Смесь перемешивали в течение 40 мин при 90°C. Охлажденную реакционную смесь сразу очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат) с получением 3-(3-(4-(((3-фторфенил)амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (67 мг, 0,18 ммоль, 67%). MS: 375,3 [M+H]⁺.

[0562] **Пример 108:** Синтез 3-(3-(4-(((2,3-дифторфенил)амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



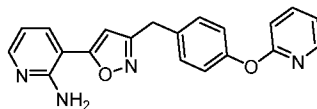
[0563] 3-(3-(4-(Хлорметил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение В, 80 мг, 0,27 ммоль) растворяли в DMF (1,5 мл), и добавляли 2,3-дифторанилин (345 мг, 2,67 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 110°C. Охлажденную реакционную смесь сразу очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат) с получением 3-(3-(4-(((2,3-дифторфенил)амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (46 мг, 0,12 ммоль, 44%). MS: 393,4 [M+H]⁺.

[0564] **Пример 109:** Синтез 3-(3-(4-((4-метоксибензил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



[0565] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной для Примера 26, с использованием 1-(хлорметил)-4-метоксибензола (56 мг, 0,36 ммоль) с получением 3-(3-(4-((4-метоксибензил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (64 мг, 0,16 ммоль, 55%) в виде белого твердого вещества. MS: 388,3 [M+H]⁺.

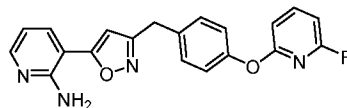
[0566] **Пример 110:** Синтез 3-(3-(4-(пиридин-2-илокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



[0567] 4-((5-(2-Аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)фенол (100 мг, 0,37 ммоль) растворяли в DMF (1 мл), и по каплям добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 0,33 мл, 0,33 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 мин, и добавляли раствор 2,6-дифторпиридина (51 мг, 0,52 ммоль) в DMF (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 6 ч при 90°C и сразу очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат). Содержащую продукт фракцию концентрировали в условиях

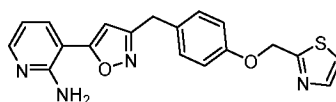
пониженного давления и дополнительно очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии (C18, ацетонитрил/вода) с получением 3-(3-(4-(пиридин-2-илокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (35 мг, 0,10 ммоль, 27%) в виде белого твердого вещества. MS: 345,3 [M+H]⁺.

[0568] Пример 111: Синтез 3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



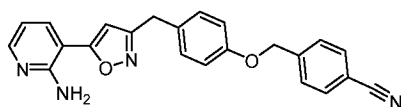
[0569] 4-((5-(2-Аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)фенол (80 мг, 0,30 ммоль) растворяли в DMF (1 мл), и по каплям добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 0,33 мл, 0,33 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 мин, и добавляли раствор 2,6-дифторпиридина (48,2 мг, 0,42 ммоль) в DMF (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 3 мин при 90°C и сразу очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат). Содержащую продукт фракцию концентрировали в условиях пониженного давления и дополнительно очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии (C18, ацетонитрил/вода) с получением 3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (65 мг, 0,18 ммоль, 60%) в виде белого твердого вещества. 400 МГц ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 8,14 (с, 1H), 7,80 – 7,69 (м, 2H), 7,31 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,11 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 6,77 – 6,68 (м, 2H), 6,60 (дд, J = 7,8, 2,6 Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 5,43 (с, 2H), 4,07 (с, 2H). MS: 363,3 [M+H]⁺.

[0570] Пример 112: Синтез 3-(3-(4-(тиазол-2-илметокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной для Примера 26, с использованием 2-(хлорметил)тиазола (48 мг, 0,36 ммоль) с получением 3-(3-(4-(тиазол-2-илметокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (62 мг, 0,17 ммоль, 57%) в виде белого твердого вещества. MS: 365,3 [M+H]⁺.

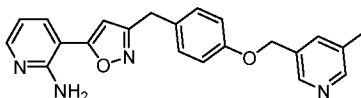
[0571] Пример 113: Синтез 4-((4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)фенокс)метил)бензонитрила



[0572] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной для Примера 26, с использованием 4-(хлорметил)бензонитрила (54 мг, 0,36 ммоль) с

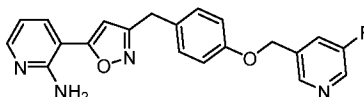
получением 4-((4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)фенокси)метил)-бензонитрила (69 мг, 0,18 ммоль, 60%) в виде белого твердого вещества. MS: 383,3 [M+H]⁺.

[0573] Пример 114: Синтез 3-(3-(4-((5-метилпиридин-3-ил)метокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амина



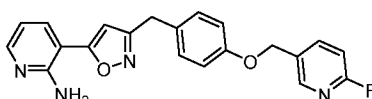
[0574] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной для Примера 26, с использованием 3-(хлорметил)-5-метилпиридина гидрохлорида (75 мг, 0,42 ммоль) и 2-метилпропан-2-олята калия (1М в THF, 0,75 мл, 0,75 ммоль) с получением 3-(3-(4-((5-метилпиридин-3-ил)метокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амина (87 мг, 0,23 ммоль, 78%) в виде белого твердого вещества. MS: 373,3 [M+H]⁺.

[0575] Пример 115: Синтез 3-(3-(4-((5-фторпиридин-3-ил)метокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амина



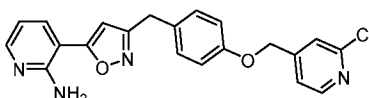
[0576] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной для Примера 26, с использованием 3-(хлорметил)-5-фторпиридина гидрохлорида (76 мг, 0,42 ммоль) и 2-метилпропан-2-олята калия (1М в THF, 0,75 мл, 0,75 ммоль) с получением 3-(3-(4-((5-фторпиридин-3-ил)метокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амина (50 мг, 0,13 ммоль, 44%) в виде белого твердого вещества. MS: 377,3 [M+H]⁺.

[0577] Пример 116: Синтез 3-(3-(4-((6-фторпиридин-3-ил)метокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амина



[0578] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной для Примера 26, с использованием 5-(хлорметил)-2-фторпиридина (59 мг, 0,40 ммоль) с получением 3-(3-(4-((6-фторпиридин-3-ил)метокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амина (56 мг, 0,15 ммоль, 44%) в виде белого твердого вещества. MS: 377,4 [M+H]⁺.

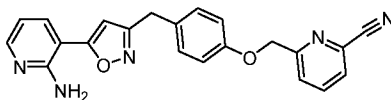
[0579] Пример 117: Синтез 3-(3-(4-((2-хлорпиридин-4-ил)метокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амина



[0580] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной для Примера 26, с использованием 2-хлор-4-(хлорметил)пиридина (66 мг, 0,40 ммоль) с

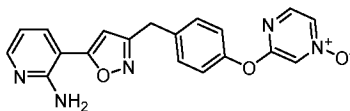
получением 3-(3-(4-((2-хлорпиридин-4-ил)метокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амина (54 мг, 0,14 ммоль, 41%) в виде белого твердого вещества. MS: 393,5 [M+H]⁺.

[0581] Пример 118: Синтез 6-((4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)фенокси)метил)пиколинонитрила



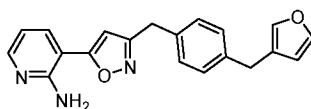
[0582] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной для Примера 26, с использованием 6-(хлорметил)пиколинонитрила (62 мг, 0,40 ммоль) с получением 6-((4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)фенокси)метил)пиколинонитрила (65 мг, 0,17 ммоль, 50%) в виде белого твердого вещества. MS: 384,4 [M+H]⁺.

[0583] Пример 119: Синтез 3-(4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)фенокси)пиразин-1-оксида



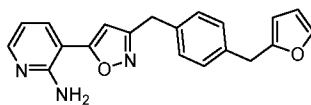
[0584] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной для Примера 111, с использованием 3-хлорпиразин-1-оксида (55 мг, 0,42 ммоль) с получением 3-(4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)фенокси)пиразин-1-оксида (64 мг, 0,18 ммоль, 60%) в виде белого твердого вещества. MS: 362,4 [M+H]⁺.

[0585] Пример 120: Синтез 3-(3-(4-(фуран-3-илметил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амина



[0586] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной для Примера 8, с использованием фуран-3-илбороновой кислоты (56 мг, 0,50 ммоль) с получением 3-(3-(4-(фуран-3-илметил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амина (69 мг, 0,21 ммоль, 62%) в виде белого твердого вещества. MS: 332,2 [M+H]⁺.

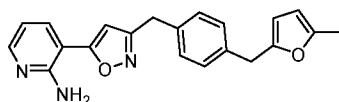
[0587] Пример 121: Синтез 3-(3-(4-(фуран-2-илметил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амина



[0588] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной для Примера 8, с использованием фуран-2-илбороновой кислоты (56 мг, 0,50 ммоль) с

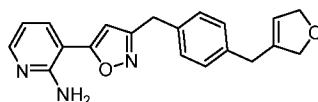
получением 3-(3-(4-(фуран-2-илметил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амина (62 мг, 0,19 ммоль, 56%) в виде белого твердого вещества. MS: 332,3 [M+H]⁺.

[0589] Пример 122: Синтез 3-(3-(4-((5-метилфуран-2-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амина



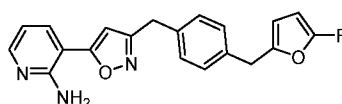
[0590] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной для Примера 8, с использованием 4,4,5,5-тетраметил-2-(5-метилфуран-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (104 мг, 0,50 ммоль) с получением 3-(3-(4-((5-метилфуран-2-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амина (73 мг, 0,21 ммоль, 63%) в виде белого твердого вещества. MS: 346,3 [M+H]⁺.

[0591] Пример 123: Синтез 3-(3-(4-((2,5-дигидрофуран-3-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амина



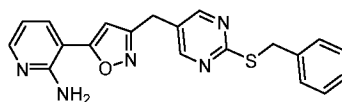
[0592] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной для Примера 8, с использованием 2-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (98 мг, 0,50 ммоль) с получением 3-(3-(4-((2,5-дигидрофуран-3-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амина (68 мг, 0,20 ммоль, 61%) в виде белого твердого вещества. MS: 334,3 [M+H]⁺.

[0593] Пример 124: Синтез 3-(3-(4-((5-фторфуран-2-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амина



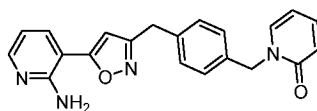
[0594] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной для Примера 8, с использованием 2-(5-фторфуран-2-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (106 мг, 0,50 ммоль) с получением 3-(3-(4-((5-фторфуран-2-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амина (84 мг, 0,24 ммоль, 72%) в виде белого твердого вещества. MS: 350,3 [M+H]⁺.

[0595] Пример 125: Синтез 3-(3-((2-(бензилтио)пиримидин-5-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амина



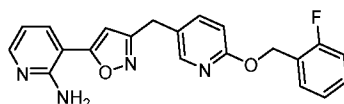
[0596] Ди-*трет*-бутил-[3-(3-(хлорметил)-1,2-оксазол-5-ил)пиридин-2-ил]имидодикарбонат (1,67 г, 4,06 ммоль) и (2-(бензилтио)пиримидин-5-ил)бороновую кислоту (1,00 г, 4,06 ммоль) смешивали в DME (20 мл) в герметизируемой пробирке. Добавляли 2М раствор карбоната натрия в воде (4,67 мл, 9,34 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (470 мг, 0,41 ммоль), герметизируемую пробирку продували аргоном и герметизировали. Смесь перемешивали в течение 5 ч при 95°C. Охлажденную реакционную смесь вливали в этилацетат (400 мл) и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат) с получением ди-Вос-защищенного продукта сочетания в виде желтого масла, к которому добавляли муравьиную кислоту (8 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 13 ч при 21-25°C для снятия ди-Вос-защиты. К этой смеси добавляли воду со льдом (80 мл) и этилацетат (160 мл). Добавляли 5М раствор NaOH в воде до коррекции водного слоя до pH 8-9. Слои разделяли, и экстрагировали водную фазу этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат) с получением 3-(3-((2-(бензилтио)пиримидин-5-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (620 мг, 1,65 ммоль, 41%) в виде белого твердого вещества. MS: 376,4 [M+H]⁺.

[0597] **Пример 126:** Синтез 1-(4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)бензил)пиридин-2(1H)-она



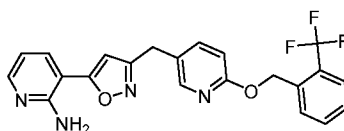
[0598] 3-(3-(4-((Пиридин-2-илокси)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (200 мг, 0,56 ммоль) растворяли в ацетонитриле (2,5 мл), и добавляли йодид лития (224 мг, 1,68 ммоль). Смесь нагревали при в условиях обработки микроволновым излучением 180°C в течение 10 мин. Охлажденную реакционную смесь вливали в этилацетат (50 мл) и воду (30 мл). Слои разделяли, и экстрагировали водную фазу этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат) с получением 1-(4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)бензил)пиридин-2(1H)-она (46 мг, 0,13 ммоль, 23%) в виде белого твердого вещества. MS: 359,4 [M+H]⁺.

[0599] **Пример 127:** Синтез 3-(3-(((2-фторбензил)окси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



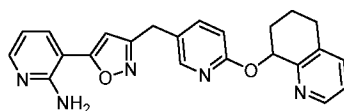
[0600] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-4-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (60. мг, 0,22 ммоль), (2-фторфенил)метанола (168 мг, 1,33 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 2,22 мл, 2,22 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-((6-((2-фторбензил)окси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (27 мг, 0,073 ммоль, 33%) в виде белого твердого вещества. MS: 377,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0601] **Пример 128:** Синтез 3-(3-((6-((2-(трифторметил)бензил)окси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



[0602] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-4-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (50. мг, 0,19 ммоль), (2-трифторметилфенил)метанола (196 мг, 1,33 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 2,22 мл, 2,22 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-((6-((2-(трифторметил)бензил)окси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (38 мг, 0,089 ммоль, 48%) в виде светло-розового твердого вещества. MS: 427,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

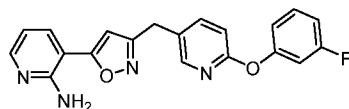
[0603] **Пример 129:** Синтез 3-(3-((6-((5,6,7,8-тетрагидрохиолин-8-ил)окси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



[0604] К неразбавленной смеси 3-(3-((6-фторпиридин-4-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (50. мг, 0,19 ммоль), 5,6,7,8-тетрагидрохиолин-8-ола (221 мг, 1,48 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 1,85 мл, 1,85 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем

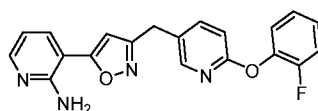
наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-(((6-((5,6,7,8-тетрагидрохиолин-8-ил)окси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (30 мг, 0,076 ммоль, 41%) в виде оранжевого стекловидного твердого вещества. MS: 400,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0605] Пример 130: Синтез 3-(3-(((6-(3-фторфенокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



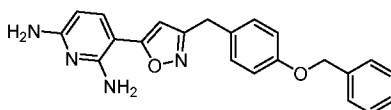
[0606] К неразбавленной смеси 3-(3-(((6-фторпиридин-4-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (50. мг, 0,19 ммоль), 3-фторфенола (124 мг, 1,11 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 1,85 мл, 1,85 ммоль), и перемешивали смесь в течение 45 мин при 140°C в герметизированном толстостенном реакционном сосуде. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-(((6-(3-фторфенокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (32 мг, 0,088 ммоль, 48%) в виде белого твердого вещества. MS: 363,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0607] Пример 131: Синтез 3-(3-(((6-(2-фторфенокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

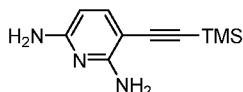


[0608] К неразбавленной смеси 3-(3-(((6-фторпиридин-4-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (50. мг, 0,19 ммоль), 2-фторфенола (207 мг, 1,85 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 1,85 мл, 1,85 ммоль), и перемешивали смесь в течение 45 мин при 140°C в герметизированном толстостенном реакционном сосуде. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-(((6-(2-фторфенокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (19 мг, 0,052 ммоль, 28%) в виде белого твердого вещества. MS: 363,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0609] Пример 132: Синтез 3-(3-(4-(бензилокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2,6-диамина

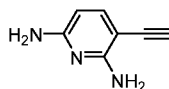


Стадия 1: Синтез 3-((триметилсилил)этинил)пиридин-2,6-диамина



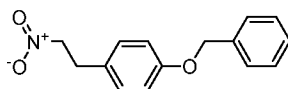
[0610] 3-Йодпиридин-2,6-диамин (2,640 г, 11,23 ммоль), этинилтриметилсилан (2,207 г, 22,47 ммоль), DIEA (4,90 мл, 28,1 ммоль) и йодид меди (I) (0,214 г, 1,123 ммоль) объединяли в N-метил-2-пирролидиноне (10 мл) в атмосфере аргона и перемешивали в течение 2,5 часов при 45°C. Реакционную смесь вливали в воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле. Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления с получением 3-((триметилсилил)этинил)пиридин-2,6-диамина (1,20 г, 5,84 ммоль, выход 52,0%). MS: 206,3 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез 3-этинилпиридин-2,6-диамина



[0611] К раствору 3-((триметилсилил)этинил)пиридин-2,6-диамина (1,200 г, 5,84 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C добавляли TBAF (1,169 мл, 1,169 ммоль). Реакционную смесь медленно возвращали к комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли воду, а затем трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу сушили над сульфатом натрия, и удаляли растворитель в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с получением 3-этинилпиридин-2,6-диамина (0,724 г, 5,44 ммоль, выход 93%). MS: 134,1 [M+H]⁺.

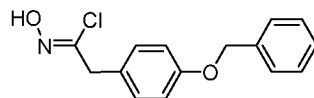
Стадия 3: Синтез 1-(бензилокси)-4-(2-нитроэтил)бензола



[0612] К смеси (E)-1-(бензилокси)-4-(2-нитровинил)бензола (5,000 г, 19,59 ммоль), уксусной кислоты (5,000 мл, 87 ммоль) и DMSO (60 мл) при комнатной температуре добавляли боргидрид натрия (1,250 г, 33,0 ммоль), и перемешивали в течение 40 минут. К реакционной смеси добавляли воду, и экстрагировали органическую фазу этилацетатом. Растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной

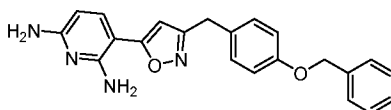
хроматографии на силикагеле (этилацетат:гексан = 1:3). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления с получением 1-(бензилокси)-4-(2-нитроэтил)бензола (1,500 г, 5,83 ммоль, выход 29,8%). MS: 258,3 [M+H]⁺.

Стадия 4: Синтез (Z)-2-(4-(бензилокси)фенил)-N-гидроксиацетимидоилхлорида



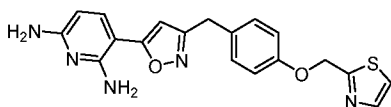
[0613] К смеси 1-(бензилокси)-4-(2-нитроэтил)бензола (1,500 г, 5,83 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли метанолят лития (11,66 мл, 11,66 ммоль), и перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли дихлометан (12 мл) и тетрагидрофуран (6 мл). Реакционную смесь охлаждали до -78°C, добавляли тетрахлорид титана (18,66 мл, 18,66 ммоль), и перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до -78°C, и добавляли воду. Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры. Органические фазы растворяли в DCM и промывали солевым раствором. Остаток очищали методом прямофазной хроматографии с получением (Z)-2-(4-(бензилокси)фенил)-N-гидроксиацетимидоилхлорида (1,500 г, 5,44 ммоль, выход 93%) MS: 276,7 [M+H]⁺.

Стадия 5: Синтез 3-(3-(4-(бензилокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2,6-диамина



[0614] К смеси (Z)-2-(4-(бензилокси)фенил)-N-гидроксиацетимидоилхлорида (1,500 г, 5,44 ммоль) и 3-этинилпиридин-2,6-диамина (0,724 г, 5,44 ммоль) в THF добавляли триэтиламин (1,517 мл, 10,88 ммоль), и оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле. Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления с получением 3-(3-(4-(бензилокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2,6-диамина (0,425 г, 1,141 ммоль, выход 20,98%). MS: 373,3 [M+H]⁺.

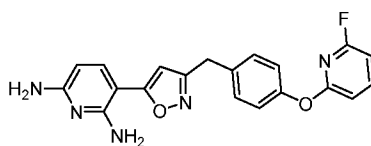
[0615] **Пример 133:** Синтез 3-(3-(4-(тиазол-2-илметокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2,6-диамина



[0616] К неразбавленной смеси 4-((5-(2,6-диаминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)фенола (промежуточное соединение F, 55 мг, 0,20 ммоль), 2-(хлорметил)тиазола (31 мг, 0,23 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 0,21 мл, 0,21 ммоль),

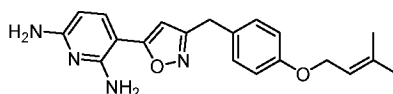
и перемешивали смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-(4-(тиазол-2-илметокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2,6-диамина (22 мг, 0,057 ммоль, 30%) в виде белого твердого вещества. MS: 380,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0617] Пример 134: Синтез 3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2,6-диамина



[0618] К неразбавленной смеси 4-((5-(2,6-диаминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)фенола (промежуточное соединение F, 55 мг, 0,20 ммоль), 2,6-дифторпиридина (31 мг, 0,27 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 0,21 мл, 0,21 ммоль), и перемешивали смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2,6-диамина (2,7 мг, 0,0072 ммоль, 3,7%) в виде белого твердого вещества. MS: 378,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

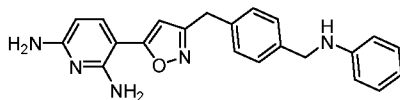
[0619] Пример 135: Синтез 3-(3-(4-((3-метилбут-2-ен-1-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2,6-диамина



[0620] К неразбавленной смеси 4-((5-(2,6-диаминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)фенола (промежуточное соединение F, 45 мг, 0,16 ммоль), 1-бром-3-метилбут-2-ена (29 мг, 0,19 ммоль) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1М в THF, 0,35 мл, 0,35 ммоль), и перемешивали смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с

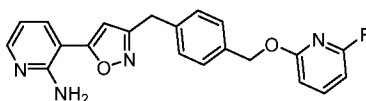
получением 3-(3-(4-((3-метилбут-2-ен-1-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2,6-диамина (17 мг, 0,049 ммоль, 30%) в виде белого твердого вещества. MS: 351,4 [M+H]⁺.

[0621] Пример 136: Синтез 3-(3-(4-((фениламино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2,6-диамина

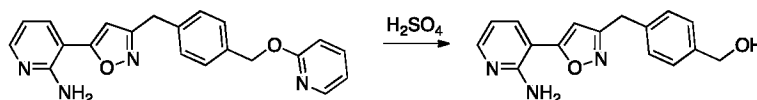


[0622] 3-(3-(4-(Хлорметил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2,6-диамин (промежуточное соединение G, 75 мг, 0,24 ммоль) и анилин (31 мг, 0,27 ммоль) растворяли в THF, и перемешивали смесь в течение 18 часов при комнатной температуре. Смесь переносили на Samplet с силикагелем, который затем наносили на колонку Biotage Snap. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (10 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 3-(3-(4-((фениламино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2,6-диамина (36 мг, 0,098 ммоль, 41%) в виде белого твердого вещества. MS: 372,5 [M+H]⁺.

[0623] Пример 137: Синтез 3-(3-(4-(((6-фторпиридин-2-ил)окси)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амина

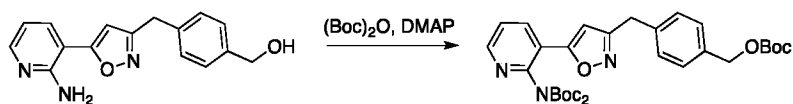


Стадия 1: Синтез (4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)фенил)метанола



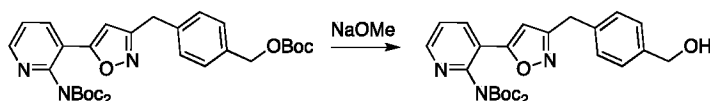
[0624] 3-(3-(4-((Пиридин-2-илокси)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (1,5 г, 4,19 ммоль) растворяли в диоксане (20 мл), и добавляли воду (20 мл). Добавляли концентрированную серную кислоту (0,82 г, 8,37 ммоль), и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. Охлажденную смесь вливали в ледяной фосфатный буфер (pH 7, 150 мл), содержащий 330 мг NaOH (для нейтрализации избытка H₂SO₄) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии с получением (4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)фенил)метанола (1,09 г, 3,87 ммоль, 93%) в виде белого твердого вещества. MS: 282,4 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез (4-((5-(2-(ди-*трет*-бутоксикарбонил)-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)фенил)метанол-*трет*-бутилкарбоната



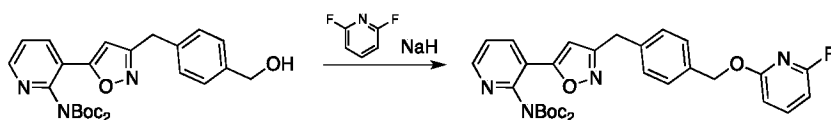
[0625] 4-((5-(2-Аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)фенил)метанол (1 г, 3,55 ммоль) растворяли в THF (8 мл), и добавляли N,N-диметилпиридин-4-амин (DMAP, 0,043 г, 0,355 ммоль) и ди-*трет*-бутилдикарбонат ((Boc)₂O, 2,72 г, 12,44 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 мин при 21-25°C, а затем дополнительно в течение 15 мин при 50°C. Смесь наносили непосредственно на Celite и очищали методом флэш-хроматографии с получением 4-((5-(2-(ди-*трет*-бутоксикарбонил)-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)фенил)метанол-*трет*-бутилкарбоната (1,21 г, 2,08 ммоль, 58%). MS: 604,4 [M+Na]⁺.

Стадия 3: Синтез 4-((5-(2-(ди-*трет*-бутоксикарбонил)-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)фенил)метанола



[0626] 4-((5-(2-(Ди-*трет*-бутоксикарбонил)-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)фенил)метанол-*трет*-бутилкарбонат (1 г, 1,72 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл), и добавляли метанолят натрия (25 масс.% в MeOH, 1,86 г, 8,60 ммоль). Смесь перемешивали при 21-25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в перемешиваемую смесь воды (100 мл) и этилацетата (100 мл). Слои разделяли, и дополнительно экстрагировали водную фазу этилацетатом (3×40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат) с получением 4-((5-(2-(ди-*трет*-бутоксикарбонил)-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)фенил)метанола (320 мг, 0,66 ммоль, 38%). MS: 482,5 [M+H]⁺.

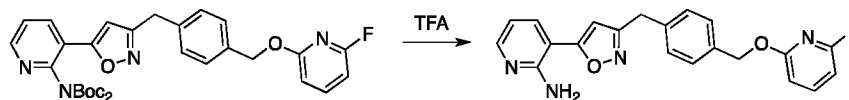
Стадия 4: Синтез ди-*трет*-бутил-[3-(3-(4-(((6-фторпиридин-2-ил)окси)метил)бензил)-1,2-оксазол-5-ил)пиридин-2-ил]имидодикарбоната



[0627] Гидрид натрия (60 масс.% в минеральном масле, 13 мг, 0,32 ммоль) добавляли при 0°C к раствору 4-((5-(2-(ди-*трет*-бутоксикарбонил)-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)фенил)метанола (130 мг, 0,27 ммоль) и 2,6-дифторпиридина (155 мг, 1,35 ммоль) в DMF (5 мл), и перемешивали смесь при 50°C в течение 30 мин. Охлажденную реакционную смесь вливали в перемешиваемую смесь воды (50 мл) и этилацетата (50 мл).

Слои разделяли, и дополнительно экстрагировали водную фазу этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат) с получением ди-*трет*-бутил-[3-(3-(4-(((6-фторпиридин-2-ил)окси)метил)бензил)-1,2-оксазол-5-ил)пиридин-2-ил]имидодикарбоната (116 мг, 0,20 ммоль, 75%). MS: 577,5 [M+H]⁺.

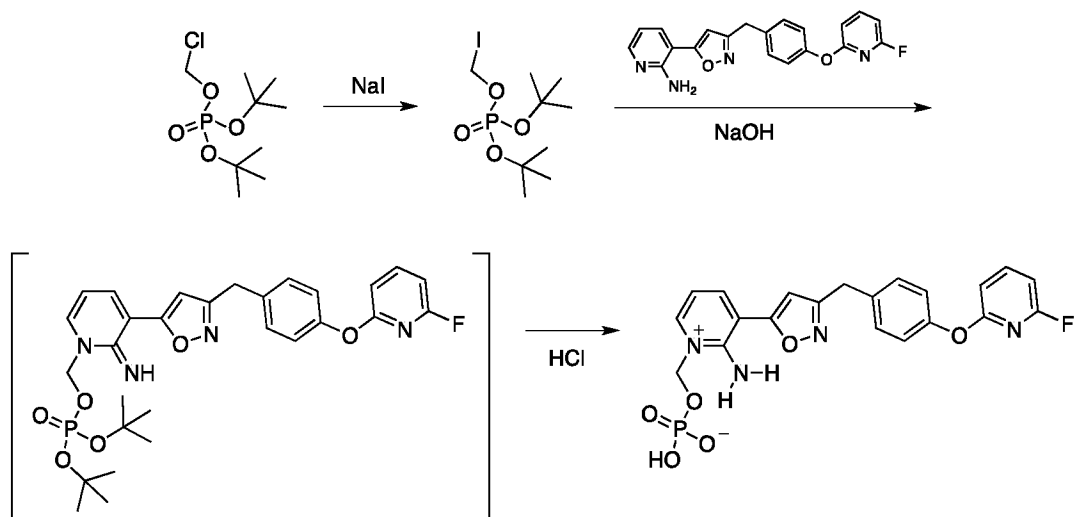
Стадия 5: Синтез 3-(3-(4-(((6-фторпиридин-2-ил)окси)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин



[0628] Ди-*трет*-бутил-[3-(3-(4-(((6-фторпиридин-2-ил)окси)метил)бензил)-1,2-оксазол-5-ил)пиридин-2-ил]имидодикарбонат (116 мг, 0,20 ммоль) растворяли в DCM (3 мл) и диоксане (3 мл). Добавляли TFA (77 мкл, 1,01 ммоль) и HCl (4М в диоксане, 0,3 мл, 1,20 ммоль), и перемешивали смесь в течение 3 суток при 21-25°C. Смесь вливали в ледяной фосфатный буферный раствор (pH 7 0,5M, 50 мл), содержащий дополнительное количество NaOH (89 мг, 2,22 ммоль) для нейтрализации избытка кислоты и этилацетат (50 мл). Слои разделяли, и дополнительно экстрагировали водную фазу этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат) с получением 3-(3-(4-(((6-фторпиридин-2-ил)окси)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (48 мг, 0,13 ммоль, 63%). MS: 377,2 [M+H]⁺.

[0629] Примеры 138-171 могут быть синтезированы, как описано в любом из представленных выше Примеров.

[0630] Пример 172: Синтез (2-амино-3-(3-(4-(((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфата



[0631] Йодид натрия (2,379 г, 15,87 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,205 г, 1,587 ммоль) добавляли к THF (7 мл). Добавляли ди-*трет*-бутил-(хлорметил)фосфат (2,463 г, 9,52 ммоль), и перемешивали смесь при 45°C в течение 1,5 ч. Добавляли 3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (2,3 г, 6,35 ммоль) и толуол (7 мл), а затем добавляли гидроксид натрия (5н, 7 мл, 35 ммоль). Смесь перемешивали при 45°C в течение 30 мин, а затем в течение 1 ч при 23°C. Дополнительно добавляли порцию свежеприготовленного йодметилфосфата (следуя той же методике, что и описанная выше, но с использованием 1,2 г йодида натрия, 0,1 г N-этил-N-изопропилпропан-2-амин и 1,25 г ди-*трет*-бутил-(хлорметил)фосфата в 4 мл THF), и перемешивали смесь при 23°C в течение 12 ч. Органический слой разделяли, и трижды экстрагировали водный слой 5 мл смеси THF/толуол (1:1). Объединенные органические слои охлаждали до 0°C, и добавляли 5н HCl (7 мл). Смесь перемешивали при 23°C в течение 2 ч. Добавляли воду, лед и EtOAc, и корректировали водную фазу до pH 8-10. Водный слой трижды экстрагировали EtOAc, а затем корректировали приблизительно до pH 7-7,5. В ходе этого процесса смесь становилась слегка мутной, но значительного выпадения осадка не происходило. Тогда смесь фильтровали через слой обращенно-фазового C18 силикагеля (или в качестве альтернативы через 0,45 мкм PTFE фильтр). Прозрачный фильтрат медленно корректировали до pH 4-5, в процессе чего происходило осаждение продукта. Смесь перемешивали приблизительно в течение 1,5 ч, и собирали продукт путем фильтрования. Осадок на фильтре тщательно промывали водой и однократно небольшим количеством MeOH и, в завершение, сушили в условиях вакуума с получением (2-амино-3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфата (1,45 г, 3,07 ммоль, выход 48%). MS: 473,4 [M+H]⁺. ³¹P-ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆/D₂O) δ 3,61. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆/D₂O) δ 7,83 (кв, J = 8,1 Гц, 1H),

7,73 (д, $J = 7,0$ Гц, 2H), 7,30 (м, 2H), 7,00 (м, 2H), 6,76 (с, 1H), 6,72 (м, 2H), 6,33 (т, $J = 7,0$ Гц, 1H), 5,39 (д, $J = 7,4$ Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), сигналы для $-NH_2$ и $-OH$ не наблюдали.

[0632] Пример 173: Синтез (2-амино-3-(3-(4-(бензилокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфата

[0633] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой **Примера 146** с использованием йодида натрия (944 мг, 6,3 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (81 мг, 0,63 ммоль), ди-*трет*-бутил-(хлорметил)фосфата (977 мг, 3,78 ммоль), 3-(3-(4-(бензилокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (900 мг, 2,52 ммоль) и гидроксида натрия (5н, 2,77 мл, 13,85 ммоль) с получением (2-амино-3-(3-(4-(бензилокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфата (390 мг, 0,83 ммоль, выход 33%). ^{31}P -ЯМР (200 МГц, DMSO- d_6/D_2O) δ 3,21. 1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6/D_2O) δ 7,64 – 7,55 (м, 2H), 7,37 – 7,21 (м, 5H), 7,20 – 7,13 (м, 2H), 6,92 – 6,85 (м, 2H), 6,75 – 6,71 (м, 1H), 6,07 (т, $J = 7,0$ Гц, 1H), 5,28 (д, $J = 6,9$ Гц, 2H), 5,00 (с, 2H), 3,88 (с, 2H), сигналы для $-NH_2$ и $-OH$ не наблюдали. MS: 468,4 $[M+H]^+$.

[0634] Пример 174: Синтез (2-амино-3-(3-((6-(бензилокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфата

[0635] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с методикой **Примера 146** с использованием йодида натрия (1,5 г, 9,8 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,17 мл, 0,98 ммоль), ди-*трет*-бутил-(хлорметил)фосфата (1,4 мл, 5,9 ммоль), 3-(3-((6-(бензилокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (1,4 г, 3,9 ммоль) и гидроксида натрия (5н, 4,4 мл, 22 ммоль) с получением (2-амино-3-(3-((6-(бензилокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфата (0,58 г, 1,2 ммоль, выход 32%). MS: 469,4 $[M+H]^+$.

[0636] Пример 175: Синтез (2-амино-3-(3-((6-(2-фторфенокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфата

[0637] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой **Примера 146** с использованием йодида натрия (2,64 г, 17,59 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,227 г, 1,76 ммоль), ди-*трет*-бутил-(хлорметил)фосфата (2,73 г, 10,56 ммоль), 3-(3-((6-(2-фторфенокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (2,55 г, 7,04 ммоль) и гидроксида натрия (5н, 7,74 мл, 38,7 ммоль) с получением (2-амино-3-(3-((6-(2-фторфенокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфата (340 мг, 0,72 ммоль, выход 10%). MS: 473,4 $[M+H]^+$.

[0638] Пример 176: (2-амино-3-(3-((6-(3,5-дифторфенокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат

[0639] Соединение синтезировали из Примера 81 в соответствии со способами, описанными выше. MS: 491,1 [M+H]⁺.

[0640] **Примеры 177-184** могут быть синтезированы, как описано в любом из представленных выше Примеров.

[0641] **Пример 185:** 3-(3-(4-(бензилокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0642] Соединение синтезировали из промежуточного соединения А и (4-(бензилокси)фенил)бороновой кислоты в соответствии со способами, описанными выше. 400 МГц ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 8,12 (дд, J = 4,9, 1,8 Гц, 1H), 7,70 (дд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,47 – 7,27 (м, 5H), 7,26 – 7,16 (м, 2H), 7,02 – 6,90 (м, 2H), 6,70 (дд, J = 7,7, 4,9 Гц, 1H), 6,24 (с, 1H), 5,50 (с, 2H), 5,05 (с, 2H), 4,00 (с, 2H). MS: 358,3 [M+H]⁺.

[0643] **Пример 186:** 3-(3-((6-(фенилтио)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0644] Соединение синтезировали из промежуточного соединения Е и бензолтиола в соответствии со способами, описанными выше. MS: 361,3 [M+H]⁺.

[0645] **Пример 187:** 3-(3-(((6-((4-фторбензил)окси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0646] Соединение синтезировали из промежуточного соединения Е и (4-фторфенил)метанола в соответствии со способами, описанными выше. MS: 377,2 [M+H]⁺.

[0647] **Пример 188:** 3-(3-(((6-(2-фенилазетидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0648] Соединение синтезировали из промежуточного соединения Е и 2-фенилазетидина в соответствии со способами, описанными выше. MS: 384,2 [M+H]⁺.

[0649] **Пример 189:** 3-(3-(4-((2,5-дифторфенокси)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0650] Соединение синтезировали из промежуточного соединения В и 2,5-дифторфенола в соответствии со способами, описанными выше. MS: 393,8 [M+H]⁺.

[0651] **Пример 190:** 3-(3-(4-((2,3,5-трифторфенокси)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0652] Соединение синтезировали из промежуточного соединения В и 2,3,5-трифторфенола в соответствии со способами, описанными выше. MS: 411,9 [M+H]⁺.

[0653] **Пример 191:** 4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)фенил)(фенил)метанол

[0654] Соединение синтезировали из промежуточного соединения А и (4-бензоилфенил)бороновой кислоты в соответствии со способами, описанными выше. 500 МГц ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,10 (дд, J = 4,8, 1,8 Гц, 1H), 7,88 (дд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,76 –

7,62 (м, 5H), 7,59 – 7,50 (м, 4H), 6,87 (с, 1H), 6,70 (дд, $J = 7,7, 4,7$ Гц, 1H), 6,28 (с, 2H), 4,17 (с, 2H). MS: 356,1 $[M+H]^+$.

[0655] Пример 192: 3-(3-(4-((5-фтор-2-метоксифенокси)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0656] Соединение синтезировали из промежуточного соединения В и 5-фтор-2-метоксифенола в соответствии со способами, описанными выше. MS: 406,0 $[M+H]^+$.

[0657] Пример 193: 3-(3-(4-(((2,3,4-трифторфенил)амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0658] Соединение синтезировали из промежуточного соединения В и 2,3,4-трифторанилина в соответствии со способами, описанными выше. MS: 411,1 $[M+H]^+$.

[0659] Пример 194: (Е)-3-(3-(4-(3-фенилпроп-1-ен-1-ил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0660] Соединение синтезировали из Примера 97 в соответствии со способами, описанными для Примера 99, но с использованием аллилбензола. 500 МГц ^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,08 (дд, $J = 4,8, 1,8$ Гц, 1H), 7,86 (дд, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,40 – 7,16 (м, 9H), 6,79 (с, 1H), 6,69 (дд, $J = 7,7, 4,7$ Гц, 1H), 6,50 – 6,36 (м, 2H), 6,25 (с, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,51 (д, $J = 6,4$ Гц, 2H). MS: 368,2 $[M+H]^+$.

[0661] Пример 195: 3-(3-((6-((2-бромпиридин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0662] Соединение синтезировали из промежуточного соединения Е и (2-бромпиридин-4-ил)метанола в соответствии со способами, описанными выше. MS: 440,2 $[M+H]^+$.

[0663] Пример 196: 3-(3-(4-(((2,5-дифторфенил)амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0664] Соединение синтезировали из промежуточного соединения В и 2,5-дифторанилина в соответствии со способами, описанными выше. MS: 293,2 $[M+H]^+$.

[0665] Пример 197: (2-амино-3-(3-((6-(3-фторфенокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат

[0666] Соединение синтезировали из Примера 130 в соответствии со способами, описанными выше. ^{31}P -ЯМР (200 МГц, $\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) δ 5,16. ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) δ 8,15 (дд, $J = 7,5, 1,5$ Гц, 1H), 8,10 – 8,04 (м, 2H), 7,79 (дд, $J = 8,5, 2,5$ Гц, 1H), 7,38 (тд, $J = 8,5, 6,9$ Гц, 1H), 7,01 – 6,83 (м, 6H), 5,59 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 4,04 (с, 2H), сигналы для $-\text{NH}_2$ и $-\text{OH}$ не наблюдали. MS: 473,3 $[M+H]^+$.

[0667] Пример 198: 3-(3-(4-(((3,5-дифтор-2-метоксифенил)амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0668] Соединение синтезировали из промежуточного соединения В и 3,5-дифтор-2-метоксианилина в соответствии со способами, описанными выше. MS: 423,1 [M+H]⁺.

[0669] **Пример 199:** 3-(3-(4-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0670] Соединение синтезировали из промежуточного соединения В и 1H-1,2,4-триазола в соответствии со способами, описанными выше. 500 МГц ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,64 (с, 1H), 8,08 (дд, J = 4,8, 1,8 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,85 (дд, J = 7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,34 – 7,28 (м, 2H), 7,28 – 7,22 (м, 2H), 6,79 (с, 1H), 6,69 (дд, J = 7,7, 4,8 Гц, 1H), 6,24 (с, 2H), 5,39 (с, 2H), 4,01 (с, 2H). MS: 333,1 [M+H]⁺.

[0671] **Пример 200:** 3-(3-(4-((4H-1,2,4-триазол-4-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0672] Соединение синтезировали из промежуточного соединения В и 1H-1,2,4-триазола в соответствии со способами, описанными выше. 500 МГц ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,59 (с, 2H), 8,08 (дд, J = 4,8, 1,9 Гц, 1H), 7,85 (дд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,37 – 7,24 (м, 4H), 6,79 (с, 1H), 6,69 (дд, J = 7,7, 4,7 Гц, 1H), 6,24 (с, 2H), 5,25 (с, 2H), 4,02 (с, 2H). MS: 333,2 [M+H]⁺.

[0673] **Пример 201:** 3-(3-(4-(((3-фтор-5-метоксифенил)амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0674] Соединение синтезировали из промежуточного соединения В и 3-фтор-5-метоксианилина в соответствии со способами, описанными выше. MS: 405,2 [M+H]⁺.

[0675] **Пример 202:** 3-(3-(((6-(2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)этокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0676] Соединение синтезировали из промежуточного соединения Е и 2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)этан-1-ола в соответствии со способами, описанными выше. MS: 364,2 [M+H]⁺.

[0677] **Пример 203:** 3-(3-(4-(пиридин-2-ил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0678] Соединение синтезировали из промежуточного соединения А и сложного пинаколового эфира 4-(2-пиридирил)фенилбороновой кислоты в соответствии со способами, описанными выше. 500 МГц ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,79 (ддд, J = 5,5, 1,8, 0,8 Гц, 1H), 8,44 – 8,33 (м, 2H), 8,31 – 8,19 (м, 4H), 8,15 – 8,09 (м, 2H), 7,81 – 7,74 (м, 1H), 7,60 – 7,54 (м, 2H), 7,12 (с, 1H), 7,05 (дд, J = 7,6, 6,2 Гц, 1H), 4,21 (с, 2H). MS: 329,1 [M+H]⁺.

[0679] **Пример 204:** 3-(3-(4-(пиридин-4-ил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0680] Соединение синтезировали из промежуточного соединения А и сложного пинаколового эфира 4-(пиридин-4-ил)фенилбороновой кислоты в соответствии со способами, описанными выше. MS: 329,2 [M+H]⁺.

[0681] **Пример 205:** 3-(3-(((6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0682] Соединение синтезировали из промежуточного соединения А и 6-(4-фторфенил)пиридин-3-бороновой кислоты в соответствии со способами, описанными выше. 500 МГц ^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,75 (дд, $J = 2,3, 1,0$ Гц, 1H), 8,39 (дд, $J = 7,7, 1,6$ Гц, 1H), 8,28 – 8,02 (м, 7H), 7,42 – 7,33 (м, 2H), 7,12 (с, 1H), 7,05 (дд, $J = 7,6, 6,1$ Гц, 1H), 4,26 (с, 2H). MS: 347,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0683] **Пример** 206: 3-(3-((6-(имидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0684] Соединение синтезировали из промежуточного соединения Е и имидазо[1,2-а]пиридин-7-илметанола в соответствии со способами, описанными выше. MS: 399,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0685] **Пример** 207: 3-(3-((6-((5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0686] Соединение синтезировали из промежуточного соединения Е и (5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)метанол в соответствии со способами, описанными выше. MS: 408,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0687] **Пример 208:** 3-(3-(4-(3-фторбензил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0688] Соединение синтезировали из промежуточного соединения В и (3-фторфенил)бороновой кислоты в соответствии со способами, описанными выше. 500 МГц ^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,08 (дд, $J = 4,8, 1,8$ Гц, 1H), 7,86 (дд, $J = 7,7, 1,9$ Гц, 1H), 7,34 – 7,28 (м, 1H), 7,25 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,21 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,09 – 7,03 (м, 2H), 7,02 – 6,96 (м, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,69 (дд, $J = 7,7, 4,8$ Гц, 1H), 6,24 (с, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,93 (с, 2H). MS: 360,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0689] **Пример** 209: 2-(3-(4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)бензил)фенил)пропан-2-ол

[0690] Соединение синтезировали из промежуточного соединения В и (3-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)бороновой кислоты в соответствии со способами, описанными выше. MS: 400,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0691] **Пример** 210: 3-(3-((6-((2-хлор-3-фторпиридин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0692] Соединение синтезировали из промежуточного соединения Е и (2-хлор-3-фторпиридин-4-ил)метанола в соответствии со способами, описанными выше. MS: 412,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0693] **Пример** 211: N-(3-(4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)бензил)фенил)метансульфонамид

[0694] Соединение синтезировали из промежуточного соединения В и (3-(метилсульфонамидо)фенил)бороновой кислоты в соответствии со способами, описанными выше. MS: 435,3 [M+H]⁺.

[0695] **Пример 212:** 3-(3-(4-(3,5-дифторбензил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0696] Соединение синтезировали из промежуточного соединения В и (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты в соответствии со способами, описанными выше. 500 МГц ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,08 (дд, J = 4,8, 1,9 Гц, 1H), 7,86 (дд, J = 7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,25 (кв, J = 8,3 Гц, 4H), 7,06 – 6,93 (м, 3H), 6,80 (с, 1H), 6,69 (дд, J = 7,7, 4,7 Гц, 1H), 6,24 (с, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,93 (с, 2H). MS: 377,9 [M+H]⁺.

[0697] **Пример 213:** 3-(3-((6-(3-фенилпропокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0698] Соединение синтезировали из промежуточного соединения Е и 3-фенилпропан-1-ола в соответствии со способами, описанными выше. MS: 387,2 [M+H]⁺.

[0699] **Пример 214:** 3-(3-((6-(3-(4-(бензилокси)фенил)пропокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0700] Соединение синтезировали из промежуточного соединения Е и 3-(4-(бензилокси)фенил)пропан-1-ола в соответствии со способами, описанными выше. MS: 493,1 [M+H]⁺.

[0701] **Пример 215:** 3-(3-((6-(2,2-дифенилэтокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0702] Соединение синтезировали из промежуточного соединения Е и 2,2-дифенилэтан-1-ола в соответствии со способами, описанными выше. MS: 449,3 [M+H]⁺.

[0703] **Пример 216:** 3-(3-(4-(3-фтор-5-метоксибензил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0704] Соединение синтезировали из промежуточного соединения В и (3-фтор-5-метоксифенил)бороновой кислоты в соответствии со способами, описанными выше. MS: 390,0 [M+H]⁺.

[0705] **Пример 217:** 3-(3-((6-((3-метил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0706] Соединение синтезировали из промежуточного соединения Е и (3-метил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил)метанола в соответствии со способами, описанными выше. MS: 472,3 [M+H]⁺.

[0707] **Пример 218:** 3-(3-((6-((3-хлорпиридин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0708] Соединение синтезировали из промежуточного соединения Е и (3-хлорпиридин-4-ил)метанола в соответствии со способами, описанными выше. MS: 394,1 [M+H]⁺.

[0709] **Пример 219:** 3-(3-((6-((2,6-дихлорпиридин-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0710] Соединение синтезировали из промежуточного соединения Е и (2,6-дихлорпиридин-4-ил)метанола в соответствии со способами, описанными выше. MS: 428,1 [M+H]⁺.

[0711] **Пример 220:** 3-(3-((6-((2-хлортиазол-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0712] Соединение синтезировали из промежуточного соединения Е и (2-хлортиазол-4-ил)метанола в соответствии со способами, описанными выше. MS: 399,9 [M+H]⁺.

[0713] **Пример 221:** 3-(3-((6-((5-хлортиофен-2-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0714] Соединение синтезировали из промежуточного соединения Е и (5-хлортиофен-2-ил)метанола в соответствии со способами, описанными выше. MS: 398,9 [M+H]⁺.

[0715] **Пример 222:** 3-(3-((6-((6-хлорпиридин-2-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0716] Соединение синтезировали из промежуточного соединения Е и (6-хлорпиридин-2-ил)метанола в соответствии со способами, описанными выше. MS: 393,8 [M+H]⁺.

[0717] **Пример 223:** 3-(3-((6-((6-бромпиридин-2-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0718] Соединение синтезировали из промежуточного соединения Е и (6-бромпиридин-2-ил)метанола в соответствии со способами, описанными выше. MS: 440,2 [M+H]⁺.

[0719] **Пример 224:** 3-((5-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)пиридин-2-ил)окси)пропаннитрил

[0720] Соединение синтезировали из промежуточного соединения Е и 3-гидроксипропаннитрила в соответствии со способами, описанными выше. MS: 322,2 [M+H]⁺.

[0721] **Пример 225:** 3-(3-((6-(бут-3-ин-1-илокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0722] Соединение синтезировали из промежуточного соединения Е и бут-3-ин-1-ола в соответствии со способами, описанными выше. MS: 321,2 [M+H]⁺.

[0723] **Пример 226:** 3-(3-((6-((6-фторпиридин-2-ил)метокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0724] Соединение синтезировали из промежуточного соединения Е и (6-фторпиридин-2-ил)метанола в соответствии со способами, описанными выше. MS: 377,8 [M+H]⁺.

[0725] **Пример 227:** 3-(3-((6-морфолинопиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0726] Соединение синтезировали из промежуточного соединения А и сложного пинаколового эфира 6-морфолинопиридин-3-илбороновой кислоты в соответствии со способами, описанными выше. MS: 338,5 [M+H]⁺.

[0727] **Пример 228:** 3-(3-(4-(морфолиносulьфонил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0728] Соединение синтезировали из промежуточного соединения А и 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилсульфонил)морфолина в соответствии со способами, описанными выше. MS: 401,4 [M+H]⁺.

[0729] **Пример 229:** 3-(3-((6-(2-фенилпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0730] Соединение синтезировали из промежуточного соединения Е и 2-фенилпирролидина в соответствии со способами, описанными выше. MS: 398,2 [M+H]⁺.

[0731] **Пример 230:** 3-(3-((6-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0732] Соединение синтезировали из промежуточного соединения А и сложного пинаколового эфира 2-(пиперидин-1-ил)пиридин-5-бороновой кислоты в соответствии со способами, описанными выше. 500 МГц ¹H-ЯМР (гидрохлорид, DMSO-d₆) δ 8,36 (дд, J = 7,4, 1,5 Гц, 1H), 8,21 (дд, J = 6,1, 1,6 Гц, 1H), 8,12 (ушир. с, 2H), 8,01 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 9,4, 2,2 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,05 (дд, J = 7,6, 6,1 Гц, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,73 (т, J = 5,4 Гц, 4H), 1,70 – 1,57 (м, 6H). MS: 336,4 [M+H]⁺.

[0733] **Пример 231:** 3-(3-(4-(((3-азидофенил)амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0734] Соединение синтезировали из промежуточного соединения В и 3-азидоанилина в соответствии со способами, описанными выше. 500 МГц ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 8,14 (дд, J = 4,9, 1,8 Гц, 1H), 7,70 (дд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,35 – 7,29 (м, 2H), 7,30 – 7,23 (м, 2H), 7,12 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,70 (дд, J = 7,7, 4,9 Гц, 1H), 6,43 – 6,37 (м, 2H), 6,28 – 6,21 (м, 2H), 5,39 (с, 2H), 4,30 (с, 2H), 4,16 (с, 1H), 4,05 (с, 2H). MS: 398,2 [M+H]⁺.

[0735] **Пример 232:** 4-((4-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)бензил)амино)-5-фторпиримидин-2(1H)-он

[0736] Соединение синтезировали из промежуточного соединения В и флуцитозина в соответствии со способами, описанными выше. MS: 393,3 [M+H]⁺.

[0737] **Пример 233:** (Е)-3-(3-(4-(3-фторстирил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0738] Соединение синтезировали из Примера 97 в соответствии со способами, описанными для Примера 99, но с использованием 1-фтор-3-винилбензола. MS: 371,9 [M+H]⁺.

[0739] **Пример 234:** 3-(3-(4-((6-хлорпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0740] Соединение синтезировали из промежуточного соединения C и 2,6-дихлорпиридина в соответствии со способами, описанными выше. MS: 378,9 [M+H]⁺.

[0741] **Пример 235:** 3-(3-(4-((3-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0742] Соединение синтезировали из промежуточного соединения C и 2,3-дифторпиридина в соответствии со способами, описанными выше. MS: 363,1 [M+H]⁺.

[0743] **Пример 236:** 3-(3-(4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0744] Соединение синтезировали из промежуточного соединения C и 5-хлор-2,3-дифторпиридина в соответствии со способами, описанными выше. MS: 397,1 [M+H]⁺.

[0745] **Пример 237:** 5-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)-N-(2,6-дифторфенил)пиридин-2-амин

[0746] Соединение синтезировали из промежуточного соединения E и 2,6-дифторанилина в соответствии со способами, описанными выше. MS: 380,2 [M+H]⁺.

[0747] **Пример 238:** 5-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)-N-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-амин

[0748] Соединение синтезировали из промежуточного соединения E и 3,5-дифторанилина в соответствии со способами, описанными выше. MS: 380,0 [M+H]⁺.

[0749] **Пример 239:** 3-(3-(4-((4,6-дифторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0750] Соединение синтезировали из промежуточного соединения C и 2,4,6-трифторпиридина в соответствии со способами, описанными выше. MS: 380,9 [M+H]⁺.

[0751] **Пример 240:** 3-(3-(4-((4-хлортиазол-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0752] Соединение синтезировали из промежуточного соединения C и 2,4-дихлортиазола в соответствии со способами, описанными выше. MS: 385,1 [M+H]⁺.

[0753] **Пример 241:** 3-(3-(4-((3,5,6-трифторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0754] Соединение синтезировали из промежуточного соединения C и 2,3,5,6-тетрафторпиридина в соответствии со способами, описанными выше. MS: 398,9 [M+H]⁺.

[0755] **Пример 242:** 3-(3-(4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0756] Соединение синтезировали из промежуточного соединения С и 2,3,5-трифторпиридина в соответствии со способами, описанными выше. MS: 380,9 [M+H]⁺.

[0757] **Пример 243:** 3-(3-(4-(пиримидин-2-илокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0758] Соединение синтезировали из промежуточного соединения С и 2-хлорпиримидина в соответствии со способами, описанными выше. MS: 346,0 [M+H]⁺.

[0759] **Пример 244:** 5-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)-N-(2,5-дифторфенил)пиридин-2-амин

[0760] Соединение синтезировали из промежуточного соединения Е и 2,5-дифторанилина в соответствии со способами, описанными выше. MS: 380,1 [M+H]⁺.

[0761] **Пример 245:** 5-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)-N-(2,3,4-трифторфенил)пиридин-2-амин

[0762] Соединение синтезировали из промежуточного соединения Е и 2,3,4-трифторанилина в соответствии со способами, описанными выше. MS: 398,0 [M+H]⁺.

[0763] **Пример 246:** 3-(3-(4-((5-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0764] Соединение синтезировали из промежуточного соединения С и 2,5-дифторпиридина в соответствии со способами, описанными выше. MS: 363,1 [M+H]⁺.

[0765] **Пример 247:** 3-(3-((6-(циклопропилметокси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0766] Соединение синтезировали из промежуточного соединения J и циклопропилметанола в соответствии со способами, описанными выше. MS: 340,7 [M+H]⁺.

[0767] **Пример 248:** 3-(3-((2-(3,5-дифторфенокси)пиримидин-5-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0768] 3,5-Дифторфенол (109 мг, 0,834 ммоль) растворяли в DMF (0,5 мл), и по каплям добавляли KOtBu (1М в THF, 730 мкл, 0,730 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 мин, и добавляли раствор 3-(3-((2-хлорпиримидин-5-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение L, 30 мг, 0,104 ммоль) в DMF (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 60°C и сразу очищали методом флэш-хроматографии с получением 3-(3-((2-(3,5-дифторфенокси)пиримидин-5-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (17 мг, 0,045 ммоль, выход 42,8%). 500 МГц ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,70 (с, 2H), 8,10 (дд, J = 4,8, 1,8 Гц, 1H), 7,86 (дд, J = 7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,21 – 7,06 (м, 3H), 6,89 (с, 1H), 6,71 (дд, J = 7,7, 4,8 Гц, 1H), 6,28 (с, 2H), 4,10 (с, 2H). MS: 382,0 [M+H]⁺.

[0769] **Пример 249:** 3-(3-((2-((3-фторбензил)окси)пиримидин-5-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0770] Соединение синтезировали из промежуточного соединения L и в соответствии со способами, описанными выше. MS: 378,1 [M+H]⁺.

[0771] **Пример 250:** 5-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)-3-фтор-N-(2-фторфенил)пиридин-2-амин

[0772] Соединение синтезировали из промежуточного соединения J и 2-фторанилина в соответствии со способами, описанными выше. MS: 380,0 [M+H]⁺.

[0773] **Пример 251:** 3-(3-((5-фтор-6-((3-фторбензил)окси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0774] Соединение синтезировали из промежуточного соединения J и (3-фторфенил)метанола в соответствии со способами, описанными выше. MS: 394,7 [M+H]⁺.

[0775] **Пример 252:** 3-(3-((6-(3,5-дифторфенокси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0776] Соединение синтезировали из промежуточного соединения J и 3,5-дифторфенола в соответствии со способами, описанными выше. MS: 398,5 [M+H]⁺.

[0777] **Пример 253:** 5-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)-N-(2,6-дифторфенил)-3-фторпиридин-2-амин

[0778] Соединение синтезировали из промежуточного соединения J и 2,6-дифторанилина в соответствии со способами, описанными выше. MS: 398,0 [M+H]⁺.

[0779] **Пример 254:** 3-(3-((5-фтор-6-(2-фторфенокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0780] Соединение синтезировали из промежуточного соединения J и 2-фторфенола в соответствии со способами, описанными выше. MS: 380,9 [M+H]⁺.

[0781] **Пример 255:** 3-(3-((5-фтор-6-феноксипиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0782] Соединение синтезировали из промежуточного соединения J и фенола в соответствии со способами, описанными выше. MS: 362,7 [M+H]⁺.

[0783] **Пример 256:** 3-(3-((5-фтор-6-(3-фторфенокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0784] Соединение синтезировали из промежуточного соединения J и 3-фторфенола в соответствии со способами, описанными выше. MS: 380,8 [M+H]⁺.

[0785] **Пример 257:** 3-(3-((6-(бензилокси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0786] Соединение синтезировали из промежуточного соединения J и бензилового спирта в соответствии со способами, описанными выше. MS: 376,6 [M+H]⁺.

[0787] **Пример 258:** 3-(3-(3-фтор-4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0788] 4-((5-(2-Аминопиримидин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)-2-фторфенол (промежуточное соединение K, 100 мг, 0,351 ммоль) растворяли в DMF (1 мл), и по каплям добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (1M в THF, 421 мкл, 0,421 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 мин, и добавляли раствор 2,6-дифторпиридин (81 мг, 0,701 ммоль) в DMF (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 60°C и сразу очищали методом флэш-хроматографии с получением 3-(3-(3-фтор-4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин. 500 МГц ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,10 (дд, J = 4,8, 1,8 Гц, 1H), 8,05 (кв, 1H), 7,89 (дд, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 11,6, 2,0 Гц, 1H), 7,33 (т, 1H), 7,23 (ддд, J = 8,3, 1,9, 0,8 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 6,94 – 6,85 (м, 2H), 6,71 (дд, J = 7,7, 4,8 Гц, 1H), 6,29 (с, 2H), 4,11 (с, 2H). MS: 380,9 [M+H]⁺.

[0789] **Пример 259:** 3-(3-(3-фтор-4-(пиримидин-2-илокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0790] Соединение синтезировали из промежуточного соединения K и 2-хлорпиримидина в соответствии со способами, описанными выше. MS: 363,9 [M+H]⁺.

[0791] **Пример 260:** 3-(3-((5-фтор-6-((2-фторбензил)окси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0792] Соединение синтезировали из промежуточного соединения J и (2-фторфенил)метанола в соответствии со способами, описанными выше. MS: 394,7 [M+H]⁺.

[0793] **Пример 261:** 3-(3-(4-((2,6-дифторпиридин-4-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин

[0794] Соединение синтезировали из промежуточного соединения В и (2,6-дифторпиридин-4-ил)бороновой кислоты в соответствии со способами, описанными выше. MS: 379,3 [M+H]⁺.

[0795] Примеры 262-495 могут быть синтезированы, как описано в любом из представленных выше Примеров.

[0796] **Пример 496:** Оценка активности соединений в отношении изолятов *C. neoformans* и *C. gattii*

[0797] В этом исследовании оценивали активность соединений в отношении изолятов *C. neoformans* и *C. gattii*. Синтезировали N-фосфоноксиметильные пролекарственные средства указанных молекул и два из этих пролекарственных средств оценивали в модели

диссеминированной инфекции *C. neoformans*, где 100 мг/кг АВТ ввели перорально за 2 ч до терапии.

[0798] Криптококковый менингит (КМ), вызванный, главным образом, *Cryptococcus neoformans*, является всегда смертельным, если его не лечить. Варианты лечения ограничены, особенно в бедных географических регионах, и показатели смертности остаются высокими, несмотря на существующие методы лечения. В настоящем примере оценивали активность нескольких соединений *in vitro* и *in vivo*, включая в себя соединение **2** и его пролекарственное средство - соединение **1**. Эти соединения нацелены на консервативный фермент Gwt1, который необходим для локализации маннопротеинов клеточной стенки, заякоренных гликозилфосфатидилинозитолом (GPI), у грибов.

[0799] Ингибиторы Gwt1 характеризовались низкими значениями МИС, находящимися в диапазоне от 0,004 мкг/мл до 0,5 мкг/мл, в отношении как *C. neoformans*, так и *C. gattii*. Соединение **2** и 3-(3-(4-(бензилокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин продемонстрировали синергизм *in vitro* с флуконазолом (FICI 0,37). В модели СМ соединение **1** и флуконазол, отдельно, снижали $\log_{10}$ колониеобразующих единиц (КОЕ)/г головного мозга (0,78 и 1,04 соответственно), тогда как комбинация приводила к снижению, составляющему 3,52 $\log_{10}$ КОЕ/г головного мозга.

[0800] Эффективность, измеренную по снижению грибковой нагрузки в головном мозге и легких, наблюдалась также для другого пролекарственного средства ингибитора Gwt1, (2-амино-3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфата, где дозозависимое снижение грибковой нагрузки находилось в диапазоне от 5,91 до 1,79 $\log_{10}$ КОЕ/г легких и от 7,00 до 0,92 $\log_{10}$ КОЕ/г головного мозга, что представляет почти полную или полную стерилизацию тканей легких и головного мозга при более высоких дозах. Эти данные подтверждают дальнейшую клиническую оценку этого нового класса противогрибковых средств при СМ.

In vitro* активность ингибиторов Gwt1 в отношении *Cryptococcus

[0801] **Профиль противогрибковой чувствительности.** Несколько соединений являлись очень активными в отношении всех 4 оцененных штаммов грибов (таблица 3), при этом значения МИС или МЕС варьировали от 0,004 до 0,25 мкг/мл против *C. neoformans*, *C. gattii*, *Candida albicans* и *Aspergillus fumigatus*. По сравнению со значениями МИС соединения **2** против *Cryptococcus*, 3-(3-(4-(бензилокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин и 3-(3-((6-(бензилокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин продемонстрировали в 4-8 раз более низкие значения МИС, тогда как 3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин продемонстрировал в 32 раза более низкие значения МИС. (Таблица 3).

Таблица 3. *In vitro* профили чувствительности ингибиторов Gwt1

Соединение	Пролекарственное средство	MIC ² (мкг/мл)			MIC или MEC ² (мкг/мл)
		<i>C. neoformans</i> H99	<i>C. gattii</i> WM276	<i>C. albicans</i> 90028	<i>A. fumigatus</i> MYA3626
Соединение 2	Соединение 1	0,25	0,125	0,008	0,008
Пр. 185	Пр. 173	0,031	0,031	0,016	0,016
Пр. 111	Пр. 172	0,008	0,004	0,031	0,063
Пр. 142	Пр. 174	0,031	0,016	0,031	0,008
AMB	--	0,25	0,25	1	1
FLC	--	2	1	0,5	>16
CAS	--	ND ¹	ND	0,5	0,25

[0802] Ингибиторы Gwt1 являются синергетическими с FLC. Оценивали синергизм соединения 2 и 3-(3-(4-(бензилокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин в комбинации с FLC с использованием стандартных методик разбавления с использованием микротитрования. Синергизм (значения FICI <0,5) наблюдали для обоих соединений против *C. neoformans* H99: FLC/соединение 2 (0,37), FLC/3-(3-(4-(бензилокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (0,37). Важно отметить, что антагонизма не наблюдалось.

[0803] Активность ингибиторов Gwt1 в отношении чувствительных и нечувствительных/устойчивых к FLC штаммов. Активности соединения 2, 3-(3-(4-(бензилокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин, 3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин, 3-(3-((6-(бензилокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин, AMB и FLC исследовали в отношении коллекции чувствительных и нечувствительных/устойчивых к FLC (MIC ≥16 мкг/мл) штаммов *C. neoformans* и *C. gattii*. 3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин являлся наиболее активным исследованным соединением со значениями MIC, находящимися в диапазоне от 0,004 до 0,031 мкг/мл в отношении всех исследованных 18 штаммов, за ним следовал 3-(3-((6-(бензилокси)пиридин-3-

ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (диапазон 0,016 - 0,125 мкг/мл), 3-(3-(4-(бензилокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (диапазон 0,031 - 0,25 мкг/мл) и соединение **2** (диапазон 0,125 - 0,5 мкг/мл) (таблица 2). В соответствии с различными механизмами действия, активность иллюстративных соединений, а также АМВ была неизменной для устойчивых к FLC штаммов DUMC118 и RSA-MW-3615 по сравнению с чувствительными штаммами (таблица 2). Устойчивый к FLC *C. neoformans* DUMC158.03 продемонстрировал несколько более высокие значения MIC для четырех иллюстративных соединений, а также АМВ, что позволяет предположить, что в этом штамме могут присутствовать дополнительные нецелевые мутации.

In vivo* активность ингибиторов Gwt1 в отношении *C. neoformans

[0804] Эффективность соединения 1 отдельно и в комбинации с FLC в модели криптококкового менингита на мышах. Эффективность соединения 1 и FLC оценивали в хорошо известной модели КМ на мышах. Поскольку криптококковые инфекции могут быть гематогенно диссеминированы на другие органы, оценивали КОЕ легких и головного мозга. Самцов мышей CD-1 инфицировали с помощью $5,9 \times 10^4$ КОЕ штамма *C. neoformans* H99 путем инъекции в боковую хвостовую вену. Мышей распределяли по четырем группам ($n = 10$), состоящим из следующего: а) лечение соединением **1**; б) лечение соединением **1** вместе с FLC, в) лечение FLC или г) контроль - отсутствие лечения. Лечение начинали в течение 1 ч после инфицирования. Соединение **1** вводили перорально через зонд в дозе 390 мг/кг трижды в день с интервалом, составляющим приблизительно восемь часов. АВТ не использовали в этой модели, поэтому дозировка TID (три раза в день) соединения **1** была необходима из-за короткого периода полувыведения соединения **2** у мышей (от 1,40 до 2,75 ч) (34). FLC (2 мг/мл, Sagent Pharmaceuticals, Schaumburg, IL) вводили в дозе 80 мг/кг/день внутривенно (IV).

[0805] Среднее значение $\log_{10}$ КОЕ/г головного мозга и легких у не получивших лечение контрольных мышей составляло $7,81 \pm 0,19$ и $5,97 \pm 0,47$ соответственно. Значимые различия ($P = <0,05$) в отношении легочной грибковой нагрузки наблюдали во всех группах лечения (соединение **1**, FLC и соединение **1** вместе с FLC) по сравнению с не получившим лечение контролем. В легких снижение $\log_{10}$ КОЕ/г грибковой нагрузки было одинаковым для всех трех групп лечения по сравнению с не получившим лечение контролем: соединение **1** (1,50), FLC (1,30) и комбинированная терапия (1,84), без статистически значимых различий между группами лечения.

[0806] В головном мозге у мышей, получивших лечение соединением **1**, наблюдали снижение грибковой нагрузки, составляющее $0,78 \log_{10}$ КОЕ/г, по сравнению с контрольной группой, которая существенно не отличалась. Однако значимое снижение $\log_{10}$ КОЕ/г

грибковой нагрузки по сравнению с контрольной группой наблюдали только для FLC отдельно (1,04) и комбинации соединения **1** и FLC (3,51) ($P < 0,01$ и $P < 0,001$ соответственно).

[0807] Эффект АВТ на фармакокинетические параметры иллюстративных соединений.

[0808] Фармакокинетику (РК) соединения **2**, 3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин, 3-(3-(4-(бензилокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин и 3-(3-((6-(бензилокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин сравнивали у самцов мышей CD-1 после введения 26 мг/кг соответствующего пролекарственного средства (соединения **1**, (2-амино-3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфата, (2-амино-3-(3-(4-(бензилокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфата, (2-амино-3-(3-((6-(бензилокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфата) либо перорально, либо с помощью внутрибрюшинной (IP) инъекции (таблица 4). В половине когорт 100 мг/кг АВТ вводили за 2 ч до введения соединения. Хотя значения AUC аналитов различались в 4 раза после перорального введения 4 пролекарственных средств, добавление АВТ приводило к сходным воздействиям соединения **2**, 3-(3-(4-(бензилокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин и 3-(3-((6-(бензилокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин. Полученное в результате воздействие 3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин было приблизительно в 2 раза выше, чем у трех других оцениваемых соединений. Добавление АВТ приводило к увеличению воздействия в 8,6 - 15 раз после перорального введения пролекарственных средств.

Таблица 4. Воздействия ингибиторов Gwt1 после перорального или внутрибрюшинного введения доз пролекарственных средств в присутствии или при отсутствии предшествующего лечения с помощью 100 мг/кг АВТ

Пролекарственное средство	Аналит	Среднее значение AUC ¹ (мкг·ч/мл) в результате дозы 26 мг/кг				Отношение +АВТ/ -АВТ (РО)	Отношение +АВТ/ -АВТ (IP)
		РО	IP	РО + АВТ	IP + АВТ		
Соед. 1	Соед. 2	2,76 ± 0,23	4,36 ± 0,11	41,50 ± 8,09	24,28 ± 17,74	15,0	5,6

Пролечкарственное средство	Аналит	Среднее значение AUC ¹ (мкг·ч/мл) в результате дозы 26 мг/кг				Отношение +ABT/ -ABT (PO)	Отношение +ABT/ -ABT (IP)
		PO	IP	PO + ABT	IP + ABT		
Пр. 172	Пр. 111	10,66 ± 0,48	11,75 ± 1,83	91,28 ± 20,75	97,25 ± 12,61	8,6	8,3
Пр. 173	Пр. 185	4,49 ± 2,32	4,31 ± 0,96	41,94 ± 6,41	35,61 ± 28,22	9,3	8,3
Пр. 174	Пр. 142	3,49 ± 0,27	4,68 ± 0,73	49,92 ± 10,34	72,62 ± 9,07	14,3	15,5

[0809] Когда пролекарственные средства вводили внутривентриально, сходные воздействия получали для аналитов: соединения **2**, 3-(3-(4-(бензилокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин и 3-(3-((6-(бензилокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин, при этом 3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин демонстрировал приблизительно значение AUC в 2 раза выше, чем другие оцениваемые соединения (таблица 4). Добавление АВТ перед внутривентриальным введением лекарственного средства увеличивало воздействия в 5,6 - 15,5 раз. Введение доз внутривентриально выбирали в качестве пути введения для соединения **1**, (2-амино-3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфата и (2-амино-3-(3-(4-(бензилокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфата в модели СМ.

[0810] Эффективность иллюстративных соединений в модели криптококкового менингита на мышах при введении доз в присутствии пан-ингибитора СУР АВТ. В предварительном эксперименте эффективности соединения **1**, (2-амино-3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфата и (2-амино-3-(3-(4-(бензилокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфата оценивали в диссеминированной модели СМ (n=5 мышей/когорта). 100 мг/кг АВТ вводили перорально самцам мышей CD-1 за 2 ч до введения соединений. Мышам вводили инъекцию $6,9 \times 10^4$ CFU *C. neoformans* штамма H99 каждой мыши через боковую хвостовую вену при T= 0 ч. Лечение с помощью каждого пролекарственного

средства начинали приблизительно через 1 ч после инфицирования с помощью внутрибрюшинного введения и продолжали ежедневно в течение 7 дней с 100 мг/кг АВТ, вводимого перорально за 2 ч перед каждой дозой соединения. Средние количества $\log_{10}$ КОЕ/г головного мозга и легких у не получивших лечение контрольных мышей составляло $7,83 \pm 0,09$ и $4,67 \pm 0,88$, соответственно (фиг. 1).

[0811] В легком ни доза, составляющая 34 мг/кг, ни доза, составляющая 85 мг/кг соединения **1**, не достигала статистически значимого снижения в $\log_{10}$ КОЕ/г ткани по сравнению с не получившим лечение контролем. Следует отметить, что 390 мг/кг соединения **1**, вводимого перорально TID приводит к более высоким значениям AUC, чем 85 мг/кг соединения **1**, вводимого внутрибрюшинно QD с АВТ (фиг. 2), таким образом, лучшая эффективность в легком наблюдалась при монотерапии соединением **1**. В легком введение 60 мг/кг или 34 мг/кг (2-амино-3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфата снижало нагрузки в ткани ниже предела обнаружения (приблизительно $4,67 \log_{10}$ КОЕ/г ткани легкого). Для (2-амино-3-(3-(4-(бензилокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфата снижение КОЕ в легком составляло $3,28 \log_{10}$ КОЕ/г (85 мг/кг QD) и $1,07 \log_{10}$ КОЕ/г (34 мг/кг QD).

[0812] В головном мозге введение 60 мг/кг или 34 мг/кг (2-амино-3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфата приводило к снижению, составляющему 7,13 и 7,05 $\log_{10}$ КОЕ/г ткани головного мозга, соответственно. Для (2-амино-3-(3-(4-(бензилокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфата снижение КОЕ в головном мозге составляло $2,72 \log_{10}$ КОЕ/г (85 мг/кг QD) и $1,66 \log_{10}$ КОЕ/г (34 мг/кг QD). Введение 85 мг/кг соединения **1** демонстрировало умеренное снижение $\log_{10}$ КОЕ/г (0,85), что, тем не менее, не достигло статистической значимости.

[0813] Исследование зависимости эффективности от дозы проводили с (2-амино-3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфатом и (2-амино-3-(3-(4-(бензилокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфатом для подтверждения наблюдаемой активности. В этом исследовании QD дозы, составляющие 7,5, 20 и 60 мг/кг, оценивали в сочетании с введением АВТ. Дозу QD, составляющую 60 мг/кг, без АВТ также оценивали в качестве контроля.

[0814] Средние количества $\log_{10}$ КОЕ/г ткани у не получивших лечение контрольных мышей составляли $7,83 \pm 0,07$ (головной мозг) и $5,91 \pm 0,24$ (легкое) (фиг. 2). Контрольные животные, которые получали ежедневные дозы, составляющие 100 мг/кг АВТ без

соединения, характеризовались значениями $\log_{10}$ КОЕ/г ткани, составляющими $8,07 \pm 0,28$ (головной мозг) и $7,04 \pm 0,34$ (легкое).

[0815] Как (2-амино-3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат, так и (2-амино-3-(3-(4-(бензилокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат демонстрировали дозозависимый эффект в снижении $\log_{10}$ КОЕ/г ткани головного мозга и легкого при использовании АВТ. Когорты, которые получали 60 мг/кг/день иллюстративных соединений без АВТ, показали или численное, но незначимое снижение в легочной нагрузке, составляющее $0,74 \log_{10}$ КОЕ/г ((2-амино-3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат), или отсутствие снижения в $\log_{10}$ КОЕ/г ткани мышцы, что согласуется с более коротким периодом полувыведения и более низким воздействием.

[0816] Для (2-амино-3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфата с АВТ дозозависимые снижения в $\log_{10}$ КОЕ/г находились в диапазоне от 5,91 до 1,79 для легкого и от 7,00 до 0,92 для головного мозга. Все когорты лечения с помощью АВТ вместе с (2-амино-3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфатом демонстрировали снижения в грибковой нагрузке в легком, которые были статистически значимыми по сравнению с контрольной группой, которой вводили АВТ ($P \leq 0,05$). Два самых высоких уровня дозировки АВТ вместе с (2-амино-3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат также показали снижения в грибковой нагрузке в головном мозге, находящиеся в диапазоне от 6,99 до 2,95 $\log_{10}$ КОЕ/г ($P \leq 0,05$).

[0817] Для (2-амино-3-(3-(4-(бензилокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфата дозозависимые изменения в $\log_{10}$ КОЕ/г находились в диапазоне от снижения, составляющего $1,55 \log_{10}$ КОЕ/г, до увеличения, составляющего 1,20, для легкого и от снижения, составляющего 1,45, до увеличения, составляющего 0,24, для головного мозга. Тем не менее, ни одно из указанных снижений не достигало статистической значимости по сравнению с контрольной группой, которой вводили АВТ. Статистическая значимость также не была достигнута, когда эти когорты оценивали по сравнению с контролем несущей средой при отсутствии АВТ.

[0818] Результаты эксперимента по зависимости эффекта от дозы согласовались с предварительными данными о том, что (2-амино-3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат демонстрировал почти полную или полную стерилизацию ткани легкого и головного мозга в дозах, составляющих 34 и 60 мг/кг (вместе с АВТ).

[0819] **Анализ значений AUC по сравнению с изменением в $\log_{10}$ КОЕ/г ткани.** Три соединения, оцененные в модели эффективности, характеризовались значениями MIC для заражающего штамма (*C. neoformans* H99), которые отличались в 8 - 32 раза: соединение **2** (0,25 мкг/мл), 3-(3-(4-(бензилокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (0,031 мкг/мл) и 3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин (0,008 мкг/мл) (таблица 1). Данные в таблице 4 показывают, что значения AUC после введения внутривенно (вместе с АВТ) находились в диапазоне от 24,3 до 97,3 мкг·ч/мл, что представляет 4-кратную разницу. Чтобы понять влияние различий AUC по сравнению с MIC, оценивали величину изменений $\log_{10}$ КОЕ/г ткани в трех экспериментах.

[0820] Значения AUC в трех экспериментах для соединения **1** (с или без АВТ) находились в диапазоне от 7,0 мкг·ч/мл (7,5 мг/кг соединения **1** QD вместе с АВТ) до 196,3 мкг·ч/мл (390 мг/кг TID). При значении AUC, составляющем 196,3 мкг·ч/мл, наблюдали умеренное, но значимое снижение нагрузки в легком ($1,5 \log_{10}$ КОЕ/г). Более низкие значения AUC не были эффективными. Значения AUC находились в диапазоне от 10,0 до 116,4 мкг·ч/мл для (2-амино-3-(3-(4-(бензилокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфата и от 27 до 224,3 мкг·ч/мл для (2-амино-3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфата. Сравнивали эффективность трех соединений в дозе, которая давала сходные значения AUC.

[0821] Значения AUC, составляющие приблизительно 80 мкг·ч/мл. В присутствии АВТ дозы, составляющие 20 мг/кг (2-амино-3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфата, 60 мг/кг (2-амино-3-(3-(4-(бензилокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфата и 80 мг/кг соединения **1** приводили к очень сходным значениям AUC, составляющим 74,8, 82,1 и 79,4 мкг·ч/мл соответственно. Тем не менее, снижения $\log_{10}$ КОЕ/г головного мозга составляли 2,95, 1,45 и 0,85, соответственно, и снижения $\log_{10}$ КОЕ/г легкого составляли 3,69, 1,55 и 0,9. Таким образом, несмотря на одинаковые значения AUC для 3 соединений, лучшая эффективность была связана с более низкими значениями MIC (0,008 мкг/мл, 0,031 мкг/мл и 0,25 мкг/мл, соответственно), что свидетельствует о том, что улучшенная микробиологическая активность в значительной степени объясняет улучшенную эффективность.

[0822] **Эффективность (2-амино-3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфата и АМВ в модели отсроченного лечения криптококкового менингита.** Модель с отсроченным лечением использовали для сравнения эффективности лечения один раз в день с использованием 60 мг/кг (IP) (2-амино-3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-

ил)метилгидрофосфата, 3 мг/кг (IP) АМВ по сравнению с контролем несущей средой (внутрибрюшинно 5% декстроза). Как и в предыдущей модели на мышах, 100 мг/кг АВТ (перорально) вводили за 2 ч до каждой дозы (2-амино-3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфата (n=5 мышей/когорты). Заражение начинали в день 1 и лечение начинали через 24 ч после этого (день 2), а не через 1 ч. Лечение вводили в течение 7 дней (последняя доза в день 8) и мышей умерщвляли в день 9 для подсчета КОЕ.

[0823] Средние количества $\log_{10}$ КОЕ/г ткани у не получивших лечение контрольных мышей составляли $8,15 \pm 0,24$ (головной мозг) и $6,22 \pm 0,93$ (легкое) (фиг. 3). Как (2-амино-3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат, так и АМВ демонстрировали статистически значимое снижение $\log_{10}$ КОЕ/г легкого (4,59 и 4,02, соответственно) по сравнению с не получившей лечение контрольной группой ($P \leq 0,05$). (2-амино-3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат также показал снижение, составляющее 6,84 $\log_{10}$ КОЕ/г головного мозга по сравнению с не получившим лечение контролем, которое являлось значимым ($P \leq 0,01$). Эти данные являются очень сходными со снижениями, наблюдаемыми в когорте, которой вводили 60 мг/кг (2-амино-3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфата вместе с АВТ, как показано на фиг. 2, демонстрируя воспроизводимость этих данных. Хотя АМВ демонстрировал снижение, составляющее 4,40 $\log_{10}$ КОЕ/г головного мозга, это не соответствовало статистической значимости.

[0824] Два дополнительных соединения, 3-(3-(4-(бензилокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин и 3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин, демонстрировали улучшенную в 8-32 раза активность в отношении *C. neoformans* H99 со значениями MIC, составляющими 0,031 и 0,008 мкг/мл соответственно, по сравнению с соединением 2. Это различие в активности также наблюдали в отношении большей панели из 18 изолятов, где значения MIC₉₀ составляли 0,5 мкг/мл (соединение 2), 0,25 мкг/мл (3-(3-(4-(бензилокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин) и 0,031 мкг/мл (3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин) (таблица 4). Эти значения выгодно отличаются от других лекарственных средств, применяемых в клинической практике для СМ. В глобальном исследовании, в котором оценивали противогрибковую активность в отношении 46 штаммов *C. neoformans*, значения MIC₉₀ для азолов находятся в диапазоне от 0,06 мкг/мл (изавуконазол) до 4 мкг/мл (FLC), тогда как эхинокандины являлись в основном неактивными со значениями MIC₉₀ ≥ 16 мкг/мл (35). Аналогично, в исследовании изолятов в США значения MIC₉₀ в отношении *C. neoformans*

составляли: АМВ (2 мкг/мл) и 5-флуцитозин (8 мкг/мл), и только итраконазол (0,125 мкг/мл) и кетоконазол (0,06 мкг/мл) демонстрировали низкие значения MIC₉₀.

Таблица 4. Активность ингибиторов Gwt1 в отношении чувствительных и нечувствительных/устойчивых к FLC штаммов *Cryptococcus*

Вид	Изолят	MIC (мкг/мл)				AMB	FLC
		001A	2020	2039	2041		
<i>C. neoformans</i>	H99	0,125	0,031	0,004	0,031	0,25	1
<i>C. neoformans</i>	DUMC 118.00	0,25	0,063	0,016	0,063	0,25	64
<i>C. neoformans</i>	DUMC 158.03	0,25	0,25	0,031	0,125	1	32
<i>C. neoformans</i>	MYA-4564	0,125	0,063	0,004	0,016	0,25	4
<i>C. neoformans</i>	MYA-4565	0,5	0,25	0,031	0,125	0,125	1
<i>C. neoformans</i>	MYA-4566	0,25	0,125	0,008	0,063	0,25	2
<i>C. neoformans</i>	MYA-4567	0,25	0,063	0,016	0,031	0,25	1
<i>C. neoformans</i>	14116	0,125	0,031	0,004	0,016	0,25	4
<i>C. neoformans</i>	76484	0,125	0,063	0,004	0,016	0,25	4
<i>C. gattii</i>	RSA-MW-3615	0,125	0,031	0,004	0,016	0,25	64
<i>C. gattii</i>	MYA-4877	0,25	0,063	0,008	0,016	0,25	4
<i>C. gattii</i>	MYA-4093	0,5	0,125	0,016	0,125	0,25	2
<i>C. gattii</i>	MYA-4094	0,25	0,25	0,016	0,063	0,25	2
<i>C. gattii</i>	MYA-4560	0,25	0,063	0,008	0,016	0,063	1
<i>C. gattii</i>	MYA-4561	0,5	0,125	0,016	0,031	0,25	4
<i>C. gattii</i>	MYA-4562	0,25	0,125	0,016	0,031	0,25	2
<i>C. gattii</i>	MYA-4563	0,5	0,125	0,016	0,031	0,125	4
<i>C. gattii</i>	MYA-4560	0,25	0,063	0,008	0,016	0,063	1
GEOMEAN		0,241	0,085	0,010	0,034	0,215	3,564
MIC ₉₀		0,5	0,25	0,031	0,125	0,25	64

[0825] В этом исследовании изучали коллекцию клинически выделенных чувствительных к FLC и нечувствительных/устойчивых к FLC штаммов *C. neoformans* и *C. gattii*. В соответствии с другим механизмом действия активность четырех соединений Gwt1 относительно FLC сохранялась, хотя один штамм (DUMC 158.03) характеризовался более высокими значениями MIC для иллюстративных соединений, а также АМВ, что позволяет

предположить, что в этом штамме могут присутствовать дополнительные нецелевые мутации. Несмотря на повышенные значения МИС для этого штамма, ожидается, что соответствующие клинические воздействия все еще могут быть достигнуты для охвата этих типов штаммов.

[0826] Стандартные эксперименты по разведению с использованием микротитрования методом «шахматной доски» показали, что как соединение **2**, так и 3-(3-(4-(бензилокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин являются синергетическими с FLC в отношении *C. neoformans* H99. Эти данные согласуются с предыдущими сообщениями о синергизме соединения **2** с FLC против 9 из 10 штаммов *Candida tropicalis* и 2 из 20 штаммов *C. albicans*. Важно отметить, что антагонизма не наблюдалось. Улучшение активности в комбинации с FLC также наблюдалось на модели СМ на мышах. Монотерапия соединением **1** или FLC приводила к снижению, составляющему 0,78 и 1,04 log₁₀ КОЕ/г ткани головного мозга по сравнению с не получившим лечение контролем, тогда как комбинация соединения **1** и FLC приводила к снижению, составляющему 3,52 log₁₀ КОЕ/г ткани головного мозга по сравнению с контролем. Эта комбинированная терапия являлась значительно более активной в снижении грибковой нагрузки в головном мозге, чем монотерапия соединением **1**.

[0827] АВТ использовали для увеличения воздействия лекарственных средств в других терапевтических моделях на животных; тем не менее, использование АВТ для повышения эффективности в моделях инфекционных заболеваний не было широко распространено. Два исследования использовали АВТ в краткосрочных моделях, где log₁₀ КОЕ/г ткани исследовали через 24-48 часов. Антибактериальную эффективность экспериментальных аналогов аденозина, нацеленных на ДНК-лигазу, оценивали через 24 ч после инфицирования в модели на бедре, в которой мыши получали однократную дозу 100 мг/кг АВТ за 2 ч до инфицирования, чтобы уменьшить высокий клиренс в печени. Эффективность соединения **1** исследовали после введения АВТ в моделях с диссеминированной инфекцией *Candida*, где нагрузка *C. albicans* в почках была снижена до 6,0 ± 0,1 log₁₀ КОЕ/г почки через 48 часов. Поскольку для моделей эффективности может потребоваться лечение продолжительностью 7 дней или более, очень важна способность поддерживать хорошее воздействие лекарственного средства путем введения АВТ в течение периода лечения. В одном исследовании изучали фармакокинетические параметры антипирина у мышей, которым вводили в течение 14 дней непрерывную инфузию 20 или 60 мг АВТ через осмотический насос ALZET. В этом исследовании значения AUC увеличивались в 3-4 раза, когда антипирин вводили внутривенно (в/в), и в 8-10 раз после перорального введения, что демонстрирует возможность длительного введения АВТ. В

настоящем исследовании показано, что 7 дней ежедневного введения 100 мг/кг АВТ за 2 ч до лечения с помощью иллюстративных соединений резко повышало эффективность трех ингибиторов Gwt1. Фармакокинетические исследования показали, что АВТ увеличивал воздействия в 5,6-15,5 раз, когда иллюстративные молекулы вводили перорально, и в 8,6-15 раз, когда иллюстративные молекулы вводили внутривенно. Эти данные подтверждают использование АВТ в моделях инфекционных заболеваний на животных для анализа как клинических кандидатов, так и молекул раннего открытия, где требуются данные для подтверждения концепции.

[0828] Клинические исследования ясно показали, что быстрое уничтожение криптококковых клеток в ЦНС связано с улучшением исхода болезни хозяина. Данные, полученные модели с использованием животных согласно настоящему раскрытию обеспечивают доказательство эффективного проникновения в головной мозг, один из ключевых факторов при выборе лекарственного средства для лечения СМ. Эти данные согласуются с исследованиями распределения ^{14}C -соединения **1**, которые продемонстрировали значительную радиоактивность в тканях, связанных с инвазивными грибковыми инфекциями, включая в себя ткани головного мозга; тогда как плохое проникновение в ЦНС наблюдалось для эхинокандинов. Примечательно, что (2-амино-3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат значительно снижал грибковую нагрузку в ткани легких и головного мозга в модели СМ на мышах, где в прошлом опыте только АМВ показал аналогичное снижение КОЕ в этой модели. В настоящем исследовании (2-амино-3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат был по меньшей мере сопоставим или лучше, чем АМВ в модели с отсроченным лечением. Таким образом, значительный интерес представляет пероральное средство, способное быстро уничтожать дрожжи в ЦНС хозяина, такое как (2-амино-3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат. Дальнейшие фармакодинамические исследования будут выполнены после определения оптимального ингибитора Gwt1.

[0829] Пример 497: Материалы и методы

[0830] Исследуемые изоляты. Штаммы *C. neoformans* H99, DUMC 118.00, DUMC 158.03 и *C. gattii* штаммы R272 и RSA-MW-3515 получали из Университета Дьюка. *C. albicans* 90028, *A. fumigatus* MYA3626, *C. neoformans* 14116, *C. neoformans* 76484 и панель патогенных эталонных штаммов *Cryptococcus* (ATCC MP-11) получали из Американской коллекции типовых культур (ATCC, Manassas, VA, USA). Панель MP-11 состоит из

штаммов, представляющих восемь молекулярных типов и три подтипа *C. neoformans* и *C. gattii*.

[0831] Противогрибковые средства. Все исходные растворы лекарственных средств получали в концентрации, составляющей 10 мг/мл в 100% диметилсульфоксиде (DMSO) и аликвоты хранили при -20°C: AMB (VWR, Radnor, PA, USA), FLC, (Alfa Aesar, Tewksbury, MA, USA или Sagent Pharmaceuticals, Schaumburg, IL), каспофунгин (Sigma, St. Louis, MO, USA), соединение **2**, 3-(3-(4-(бензилокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин 3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин, 3-(3-((6-(бензилокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин.

[0832] Для исследований фармакокинетики и эффективности использовали пролекарственные средства: соединение **1**, (2-амино-3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат, (2-амино-3-(3-(4-(бензилокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат, (2-амино-3-(3-((6-(бензилокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат. Соединение **1**, N-фосфоноксиметильное пролекарственное средство, является растворимым в воде. При добавлении соединения **1** в воду pH составляет менее 7,0. Гидроксид натрия добавляли, чтобы вернуть pH к нейтральному диапазону, сохранить растворимость и обеспечить возможность дозирования составленного материала. Пролекарственные средства (2-амино-3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат, (2-амино-3-(3-(4-(бензилокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат и (2-амино-3-(3-((6-(бензилокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфат составляли аналогично для обеспечения возможности перорального и внутривенного введения доз соединений для исследований фармакокинетики и эффективности. Конечные растворы пролекарственных средств получали в 5% декстрозе и их вводили перорально (PO) или внутривенно (IV) из расчета на грамм ежедневно измеренной массы тела мыши. 10 мг/мл раствора ABT (Fisher Scientific, Hampton, NH) в воде вводили перорально за 2 ч до инфицирования в виде 10 мкл на г массы тела мыши, получая в результате дозу, составляющую 100 мг/кг.

[0833] Испытание противогрибковой чувствительности. Для определения антимикробной активности проводили испытание на чувствительность методом микроразведения в бульоне в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) M27-A3 для дрожжей и M38-A2 для плесневых грибов. Соединение **2** и аналоги сначала разбавляли в DMSO для получения промежуточных разведений. Затем их разбавляли в микротитровальных планшетах до конечной

концентрации от 2 до 0,002 мкг/мл. 1 мкл DMSO добавляли в контрольные лунки «без лекарственного средства». Растворы смешивали на планшетном шейкере в течение 10 минут и планшеты инкубировали при 35°C в течение 40-48 часов (*C. albicans*, *A. fumigatus*) и 72 часа (*C. neoformans*). Минимальную концентрацию, которая приводила к 50% снижению роста грибов по сравнению с контролем (с помощью зеркала для чтения), определяли как минимальную ингибирующую концентрацию (MIC) для *C. albicans* и *C. neoformans*. Минимальную концентрацию, которая приводила к укорочению гиф по сравнению с ростом гиф в контрольных лунках с DMSO, определяли как минимальную эффективную концентрацию (MEC) для *A. fumigatus* (как установлено для эхинокандинов). Использование конечных показателей MIC и MEC для соединения **2** против дрожжей и плесневых грибов, соответственно, было описано ранее. Для исследований синергизма криптококка значения MIC соединения и 3-(3-(4-(бензилокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин считывали при 50% ингибировании.

[0834] Фармакокинетический анализ. Однократные фармакокинетические эксперименты проводили на здоровых самцах мышей CD-1 после внутрибрюшинного или перорального введения 26 мг/кг пролекарственных средств соединения **1**, (2-амино-3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфата, (2-амино-3-(3-(4-(бензилокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфата и (2-амино-3-(3-((6-(бензилокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфата. В половине когорт мышам вводили однократную пероральную дозу 100 мг/кг АВТ за 2 ч до введения пролекарственного средства. Плазму собирали через 0,083, 0,5, 2, 4, 8 и 24 ч после введения дозы ($n = 3$ на каждый момент времени). AUC представляет собой площадь под кривой, рассчитанную от $T = 0$ до последней измеряемой концентрации. Концентрации активного метаболита в плазме (соединение **2**, 3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин, 3-(3-(4-(бензилокси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин и 3-(3-((6-(бензилокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин) определяли методом ЖХ-МС/МС. Фармакокинетические параметры определяли с использованием Phoenix WinNonlin (v7.0) и некомпартментной модели. Образцы, которые были ниже предела количественного определения (0,5 или 1 нг/мл), не использовали при расчете средних значений.

[0835] Модель криптококкового менингита. Штамм *C. neoformans* H99 выращивали в бульоне YPD при 30°C на шейкере (220 об/мин) в течение 24 часов, центрифугировали (1980 gcf) и дважды промывали в PBS, ресуспендировали в PBS и количественно определяли гемоцитометрическим методом. Самцов мышей CD-1 инфицировали $\sim 5 \times 10^4$

КОЕ на мышь через инъекцию 100 мкл в боковую хвостовую вену. Мышей взвешивали и лечение проводили в течение 1 ч после инфицирования. Лечение вводили ежедневно в течение семи дней. Мышей ежедневно взвешивали и наблюдали на наличие острых и хронических нежелательных симптомов. Мышей умерщвляли на 8 день и головной мозг и левое легкое гомогенизировали и культивировали для количественного определения нагрузки в ткани (КОЕ на грамм ткани). Ткани гомогенизировали в течение 25 секунд в 1 мл физиологического раствора с фосфатным буфером с использованием двух 6,5-миллиметровых стальных шариков и Mini-Beadbeater 16 (Biospec Products, Inc., Bartlesville, OK), и серийно разводили в 10 раз. Аликвоты (100 мкл) гомогената высевали и инкубировали в течение 3-7 дней при 37°C. Данные по грибковой нагрузке преобразовывали в $\log_{10}$ и оценивали с использованием критериев Краскела-Уоллиса с критерием множественным сравнения Данна для апостериорного анализа (Prism 5; GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Значение $P \leq 0,05$ считается статистически значимым.

[0836] Модель отсроченного лечения. Модель отсроченного лечения являлась аналогичной модели криптококкового менингита со следующими исключениями: а) самцов мышей CD-1 инфицировали $5,4 \times 10^4$ КОЕ на мышь посредством инъекции в боковую хвостовую вену по 100 мкл; б) лечение начинали через 24 ч после инфицирования и продолжали ежедневно в течение семи дней с помощью 100 мг/кг АВТ (РО), вводимого за 2 ч до каждой дозы (2-амино-3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)метилгидрофосфата; с) мышей умерщвляли через 24 ч после последней дозы, а головной мозг и левое легкое гомогенизировали и культивировали для количественного определения нагрузки в ткани (КОЕ на грамм ткани). Данные по грибковой нагрузке преобразовывали в $\log_{10}$ и оценивали с использованием критериев Краскела-Уоллиса с критерием множественным сравнения Данна для апостериорного анализа (Prism 5; GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Значение $P \leq 0.05$ считается статистически значимым.

Пример II: Парентеральная фармацевтическая композиция

[0837] Для получения парентеральной фармацевтической композиции, подходящей для введения путем инъекции (подкожной, внутривенной), 1-1000 мг описанного в настоящем изобретении соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата растворяли в стерильной воде, а затем смешивали с 10 мл 0,9% стерильного солевого раствора. Подходящий буфер необязательно добавляли, а затем необязательную кислоту или основание для доведения значения pH. Смесь включали в единичную дозированную форму, подходящую для введения путем инъекции.

Пример III: Пероральный раствор

[0838] Для получения фармацевтической композиции для пероральной доставки достаточное количество описанного в настоящем изобретении соединения или его фармацевтически приемлемой соли добавляли к воде (с необязательным(и) растворителем(ями), необязательным(и) буфером(ами) и вспомогательными веществами для маскировки вкуса) с получением 20 мг/мл раствора.

Пример IV: Пероральная таблетка

[0839] Таблетку получали смешиванием 20-50% по массе описанного в настоящем изобретении соединения или его фармацевтически приемлемой соли, 20-50% по массе микрокристаллической целлюлозы, 1-10% по массе гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения и 1-10% по массе стеарата магния или других соответствующих вспомогательных веществ. Таблетки получали прямым прессованием. Общую массу спрессованных таблеток сохраняли при 100-500 мг.

Пример V: Пероральная капсула

[0840] Для получения фармацевтической композиции для пероральной доставки 10-500 мг описанного в настоящем изобретении соединения или его фармацевтически приемлемой соли смешивали с крахмалом или другой подходящей порошкообразной смесью. Смесь вводили в единицу дозирования, такую как твердая желатиновая капсула, которая подходит для перорального введения.

[0841] Согласно другому варианту осуществления 10-500 мг описанного в настоящем изобретении соединения или его фармацевтически приемлемой соли помещали в капсулу размером 4 или капсулу размером 1 (гипромеллоза или твердый желатин) и капсулу запаивали.

Пример VI: Гелевая композиция для местного нанесения

[0842] Для получения фармацевтической гелевой композиции для местного нанесения описанное в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль смешивали с гидроксипропилцеллюлозой, пропиленгликолем, изопропилмиристатом и очищенным спиртом USP. Полученную гелевую смесь затем вносили в контейнеры, такие как тубики, которые подходят для местного нанесения.

Пример VII: Ингаляционная композиция

[0843] Для получения фармацевтической композиции для ингаляционной доставки описанное в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль смешивали с безводной лимонной кислотой и 0,9% раствором хлорида натрия. Смесь вносили в подающее устройство для ингаляции, такое как небулайзер, который подходит для ингаляционного введения.

Пример VIII: Композиция офтальмического раствора

[0844] Для получения фармацевтической композиции в виде офтальмического раствора описанное в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль смешивали с 0,9 г NaCl в 100 мл очищенной воды и фильтровали с применением фильтра 0,2 микрона. Полученный изотонический раствор затем вносили в офтальмическое подающее устройство, такое как контейнеры для глазных капель, которое подходит для офтальмического введения.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Пример IX: In vitro противогрибковый анализ

[0845] *Измерение противогрибковой активности.* Противогрибковую активность соединений оценивали в анализе с использованием микроразведения в бульоне в соответствии с методологией Института клинических и лабораторных стандартов для дрожжей (для *Candida* и *Cryptococcus*) (1) и плесневых грибов (для *Aspergillus* и *Rhizomucor*) (2). Штаммы *Candida albicans* 90028, *Aspergillus fumigatus* MYA3626, *Rhizomucor pusillus* 46342 и *Cryptococcus neoformans* H99 получали из Американской коллекции типовых культур (ATCC).

[0846] *Получение грибковой суспензии.* Штаммы *C. albicans* 90028 и *C. neoformans* H99 наносили штриховыми движениями из замороженных образцов при -80°C на чашки с декстрозным агаром Сабуро (SDA). Им давали возможность расти в течение 24 ч (*C. albicans*) и 48 ч (*C. neoformans*) при 35°C, прежде чем использовать их в анализе. 5-6 отдельных колоний отбирали и разводили в стерильной воде для получения грибковой суспензии. Определяли плотность клеток в суспензии и разводили культуру средой RPMI1640 до получения грибковой суспензии $2,5 \times 10^3$ клеток/мл. Суспензию использовали при измерении MIC, как описано ниже.

[0847] *A. fumigatus* и *R. pusillus* наносили на споры в чашках с картофельно-декстрозным агаром (PDA) из замороженных исходных материалов при -80°C и инкубировали в течение 3-6 дней при 30°C (*A. fumigatus*) и 35°C (*R. pusillus*). Воду, содержащую 1% Tween, непосредственно добавляли в чашку с агаром и осторожно взбалтывали для увлажнения и удаления конидий *Aspergillus*. Для *R. pusillus* на поверхность добавляли воду и осторожно массировали, чтобы намочить и удалить споры. Для обоих видов собирали конидии или споры и фрагменты мицелия, после чего удаляли мицелий, конидиеносцы и крупные скопления конидий/спор. Полученную суспензию спор подсчитывали и разбавляли в среде RPMI1640 для доведения до конечной суспензии $1-2 \times 10^4$ спор/мл. Суспензию использовали при измерении MEC, как описано ниже.

[0848] *Получение исходных соединений и промежуточные разведения:* Взвешивали соединения и добавляли DMSO для получения исходного раствора 10 мг/мл. Растворы перемешивали встряхиванием и обработкой ультразвуком при 37°C в течение 5-10 минут. Полученные растворы стерильно фильтровали с использованием PTFE-фильтра, аликвотировали (12 мкл или по мере необходимости) и хранили при -20°C. Промежуточные разведения соединения получали в стерильных полипропиленовых пробирках в 100% DMSO. Исходный раствор соединения сначала разбавляли в DMSO до концентрации, составляющей 1600 мкг/мл. Его серийно разбавляли в 2 раза с получением серии разведений от 1600 до 0,19 мкг/мл.

[0849] *Измерение MIC/MEC:* 99 мкл грибковой суспензии в RPMI1640, полученной, как указано выше, добавляли в каждую лунку 96-луночного круглодонного аналитического планшета. 1 мкл разведений промежуточного соединения (200-0,19 мкг/мл) добавляли в лунки планшета. Это привело к 100-кратному разбавлению промежуточных разведений, что привело к конечной концентрации соединения 2-0,0019 мкг/мл в планшете. 1 мкл DMSO добавляли в контрольные лунки «без лекарственного средства». Растворы перемешивали встряхиванием на планшетном шейкере в течение 10 минут и планшеты инкубировали при 35°C в течение 40-48 часов (*C. albicans*, *A. fumigatus*, *R. pusillus*) и 72 часа (*Cryptococcus*). Минимальная концентрация, которая явно ингибировала рост грибов ($\geq 50\%$ ингибирования) по сравнению с контролем при визуальном осмотре, была определена как минимальная ингибирующая концентрация (MIC) для *C. albicans* и *C. neoformans* (как указано для эхинокандинов). Это подтверждали тщательным перемешиванием и считыванием при 600 нм на считывающем устройстве для микропланшетов. Минимальная концентрация, которая привела к укорочению гиф по сравнению с ростом гиф в контрольных лунках с DMSO, была определена как минимальная эффективная концентрация (MEC) для *A. fumigatus* и *R. pusillus* (как указано для эхинокандинов). Использование конечных показателей MIC и MEC в отношении дрожжей и плесневых грибов было описано Pfaller MA, Duncanson F, Messer SA, Moet GJ, Jones RN, Castanheira M. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011. 55(11):5155-8. In vitro активность нового противогрибкового средства широкого спектра действия E1210, протестированного в отношении видов *Aspergillus*, определяют с помощью способов с микроразведением в бульоне CLSI и EUCAST. Результаты показаны в таблице 2, и буквы указывают следующие диапазоны в мкг/мл:

A: MEC или MIC $\leq 0,010$; B: $0,010 < \text{MEC или MIC} \leq 0,10$; C: $0,10 < \text{MEC или MIC} \leq 1,0$;
D: MEC или MIC $> 1,0$; NT: не испытывали

Таблица 2.

Пример	<i>Aspergillus fumigatus</i> MEC	<i>Candida albicans</i> MIC	<i>Rhizomucor pusillus</i> MEC	<i>Cryptococcus neoformans</i> MIC	<i>Cryptococcus gattii</i> MIC
B	C	D	D	NT	NT
C	C	D	D	NT	NT
E	D	D	D	NT	NT
1	C	B	D	C	B
2	C	D	D	D	NT
3	C	C	D	NT	NT
4	B	C	C	C	C
5	C	C	C	C	C
6	D	D	D	NT	NT
7	C	C	D	NT	NT
8	C	C	C	B	A
9	C	B	C	C	B
10	C	C	D	C	C
11	B	C	D	C	C
12	B	C	D	C	C
13	C	C	D	NT	NT
14	B	C	C	C	C
15	A	B	C	B	B
16	C	C	C	NT	NT
17	B	B	C	B	B
18	B	B	C	C	C
19	B	B	C	B	B
20	B	C	C	B	B
21	C	C	D	NT	NT
22	C	C	D	C	B
23	C	C	C	C	B
24	D	D	D	NT	NT
25	D	D	D	NT	NT
26	B	C	D	C	C
27	D	C	D	C	C

Пример	<i>Aspergillus fumigatus</i> MEC	<i>Candida albicans</i> MIC	<i>Rhizomucor pusillus</i> MEC	<i>Cryptococcus neoformans</i> MIC	<i>Cryptococcus gattii</i> MIC
28	C	C	D	C	C
29	C	C	D	NT	NT
30	D	C	C	D	D
31	B	B	C	C	C
32	B	B	C	C	C
33	D	D	D	NT	NT
34	C	B	C	D	C
35	B	B	D	B	B
36	B	B	D	B	B
37	B	B	D	A	A
38	B	C	C	C	C
39	C	C	D	C	C
40	B	C	C	B	B
41	B	B	C	B	B
42	B	B	C	B	B
43	B	C	C	B	B
44	D	C	D	NT	NT
45	C	C	D	NT	NT
46	C	C	D	C	C
47	C	B	C	C	C
48	B	B	C	B	B
49	D	D	D	NT	NT
50	C	C	D	C	C
51	B	C	C	C	C
52	C	C	D	NT	NT
53	C	C	C	C	C
54	B	B	D	B	A
55	C	C	D	C	C
56	C	C	D	NT	NT
57	B	B	C	B	A
58	C	B	C	C	B

Пример	<i>Aspergillus fumigatus</i> MEC	<i>Candida albicans</i> MIC	<i>Rhizomucor pusillus</i> MEC	<i>Cryptococcus neoformans</i> MIC	<i>Cryptococcus gattii</i> MIC
59	C	C	D	NT	NT
60	C	B	D	B	B
61	B	B	D	C	B
62	B	C	D	D	D
63	NT	C	D	NT	NT
64	NT	C	D	NT	NT
65	B	C	D	C	C
66	C	C	D	NT	NT
67	C	C	D	NT	NT
68	C	C	D	NT	NT
69	B	B	C	B	B
70	B	C	D	C	C
71	D	D	D	NT	NT
72	C	B	C	B	C
73	C	B	D	D	D
74	C	B	D	B	B
75	B	B	C	B	C
76	C	D	C	NT	NT
77	C	B	C	B	B
78	C	B	C	B	B
79	C	B	C	B	C
80	A	A	C	B	B
81	B	B	C	A	B
82	B	C	D	B	B
83	B	B	D	A	B
84	B	B	C	B	C
85	B	B	C	NT	NT
86	B	B	D	NT	NT
87	B	C	D	NT	NT
88	C	C	D	NT	NT
89	D	D	D	NT	NT

Пример	<i>Aspergillus fumigatus</i> MEC	<i>Candida albicans</i> MIC	<i>Rhizomucor pusillus</i> MEC	<i>Cryptococcus neoformans</i> MIC	<i>Cryptococcus gattii</i> MIC
90	D	C	D	NT	NT
91	NT	NT	D	NT	NT
92	NT	NT	C	NT	NT
93	D	D	D	NT	NT
94	D	D	D	NT	NT
95	D	D	D	NT	NT
96	D	D	D	NT	NT
97	C	D	D	NT	NT
98	C	C	D	NT	NT
99	C	D	D	C	C
100	C	C	D	C	C
101	C	C	D	B	B
102	D	D	D	NT	NT
103	C	C	D	NT	NT
104	D	D	D	D	NT
105	C	B	D	C	B
106	B	B	C	C	B
107	B	B	B	B	B
108	B	B	C	C	C
109	D	D	D	NT	NT
110	B	B	C	B	A
111	B	B	C	A	A
112	B	C	C	B	B
113	C	D	D	NT	NT
114	B	C	D	C	C
115	B	C	D	C	C
116	B	D	D	NT	NT
117	B	C	D	B	A
118	C	C	D	C	C
119	D	D	D	NT	NT
120	A	B	C	B	B

Пример	<i>Aspergillus fumigatus</i> MEC	<i>Candida albicans</i> MIC	<i>Rhizomucor pusillus</i> MEC	<i>Cryptococcus neoformans</i> MIC	<i>Cryptococcus gattii</i> MIC
121	A	B	B	B	B
122	A	A	B	B	B
123	B	B	D	C	B
124	B	B	B	B	B
125	C	C	D	D	D
126	D	D	D	NT	NT
127	A	B	C	B	B
128	C	D	D	NT	NT
129	D	D	D	NT	NT
130	B	B	C	A	B
131	B	B	C	B	B
132	A	B	C	B	B
133	C	C	C	NT	NT
134	C	C	C	B	B
135	B	C	C	B	C
136	B	C	B	C	C
137	B	B	D	C	B
138	B	B	C	B	A
139	C	B	D	B	A
140	B	A	C	B	B
141	B	B	C	B	B
142	A	B	C	B	B
143	B	C	C	B	A
144	B	B	C	B	B
145	D	D	D	NT	NT
146	D	C	D	C	C
147	D	D	D	NT	NT
148	B	B	C	B	B
149	B	B	D	B	C
150	C	C	D	C	C
151	C	C	C	NT	NT

Пример	<i>Aspergillus fumigatus</i> MEC	<i>Candida albicans</i> MIC	<i>Rhizomucor pusillus</i> MEC	<i>Cryptococcus neoformans</i> MIC	<i>Cryptococcus gattii</i> MIC
152	B	B	D	NT	NT
153	B	C	D	NT	NT
154	B	B	C	B	B
155	D	D	D	NT	NT
156	D	C	D	C	D
157	C	D	C	C	C
158	C	C	D	NT	NT
159	C	C	D	NT	NT
160	B	C	C	C	C
161	B	B	C	B	B
162	C	B	D	NT	NT
163	C	D	C	NT	NT
164	C	D	D	NT	NT
165	B	C	C	B	B
166	B	C	C	NT	NT
167	B	C	C	NT	NT
168	B	B	C	C	B
169	B	B	C	B	B
170	C	C	C	NT	NT
171	C	B	C	NT	NT
172	NT	NT	NT	NT	NT
173	NT	NT	NT	NT	NT
174	NT	NT	NT	NT	NT
175	NT	NT	NT	NT	NT
176	NT	NT	NT	NT	NT
177	NT	NT	NT	NT	NT
178	NT	NT	NT	NT	NT
179	NT	NT	NT	NT	NT
180	NT	NT	NT	NT	NT
181	NT	NT	NT	NT	NT
182	NT	NT	NT	NT	NT

Пример	<i>Aspergillus fumigatus</i> MEC	<i>Candida albicans</i> MIC	<i>Rhizomucor pusillus</i> MEC	<i>Cryptococcus neoformans</i> MIC	<i>Cryptococcus gattii</i> MIC
183	NT	NT	NT	NT	NT
184	NT	NT	NT	NT	NT
185	C	C	C	B	B
186	B	B	D	C	B
187	C	C	C	C	B
188	D	D	C	D	D
189	B	B	D	B	C
190	C	C	D	C	C
191	B	C	C	C	C
192	C	C	D	NT	NT
193	B	C	C	C	C
194	C	D	D	NT	NT
195	C	C	D	B	B
196	C	B	C	B	C
197	NT	NT	NT	NT	NT
198	D	C	C	C	D
199	D	D	D	D	D
200	D	D	D	D	D
201	C	C	D	C	D
202	D	D	D	D	D
203	D	D	D	C	C
204	D	D	D	D	D
205	D	C	C	C	D
206	D	D	D	D	D
207	B	C	D	B	C
208	B	B	C	B	B
209	D	D	D	D	D
210	D	D	D	NT	NT
211	D	D	D	NT	NT
212	C	C	C	B	B
213	C	C	D	C	C

Пример	<i>Aspergillus fumigatus</i> MEC	<i>Candida albicans</i> MIC	<i>Rhizomucor pusillus</i> MEC	<i>Cryptococcus neoformans</i> MIC	<i>Cryptococcus gattii</i> MIC
214	D	D	D	NT	NT
215	D	D	D	NT	NT
216	C	C	D	C	C
217	D	D	NT	D	D
218	C	C	D	D	D
219	C	D	NT	D	D
220	C	C	C	C	C
221	B	C	C	B	C
222	B	B	D	B	C
223	B	B	D	C	C
224	D	D	D	D	D
225	B	C	C	C	C
226	B	B	D	B	C
227	D	D	D	NT	NT
228	D	D	D	NT	NT
229	D	D	D	NT	NT
230	C	C	D	NT	NT
231	B	C	C	B	B
232	D	D	NT	NT	NT
233	C	D	NT	D	D
234	B	B	C	A	A
235	B	B	C	A	A
236	C	C	C	C	C
237	C	B	D	B	B
238	D	D	NT	C	C
239	C	C	C	B	B
240	C	C	C	B	B
241	B	C	C	B	B
242	B	B	C	B	A
243	C	C	D	C	C
244	C	C	D	C	C

Пример	<i>Aspergillus fumigatus</i> MEC	<i>Candida albicans</i> MIC	<i>Rhizomucor pusillus</i> MEC	<i>Cryptococcus neoformans</i> MIC	<i>Cryptococcus gattii</i> MIC
245	C	C	D	C	C
246	B	C	C	B	C
247	B	B	NT	C	D
248	C	D	NT	D	D
249	B	C	NT	C	D
250	B	B	C	B	C
251	B	C	NT	C	C
252	C	C	NT	C	C
253	C	C	D	C	C
254	B	B	NT	C	D
255	B	B	NT	C	D
256	C	B	NT	C	D
257	B	B	C	C	D
258	B	C	C	B	C
259	B	D	NT	C	D
260	C	C	NT	C	D
261	C	C	C	C	C

Пример X: Модель системной кандидозной инфекции у мышей

Получение грибкового инокулянта

[0850] *C. albicans* субкультивировали в бульоне с сердечно-мозговым экстрактом и выращивали при 37°C в течение ночи. Клетки собирали центрифугированием и трижды промывали стерилизованным физиологическим раствором и подсчитывали гемоцитометром. Суспензию доводили до 2×10^7 клеток/мл стерильным физиологическим раствором, чтобы она служила в качестве грибного инокулята.

Инфицирование

[0851] 8-недельных мышей BALB/c массой ~ 20 г делают нейтропеническими путем введения 150 мг/кг и 100 мг/кг циклофосфида путем внутрибрюшинной инъекции в день -4 и день -1 до инфицирования соответственно. Грибковый инокулят используют в количестве, составляющем 0,2 мл (4×10^6 клеток/мышь).

Лечение

[0852] Через 0,5-1 ч после инокуляции грибом по 0,2 мл раствора средства, содержащего соединение, описанное в настоящем документе (растворенное или суспендированное в стерилизованном физиологическом растворе, содержащем 6,5% диметилсульфоксида и 3,5% Tween 80 или другую подходящую несущую среду) вводят перорально с использованием перорального зонда, 3 раза каждые 4 часа. Концентрация средства составляет от 1 мг/кг до 500 мг/кг, а количество животных в одной группе составляет от 5 до 10 животных.

Определение эффектов

[0853] Животных умерщвляют через 48 часов, и собирают органы, такие как почки и головной мозг. Колониеобразующие единицы/грамм ткани определяют для оценки защитного эффекта соединения по сравнению с контролем без лекарственного средства (несущая среда).

Пример XI: Модель криптококкового менингита на мышах

Получение грибкового инокулянта

[0854] Штамм *Cryptococcus neoformans* H99 выращивали в бульоне YPD при 30°C на шейкере (220 об/мин) в течение 24 часов, центрифугировали (1980 gcf) и дважды промывали в PBS, ресуспендировали в PBS и количественно определяли с помощью гемоцитометрического подсчета.

Инфицирование и лечение

[0855] Самцов мышей CD-1 инфицируют с помощью $\sim 6 \times 10^4$ колониеобразующих единиц (КОЕ) на мышью посредством инъекции 100 мкл в боковую хвостовую вену. Соединения вводят пероральным, внутрибрюшинным или внутривенным путем от 1 до 3 раз в день. Лечение проводили в течение семи дней.

Определение эффектов

[0856] Мышей умерщвляют на 8 день, а головной мозг и левое легкое гомогенизируют и культивируют для количественного определения нагрузки в ткани (КОЕ на грамм ткани). Колониеобразующие единицы/грамм ткани определяют для оценки защитного эффекта соединения по сравнению с контролем без лекарственного средства (несущая среда).

Пример XII: Клиническое испытание описанного в настоящем документе соединения у пациентов с грибковой инфекцией

Целью настоящего исследования является изучение того, можно ли с помощью соединения, описанного в настоящем документе, лечить пациентов с грибковыми инфекциями. Другая цель настоящего исследования - оценить безопасность, переносимость, фармакокинетику, биодоступность и влияние приема пищи для однократных доз соединения, описанного в настоящем документе, вводимого внутривенно и перорально, с последующей оценкой

безопасности, переносимости, фармакокинетики и потенциала взаимодействия лекарственных средств для нескольких доз соединения, описанного в настоящем документе, которые вводят перорально.

Тип исследования:

Интервенционный

[0857] Дизайн исследования:

Распределение: рандомизированное

Интервенционная модель: перекрестное назначение

Маскировка: двойное (участник/исследователь)

Основная цель: лечение

Основные критерии эффективности:

Безопасность и переносимость однократных и многократных пероральных доз того или иного соединения, описанного в настоящем документе, при измерении по нежелательным эффектам (AE), медицинским осмотрам (PE), жизненным показателям (VS), лабораторным испытаниям безопасности, анализу мочи и электрокардиограмме с 12 отведениями (ЭКГ).

Сроки: 21 день

Второстепенные критерии эффективности:

- Фармакокинетика однократных и многократных доз соединения, описанного в настоящем документе, при измерении по максимальной наблюдаемой концентрации (C_{max}). Сроки: 21 день
- Фармакокинетика однократной и многократной дозы соединения, описанного здесь, при измерении по площади под кривой (AUC). Сроки: 21 день
- Фармакокинетика однократных и многократных доз соединения, описанного в настоящем документе, при измерении по конечному периоду полувыведения ($t_{1/2}$). Сроки: 21 день
- Фармакокинетика однократных и многократных доз соединения, описанного в настоящем документе, при измерении по объему распределения (V_d). Сроки: 21 день
- Фармакокинетика однократных и многократных доз соединения, описанного в настоящем документе, при измерении по константе скорости элиминации (K_{el}). Сроки: 21 день
- Фармакокинетика однократных и многократных доз соединения, описанного в настоящем документе, при измерении по коэффициенту накопления. Сроки: 21 день

Пригодность к участию в испытании:

Возраст, имеющий право на участие в испытании: от 18 до 55 лет (для взрослых)

Пол, имеющий право на участие в испытании: все

Принимает здоровых добровольцев: да

Критерии включения:

- Женщины с детородным потенциалом должны согласиться избегать беременности во время исследования и использовать контрацепцию по меньшей мере за 2 недели до начала исследования и до 3 месяцев после последней дозы исследуемого лекарственного средства.
- Мужчины с партнером(ами) с детородным потенциалом должны согласиться использовать соответствующую барьерную контрацепцию, начиная с периода скрининга до 3 месяцев после последней дозы исследуемого лекарственного средства.
- Скрининг гематологии, клинической биохимии, коагуляции и анализа мочи согласуется с общим хорошим состоянием здоровья.
- Нет значительных отклонений в результатах медицинского осмотра, ЭКГ и показателей жизненно важных функций.
- Готовность и возможность предоставить письменное информированное согласие.

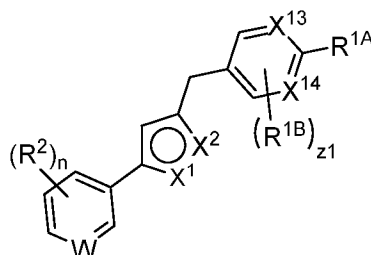
Критерии исключения:

- Любое неконтролируемое или активное основное системное заболевание, включая в себя без ограничения: сердечно-сосудистое, легочное, желудочно-кишечное, метаболическое, мочеполовое, неврологическое, иммунологическое, психиатрическое или опухолевое нарушение с метастатическим потенциалом.
- История или наличие злокачественного новообразования в течение прошлого года. Пациенты, которые были успешно вылечены без рецидива базальноклеточной карциномы кожи или карциномы шейки матки *in situ*, могут быть включены в исследование.
- Использование рецептурных лекарственных средств в течение 14 дней до первой дозы исследуемого лекарственного средства и в течение всего исследования.
- Использование безрецептурных или отпускаемых без рецепта лекарственных средств в течение 7 дней до приема первой дозы исследуемого лекарственного средства и в течение всего исследования.

[0858] Хотя настоящее изобретение было описано со ссылкой на вышеприведенный пример, следует понимать, что модификации и варианты охватываются сущностью и объемом настоящего изобретения. Соответственно, настоящее изобретение ограничено только следующей формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

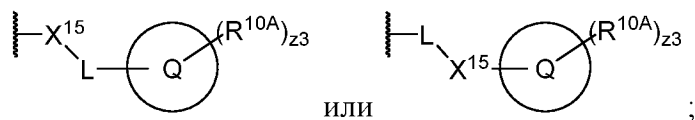
1. Соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант:



Формула (III);

где:

R^{1A} представляет собой $-\text{OH}$, замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил, $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OC}(\text{O})\text{H}$, $-\text{X}^{15}-\text{L}-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{L}-\text{X}^{15}-(\text{CH}_2)_2\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{X}^{15}-\text{L}-\text{CH}=\text{CR}^{29}\text{R}^{30}$,



один из X^1 и X^2 представляет собой N, тогда как другой представляет собой O;

X^{13} и X^{14} независимо представляют собой N или $\text{C}(\text{R}^{1B})$;

X^{15} представляет собой связь, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ или $-\text{SO}_2-$;

L представляет собой связь или замещенный или незамещенный C_{1-6} алкилен;

W представляет собой N или $\text{N}^+-\text{OPO}_3\text{H}^-$;

кольцо Q представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, $-\text{NH}_2$ или галоген;

каждый R^{1B} и R^{10A} независимо представляет собой водород, галоген, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^d$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{OCO}_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкенил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^{29} и R^{30} независимо представляют собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклоалкил;

R^a представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкенил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^b представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкенил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^c и R^d независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкенил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

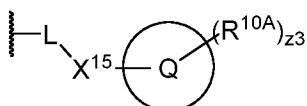
n представляет собой 0-3;

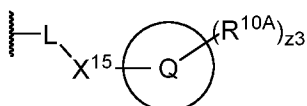
$z1$ представляет собой 0-2;

$z2$ представляет собой 0-3; и

$z3$ представляет собой 1-3,

где:



если R^{1A} представляет собой , R^2 представляет собой $-NH_2$, кольцо Q представляет собой 2-пиридирил, L представляет собой метилен, R^{10A} представляет собой водород, X^1 представляет собой O , X^2 представляет собой N , X^{13} представляет собой CH , X^{14} представляет собой CH , n представляет собой 1 и $z1$ представляет собой 0, тогда X^{15} представляет собой связь, $-NH-$, $-S-$ или $-SO_2-$.

2. Соединение по п. 1, причем соединение не представляет собой водород(2-(2-амино-3-(3-(4-((пиридин-2-илокси)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)этил)фосфонат или 3-(3-(4-((пиридин-2-илокси)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин.

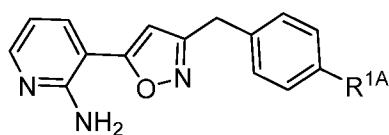
3. Соединение по пп. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

X^1 представляет собой $-O-$; и

X^2 представляет собой N.

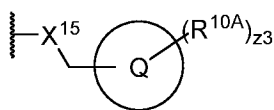
4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где R^2 представляет собой $-NH_2$.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, причем соединение формулы (III) является соединением формулы (IIIa), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант:



Формула (IIIa).

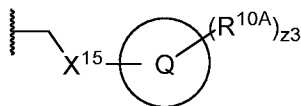
6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:



R^{1A} представляет собой ; и

кольцо Q представляет собой бициклический арил, бициклический гетероарил, моноциклический гетероарил, содержащий по меньшей мере 2 атома N в кольце, или оксазолил.

7. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:



R^{1A} представляет собой ; и

кольцо Q представляет собой бициклический арил, бициклический гетероарил, моноциклический 5-членный гетероарил или циклоалкил.

8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

X^{15} представляет собой $-O-$.

9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой бициклический арил или бициклический гетероарил.

10. Соединение по п. 9 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой бициклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из индолизинила, индолила, бензофуранила, бензотиофенила, индазолила, бензимидазолила, пуринила, хинолизинила, хинолинила, изохинолинила, циннолинила, фталазинила, хиназолинила, хиноксалинила, 1,8-нафтиридинила и птеридинила.

11. Соединение по п. 10 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой хинолинил или хиноксалинил.

12. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой моноциклический гетероарил, содержащий по меньшей мере 2 атома N в кольце.

13. Соединение по п. 12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой моноциклический гетероарил, содержащий по меньшей мере 2 атома N в кольце, выбранный из группы, состоящей из пиридазинила, пиримидинила, пиазинила и триазинила.

14. Соединение по п. 13 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой пиримидинил.

15. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой моноциклический 5-членный гетероарил.

16. Соединение по п. 15 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой моноциклический 5-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из имидазолила, триазолила, фурила, тиенила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, изотиазолила, пирролила и тиадиазолила.

17. Соединение по п. 16 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой имидазолил или оксазолил.

18. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой циклоалкил.

19. Соединение по п. 18 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой циклогексил.

20. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

X¹⁵ представляет собой –NH–.

21. Соединение по п. 20 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой гетероарил или циклоалкил.

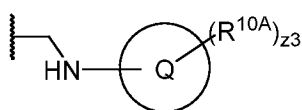
22. Соединение по п. 21 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из азаиндолила, пиридинила, имидазолила, пиримидинила, пиразолила, триазолила, пиразинила, тетразолила, фурила, тиенила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, изотиазолила, пирролила, хинолинила, изохинолинила, индолила, бензимидазолила, бензофуранила, циннолинила, индазолила, индолизинила, фталазинила, пиридазинила, триазинила, изоиндолила, птеридинила, пурина, оксадиазолила, тиадиазолила, фуразанила, бензофуразанила, бензотиофенила, бензотиазолила, бензоксазолила, хиназолинила, хиноксалинила, нафтиридинила и фуропиридинила.

23. Соединение по п. 22 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой пиридинил, тиадиазолил, пиримидинил, азаиндолил, бензимидазолил или тиазолил.

24. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:



R^{1A} представляет собой ; и

кольцо Q представляет собой гетероарил или циклоалкил.

25. Соединение по п. 24 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой гетероарил.

26. Соединение по п. 25 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из азаиндолила, пиридинила, имидазолила, пиримидинила, пиразолила, триазолила, пиразинила, тетразолила, фурила, тиенила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, изотиазолила, пирролила, хинолинила, изохинолинила, индолила, бензимидазолила, бензофуранила, циннолинила, индазолила, индолизинила, фталазинила, пиридазинила, триазинила, изоиндолила, птеридинила, пурина, оксадиазолила, тиадиазолила, фуразанила, бензофуразанила, бензотиофенила, бензотиазолила, бензоксазолила, хиназолинила, хиноксалинила, нафтиридинила и фуропиридинила.

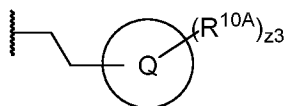
27. Соединение по п. 26 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой пиридинил, тиадиазолил, пиримидинил, азаиндолил, бензимидазолил или тиазолил.

28. Соединение по п. 27 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой циклоалкил.

29. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:



R^{1A} представляет собой ; и

кольцо Q представляет собой арил, бициклический гетероарил или циклоалкил.

30. Соединение по п. 29 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой арил, выбранный из фенила и нафтила.

31. Соединение по п. 30 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой бициклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из индолизинила, индолила, бензофуранила, бензотиофенила, индазолила, бензимидазолила, пуринила, хинолизинила, хинолинила, изохинолинила, циннолинила, фталазинила, хиназолинила, хиноксалинила, 1,8-нафтиридинила и птеридинила.

32. Соединение по п. 31 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил.

33. Соединение по любому из пп. 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

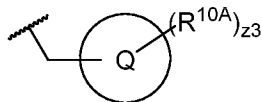
$z3$ представляет собой 1.

34. Соединение по любому из пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

R^{10A} представляет собой водород, $-CF_3$, галоген или метил.

35. Соединение по п. 34 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где галоген представляет собой $-Cl$ или $-F$.

36. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:



R^{1A} представляет собой ; и

кольцо Q представляет собой арил, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил.

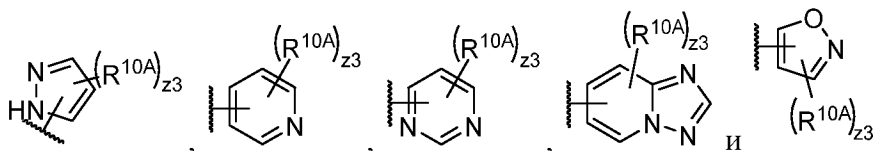
37. Соединение по п. 36 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой арил, выбранный из фенила и нафтила.

38. Соединение по п. 36 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой гетероарил, содержащий по меньшей мере 1 атом N в кольце.

39. Соединение по п. 36 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

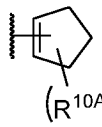


кольцо Q выбрано из

40. Соединение по п. 36 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил.

41. Соединение по п. 36 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:



кольцо Q представляет собой

42. Соединение по п. 39 или 41 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

$z3$ представляет собой 1.

43. Соединение по п. 42 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

R^{10A} выбран из группы, состоящей из водорода, -CN, галогена, -CH₂-OH, -CF₃, метила, этила, изобутила и бутила.

44. Соединение по п. 43 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

R^{10A} представляет собой -F, изобутил или -CH₂-OH.

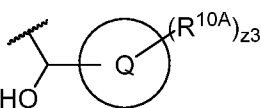
45. Соединение по п. 39 или 40 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

$z3$ представляет собой 2.

46. Соединение по п. 45 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

R^{10A} представляет собой -F.

47. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:



R^{1A} представляет собой

кольцо Q представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил.

48. Соединение по п. 47 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из азаиндолила, пиридинила, имидазолила, пиримидинила, пиразолила, триазолила, пиразинила, тетразолила, фурила, тиенила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, изотиазолила, пирролила, хинолинила, изохинолинила, индолила, бензимидазолила, бензофуранила, циннолинила, индазолила, индолизинила, фталазинила, пиридазинила, триазинила, изоиндолила, птеридинила, пурина, оксадиазолила, тиадиазолила, фуразанила, бензофуразанила, бензотиофенила, бензотиазолила, бензоксазолила, хиназолинила, хиноксалинила, нафтиридинила и фуропиридинила.

49. Соединение по п. 48 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой гетероарил, выбранный из фурила и бензофуранила.

50. Соединение по п. 48 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

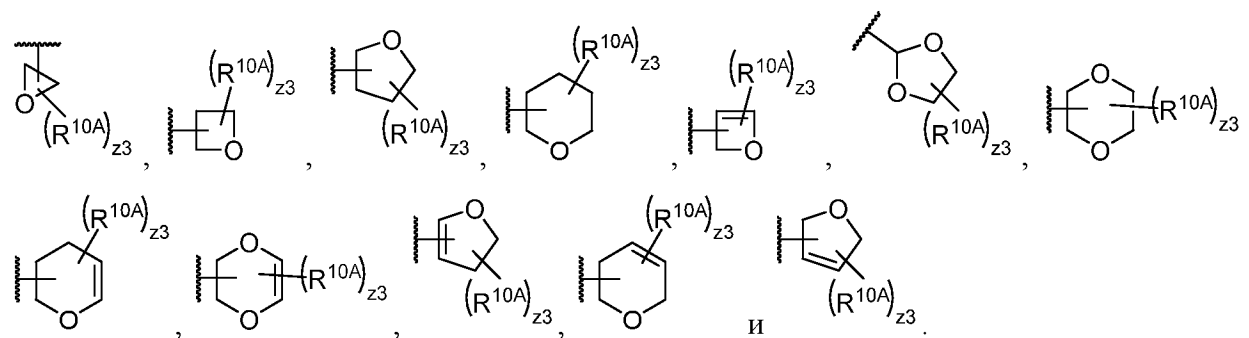
кольцо Q представляет собой циклоалкил, выбранный из C₃-C₆ циклоалкила.

51. Соединение по п. 48 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил содержит по меньшей мере один атом O.

52. Соединение по п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой гетероциклоалкил, который содержит по меньшей мере один атом O, выбранный из группы, состоящей из



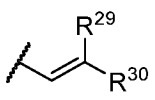
53. Соединение по п. 52 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где: $z3$ представляет собой 1.

54. Соединение по п. 53 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где: R^{10A} представляет собой водород, метил, $-CF_3$ или галоген.

55. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где: R^{1A} представляет собой $-CClR^5R^6$; и R^5 и R^6 независимо представляют собой водород, галоген или C_1-C_6 алкил.

56. Соединение по п. 55 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где: R^5 и R^6 представляют собой водород.

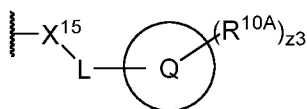
57. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

R^{1A} представляет собой .

58. Соединение по п. 57 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где: R^{29} и R^{30} представляют собой водород.

59. Соединение по п. 57 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где: R^{29} представляет собой водород и R^{30} представляет собой циклогексил.

60. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:



R^{1A} представляет собой

61. Соединение по п. 60 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

L представляет собой $-\text{CH}_2-$; и

кольцо Q представляет собой бициклический арил, бициклический гетероарил, моноциклический гетероарил, содержащий по меньшей мере 2 атома N в кольце, или оксазолил.

62. Соединение по п. 60 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

X^{15} представляет собой связь;

L представляет собой $-\text{CH}_2-$; и

кольцо Q представляет собой арил, гетероарил, содержащий по меньшей мере 1 атом N в кольце или циклоалкил.

63. Соединение по п. 60 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

X^{15} представляет собой связь;

L представляет собой $-(\text{CH}_2)_2-$; и

кольцо Q представляет собой арил, бициклический гетероарил или циклоалкил.

64. Соединение по п. 60 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

X^{15} представляет собой связь;

L представляет собой $-\text{CH}(\text{OH})-$; и

кольцо Q представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил.

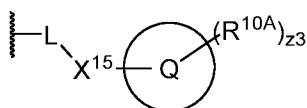
65. Соединение по п. 60 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

X^{15} представляет собой связь;

L представляет собой $-\text{NH}-$; и

кольцо Q представляет собой гетероарил или циклоалкил.

66. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:



R^{1A} представляет собой

67. Соединение по п. 66 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

X¹⁵ представляет собой –NH–;

L представляет собой –CH₂–; и

кольцо Q представляет собой гетероарил или циклоалкил.

68. Соединение по п. 66 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

X¹⁵ представляет собой –O– или –S–;

L представляет собой –CH₂–; и

кольцо Q представляет собой бициклический арил, бициклический гетероарил, моноциклический 5-членный гетероарил или циклоалкил.

69. Соединение по любому из пп. 1-68 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

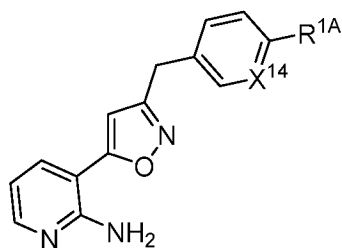
X¹³ представляет собой CH; и

X¹⁴ представляет собой N.

70. Соединение по любому из пп. 1-68 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

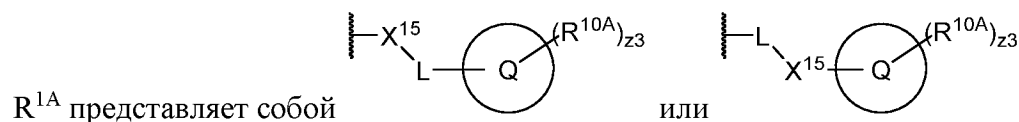
X¹³ и X¹⁴ представляют собой CH.

71. Соединение по п. 1, причем соединение характеризуется формулой (III-B), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант:



Формула (III-B);

где:



72. Соединение по п. 71 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

X^{14} представляет собой N или CH;

X^{15} представляет собой связь, $-\text{NH}-$ или $-\text{O}-$;

L представляет собой связь или незамещенный C_{1-2} алкилен;

кольцо Q представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил;

R^{10A} представляет собой водород или галоген; и

$z3$ представляет собой 1-2.

73. Соединение по пп. 71 или 72 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

X^{14} представляет собой N.

74. Соединение по любому из пп. 71-73 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

X^{14} представляет собой CH.

75. Соединение по любому из пп. 71-74 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

X^{15} представляет собой связь; и

L представляет собой $-\text{CH}_2-$.

76. Соединение по любому из пп. 71-74 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

X^{15} представляет собой $-O-$ или $-NH-$; и

L представляет собой связь.

77. Соединение по любому из пп. 71-74 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

$X^{15}-L$ представляет собой $-CH_2-O-$ или $-CH_2-NH-$.

78. Соединение по любому из пп. 71-74 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

R^{1A} представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил или замещенный или незамещенный циклоалкил.

79. Соединение по любому из пп. 71-74 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

R^{1A} представляет собой замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный 5-членный гетероарил или замещенный или незамещенный 6-членный гетероарил.

80. Соединение по любому из пп. 71-74 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

R^{1A} представляет собой гетероарил, выбранный из пиридинила и фуранила.

81. Соединение, выбранное из соединений **таблицы 1**.

82. Соединение, выбранное из:

3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;

3-(3-(4-((6-хлорпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;

3-(3-(4-((3-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;

3-(3-(4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
 3-(3-((6-(3-фторфенокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
 3-(3-(4-((5-фторфуран-2-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
 3-(3-((6-феноксипиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
 3-(3-((6-((3-фторбензил)окси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
 5-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)-N-(2-фторфенил)пиридин-2-амин;
 5-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)-N-(2,6-дифторфенил)пиридин-2-амин;
 3-(3-(4-бензилбензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
 3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
 3-(3-((6-(2-фторфенокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
 3-(3-((6-(3,5-дифторфенокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
 3-(3-((6-(циклопропилметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
 3-(3-(4-(3,5-дифторбензил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
 3-(3-((2-((3-фторбензил)окси)пиридин-4-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
 3-(3-(4-(3-фторбензил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин и
 3-(3-(4-(((3-фторфенил)амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант.

83. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-82 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель.

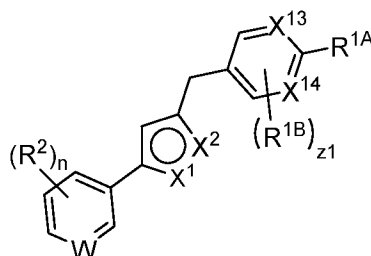
84. Способ лечения микоза у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-82 или фармацевтической композиции по п. 83.

85. Способ по п. 84, при котором микоз выбран из группы, состоящей из аспергиллеза, бластомикоза, кандидоза, кокцидиоидомикоза (калифорнийской лихорадки), криптококкоза, грибковой инфекции глаз, гистоплазмоза, муколомикоза, пневмоцистной пневмонии (РСР), стригущего лишая, споротрихоза и таларомикоза.

86. Способ по пп. 84 или 85, при котором микоз вызван видами грибов, выбранными из группы, состоящей из *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Blastomyces dermatitidis*, *Ajellomyces dermatitidis*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida rugosa*, *Candida auris*, *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii*, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii*, *Histoplasma capsulatum*, *Rhizopus stolonifer*, *Rhizopus arrhizus*, *Mucor indicus*, *Cunninghamella bertholletiae*, *Apophysomyces elegans*, *Absidia species*, *Saksenaea species*, *Rhizomucor pusillus*, *Entomophthora species*, *Conidiobolus species*, *Basidiobolus species*, *Sporothrix schenckii*, *Pneumocystis jirovecii*, *Talaromyces marneffeii*, *Asclepias albicans*, *Fusarium solani*, *Scedosporium apiospermum* и *Rhizomucor pusillus*.
87. Способ по любому из пп. 84-86, при котором субъект является субъектом с ослабленным иммунитетом.
88. Способ по любому из пп. 84-87, при котором субъект проходил курс химиотерапии.
89. Способ по любому из пп. 84-88, при котором субъект инфицирован ВИЧ/СПИД.
90. Способ по любому из пп. 84-89, при котором микоз вызван видом грибов *Cryptococcus neoformans* или *Cryptococcus gattii*.

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ
поданная на международной стадии по Главе II РСТ

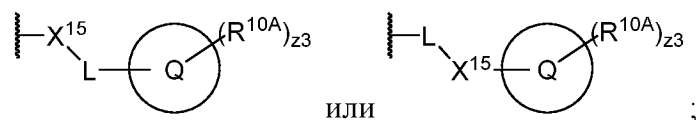
1. Соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант:



Формула (III);

где:

R^{1A} представляет собой $-\text{OH}$, замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил, $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OC}(\text{O})\text{H}$, $-\text{X}^{15}-\text{L}-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{L}-\text{X}^{15}-(\text{CH}_2)_{22}\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{X}^{15}-\text{L}-\text{CH}=\text{CR}^{29}\text{R}^{30}$,



один из X^1 и X^2 представляет собой N , тогда как другой представляет собой O ;

X^{13} и X^{14} независимо представляют собой N или $\text{C}(\text{R}^{1B})$;

X^{15} представляет собой связь, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ или $-\text{SO}_2-$;

L представляет собой связь или замещенный или незамещенный C_{1-6} алкилен;

W представляет собой N или $\text{N}^+-\text{CH}_2\text{OPO}_3\text{H}^-$;

кольцо Q представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, $-\text{NH}_2$ или галоген;

каждый R^{1B} и R^{10A} независимо представляет собой водород, галоген, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^d$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{OCO}_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкенил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^{29} и R^{30} независимо представляют собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или

незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклоалкил;

R^a представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкенил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^b представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкенил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^c и R^d независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкенил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

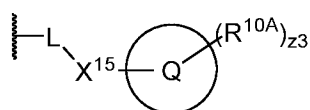
n представляет собой 0-3;

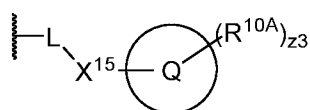
z_1 представляет собой 0-2;

z_2 представляет собой 0-3; и

z_3 представляет собой 1-3,

где:



если R^{1A} представляет собой , R^2 представляет собой $-NH_2$, кольцо Q представляет собой 2-пиридинил, L представляет собой метилен, R^{10A} представляет собой водород, X^1 представляет собой O , X^2 представляет собой N , X^{13} представляет собой CH , X^{14} представляет собой CH , n представляет собой 1 и z_1 представляет собой 0, тогда X^{15} представляет собой связь, $-NH-$, $-S-$ или $-SO_2-$.

2. Соединение по п. 1, причем соединение не представляет собой водород(2-(2-амино-3-(3-(4-((пиридин-2-илокси)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-1-ий-1-ил)этил)фосфонат или 3-(3-(4-((пиридин-2-илокси)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин.

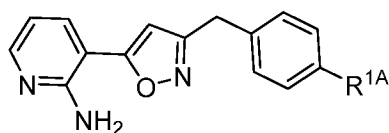
3. Соединение по пп. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

X^1 представляет собой -O-; и

X^2 представляет собой N.

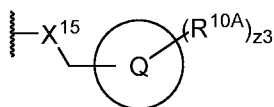
4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где R^2 представляет собой $-NH_2$.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, причем соединение формулы (III) является соединением формулы (IIIa), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант:



Формула (IIIa).

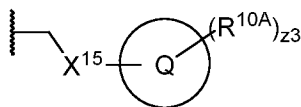
6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:



R^{1A} представляет собой ; и

кольцо Q представляет собой бициклический арил, бициклический гетероарил, моноциклический гетероарил, содержащий по меньшей мере 2 атома N в кольце, или оксазолил.

7. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:



R^{1A} представляет собой ; и

кольцо Q представляет собой бициклический арил, бициклический гетероарил, моноциклический 5-членный гетероарил или циклоалкил.

8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

X^{15} представляет собой $-O-$.

9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой бициклический арил или бициклический гетероарил.

10. Соединение по п. 9 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой бициклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из индолизинила, индолила, бензофуранила, бензотиофенила, индазолила, бензимидазолила, пуринила, хинолизинила, хинолинила, изохинолинила, циннолинила, фталазинила, хиназолинила, хиноксалинила, 1,8-нафтиридинила и птеридинила.

11. Соединение по п. 10 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой хинолинил или хиноксалинил.

12. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой моноциклический гетероарил, содержащий по меньшей мере 2 атома N в кольце.

13. Соединение по п. 12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой моноциклический гетероарил, содержащий по меньшей мере 2 атома N в кольце, выбранный из группы, состоящей из пиридазинила, пиримидинила, пиазинила и триазинила.

14. Соединение по п. 13 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой пиримидинил.

15. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой моноциклический 5-членный гетероарил.

16. Соединение по п. 15 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой моноциклический 5-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из имидазолила, триазолила, фурила, тиенила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, изотиазолила, пирролила и тиадиазолила.

17. Соединение по п. 16 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой имидазолил или оксазолил.

18. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой циклоалкил.

19. Соединение по п. 18 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой циклогексил.

20. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

X¹⁵ представляет собой –NH–.

21. Соединение по п. 20 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой гетероарил или циклоалкил.

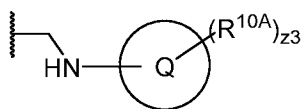
22. Соединение по п. 21 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из азаиндолила, пиридинила, имидазолила, пиримидинила, пиразолила, триазолила, пиразинила, тетразолила, фурила, тиенила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, изотиазолила, пирролила, хинолинила, изохинолинила, индолила, бензимидазолила, бензофуранила, циннолинила, индазолила, индолизинила, фталазинила, пиридазинила, триазинила, изоиндолила, птеридинила, пуринила, оксадиазолила, тиадиазолила, фуразанила, бензофуразанила, бензотиофенила, бензотиазолила, бензоксазолила, хиназолинила, хиноксалинила, нафтиридинила и фуропиридинила.

23. Соединение по п. 22 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой пиридинил, тиадиазолил, пиримидинил, азаиндолил, бензимидазолил или тиазолил.

24. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:



R^{1A} представляет собой ; и

кольцо Q представляет собой гетероарил или циклоалкил.

25. Соединение по п. 24 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой гетероарил.

26. Соединение по п. 25 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из азаиндолила, пиридинила, имидазолила, пиримидинила, пиразолила, триазолила, пиразинила, тетразолила, фурила, тиенила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, изотиазолила, пирролила, хинолинила, изохинолинила, индолила, бензимидазолила, бензофуранила, циннолинила, индазолила, индолизинила, фталазинила, пиридазинила, триазинила, изоиндолила, птеридинила, пуринила, оксадиазолила, тиадиазолила, фуразанила,

бензофуразанила, бензотиофенила, бензотиазолила, бензоксазолила, хиназолинила, хиноксалинила, нафтиридинила и фуropyридинила.

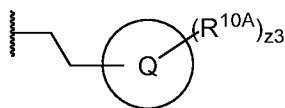
27. Соединение по п. 26 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой пиридинил, тиадiazолил, пиримидинил, азаиндолил, бензимидазолил или тиазолил.

28. Соединение по п. 27 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой циклоалкил.

29. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:



R^{1A} представляет собой ; и

кольцо Q представляет собой арил, бициклический гетероарил или циклоалкил.

30. Соединение по п. 29 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой арил, выбранный из фенила и нафтила.

31. Соединение по п. 30 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой бициклический гетероарил, выбранный из группы, состоящей из индолизинила, индолила, бензофуранила, бензотиофенила, индазолила, бензимидазолила, пуринила, хинолизинила, хинолинила, изохинолинила, циннолинила, фталазинила, хиназолинила, хиноксалинила, 1,8-нафтиридинила и птеридинила.

32. Соединение по п. 31 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил.

33. Соединение по любому из пп. 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

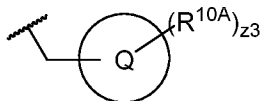
$z3$ представляет собой 1.

34. Соединение по любому из пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

R^{10A} представляет собой водород, $-CF_3$, галоген или метил.

35. Соединение по п. 34 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где галоген представляет собой $-Cl$ или $-F$.

36. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:



R^{1A} представляет собой ; и

кольцо Q представляет собой арил, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил.

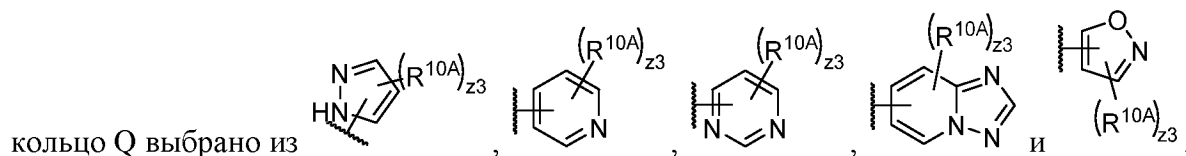
37. Соединение по п. 36 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой арил, выбранный из фенила и нафтила.

38. Соединение по п. 36 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

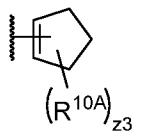
кольцо Q представляет собой гетероарил, содержащий по меньшей мере 1 атом N в кольце.

39. Соединение по п. 36 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:



40. Соединение по п. 36 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где: кольцо Q представляет собой C₃-C₆ циклоалкил.

41. Соединение по п. 36 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:



кольцо Q представляет собой

42. Соединение по п. 39 или 41 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где: z3 представляет собой 1.

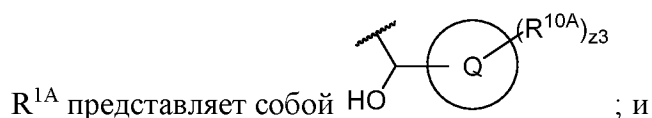
43. Соединение по п. 42 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где: R^{10A} выбран из группы, состоящей из водорода, -CN, галогена, -CH₂-OH, -CF₃, метила, этила, изобутила и бутила.

44. Соединение по п. 43 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где: R^{10A} представляет собой -F, изобутил или -CH₂-OH.

45. Соединение по п. 39 или 40 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где: z3 представляет собой 2.

46. Соединение по п. 45 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где: R^{10A} представляет собой -F.

47. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:



кольцо Q представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил.

48. Соединение по п. 47 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из азаиндолила, пиридинила, имидазолила, пиримидинила, пиразолила, триазолила, пиразинила, тетразолила, фурила, тиенила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, изотиазолила, пирролила, хинолинила, изохинолинила, индолила, бензимидазолила, бензофуранила, циннолинила, индазолила, индолизинила, фталазинила, пиридазинила, триазинила, изоиндолила, птеридинила, пуринила, оксадиазолила, тиадиазолила, фуразанила, бензофуразанила, бензотиофенила, бензотиазолила, бензоксазолила, хиназолинила, хиноксалинила, нафтиридинила и фуропиридинила.

49. Соединение по п. 48 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой гетероарил, выбранный из фурила и бензофуранила.

50. Соединение по п. 48 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

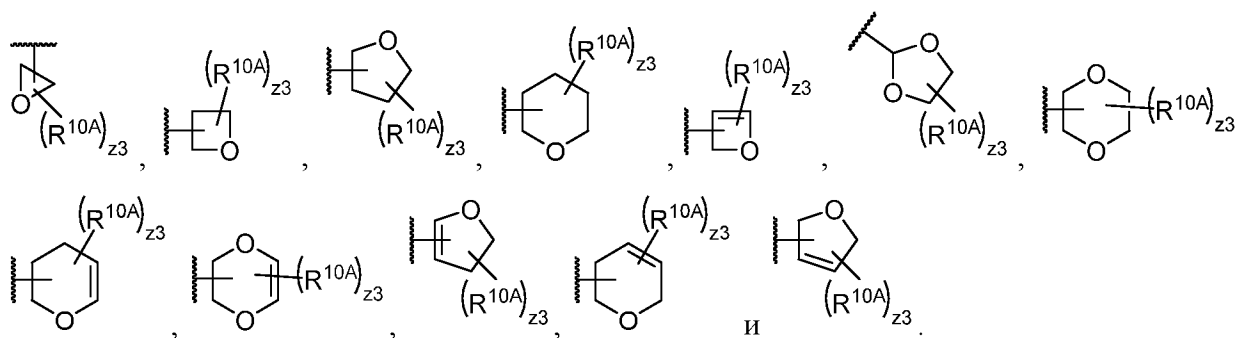
кольцо Q представляет собой циклоалкил, выбранный из C₃-C₆ циклоалкила.

51. Соединение по п. 48 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил содержит по меньшей мере один атом O.

52. Соединение по п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

кольцо Q представляет собой гетероциклоалкил, который содержит по меньшей мере один атом O, выбранный из группы, состоящей из



53. Соединение по п. 52 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где: $z3$ представляет собой 1.

54. Соединение по п. 53 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где: R^{10A} представляет собой водород, метил, $-CF_3$ или галоген.

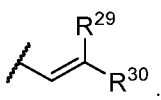
55. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

R^{1A} представляет собой $-CClR^5R^6$; и

R^5 и R^6 независимо представляют собой водород, галоген или C_1-C_6 алкил.

56. Соединение по п. 55 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где: R^5 и R^6 представляют собой водород.

57. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

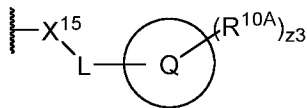
R^{1A} представляет собой 

58. Соединение по п. 57 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где: R^{29} и R^{30} представляют собой водород.

59. Соединение по п. 57 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

R^{29} представляет собой водород и R^{30} представляет собой циклогексил.

60. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:



R^{1A} представляет собой

61. Соединение по п. 60 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

L представляет собой $-\text{CH}_2-$; и

кольцо Q представляет собой бициклический арил, бициклический гетероарил, моноциклический гетероарил, содержащий по меньшей мере 2 атома N в кольце, или оксазолил.

62. Соединение по п. 60 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

X^{15} представляет собой связь;

L представляет собой $-\text{CH}_2-$; и

кольцо Q представляет собой арил, гетероарил, содержащий по меньшей мере 1 атом N в кольце или циклоалкил.

63. Соединение по п. 60 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

X^{15} представляет собой связь;

L представляет собой $-(\text{CH}_2)_2-$; и

кольцо Q представляет собой арил, бициклический гетероарил или циклоалкил.

64. Соединение по п. 60 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

X^{15} представляет собой связь;

L представляет собой $-\text{CH}(\text{OH})-$; и

кольцо Q представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил.

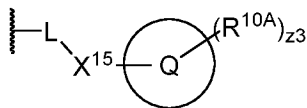
65. Соединение по п. 60 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

X^{15} представляет собой связь;

L представляет собой $-NH-$; и

кольцо Q представляет собой гетероарил или циклоалкил.

66. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:



R^{1A} представляет собой

67. Соединение по п. 66 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

X^{15} представляет собой $-NH-$;

L представляет собой $-CH_2-$; и

кольцо Q представляет собой гетероарил или циклоалкил.

68. Соединение по п. 66 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

X^{15} представляет собой $-O-$ или $-S-$;

L представляет собой $-CH_2-$; и

кольцо Q представляет собой бициклический арил, бициклический гетероарил, моноциклический 5-членный гетероарил или циклоалкил.

69. Соединение по любому из пп. 1-68 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

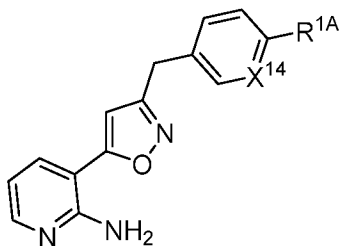
X^{13} представляет собой CH ; и

X^{14} представляет собой N.

70. Соединение по любому из пп. 1-68 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

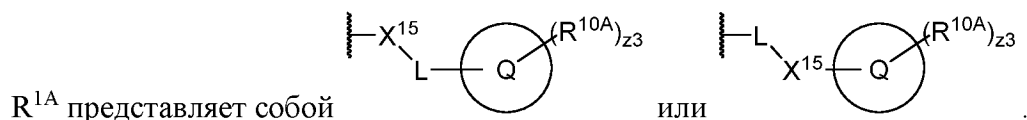
X^{13} и X^{14} представляют собой CH .

71. Соединение по п. 1, причем соединение характеризуется формулой (III-B), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант:



Формула (III-B);

где:



72. Соединение по п. 71 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

X^{14} представляет собой N или CH;

X^{15} представляет собой связь, $-NH-$ или $-O-$;

L представляет собой связь или незамещенный C_{1-2} алкилен;

кольцо Q представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил;

R^{10A} представляет собой водород или галоген; и

$z3$ представляет собой 1-2.

73. Соединение по пп. 71 или 72 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

X^{14} представляет собой N.

74. Соединение по любому из пп. 71-73 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

X^{14} представляет собой CH.

75. Соединение по любому из пп. 71-74 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

X^{15} представляет собой связь; и

L представляет собой $-CH_2-$.

76. Соединение по любому из пп. 71-74 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

X^{15} представляет собой $-O-$ или $-NH-$; и

L представляет собой связь.

77. Соединение по любому из пп. 71-74 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

$X^{15}-L$ представляет собой $-CH_2-O-$ или $-CH_2-NH-$.

78. Соединение по любому из пп. 71-74 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

R^{1A} представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил или замещенный или незамещенный циклоалкил.

79. Соединение по любому из пп. 71-74 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

R^{1A} представляет собой замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный 5-членный гетероарил или замещенный или незамещенный 6-членный гетероарил.

80. Соединение по любому из пп. 71-74 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант, где:

R^{1A} представляет собой гетероарил, выбранный из пиридинила и фуранила.

81. Соединение, выбранное из соединений **таблицы 1**.

82. Соединение, выбранное из:

3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;

3-(3-(4-((6-хлорпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;

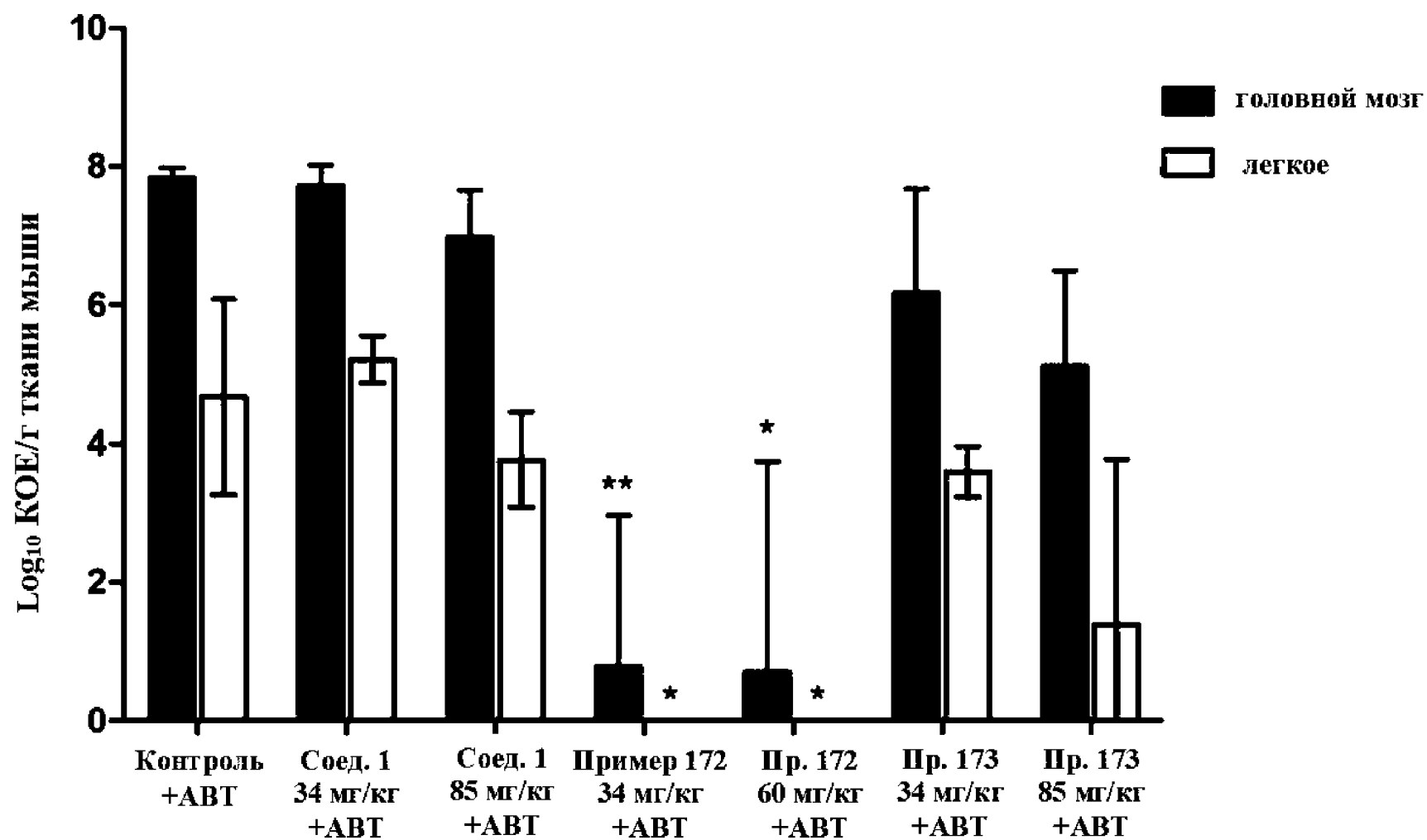
3-(3-(4-((3-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
 3-(3-(4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)окси)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
 3-(3-((6-(3-фторфенокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
 3-(3-(4-((5-фторфуран-2-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
 3-(3-((6-феноксипиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
 3-(3-((6-((3-фторбензил)окси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
 5-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)-N-(2-фторфенил)пиридин-2-амин;
 5-((5-(2-аминопиридин-3-ил)изоксазол-3-ил)метил)-N-(2,6-дифторфенил)пиридин-2-амин;
 3-(3-(4-бензилбензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
 3-(3-(4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
 3-(3-((6-(2-фторфенокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
 3-(3-((6-(3,5-дифторфенокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
 3-(3-((6-(циклопропилметокси)пиридин-3-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
 3-(3-(4-(3,5-дифторбензил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
 3-(3-((2-((3-фторбензил)окси)пиридин-4-ил)метил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин;
 3-(3-(4-(3-фторбензил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин и
 3-(3-(4-(((3-фторфенил)амино)метил)бензил)изоксазол-5-ил)пиридин-2-амин, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант.

83. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-82 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров или изотопный вариант и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель.

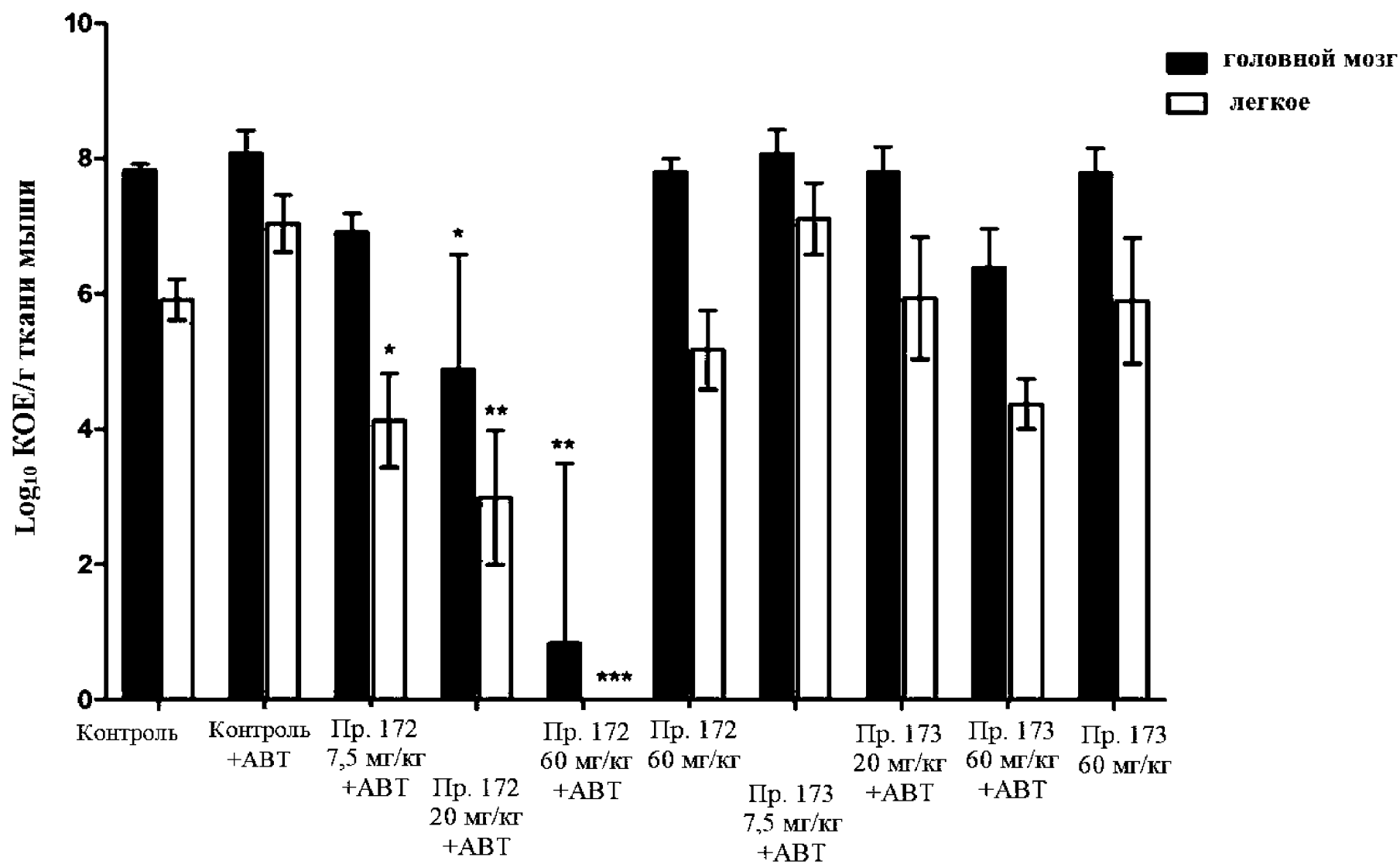
84. Способ лечения микоза у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-82 или фармацевтической композиции по п. 83.

85. Способ по п. 84, при котором микоз выбран из группы, состоящей из аспергиллеза, бластомикоза, кандидоза, кокцидиоидомикоза (калифорнийской лихорадки), криптококкоза, грибковой инфекции глаз, гистоплазмоза, мукоромикоза, пневмоцистной пневмонии (РСР), стригущего лишая, споротрихоза и таларомикоза.

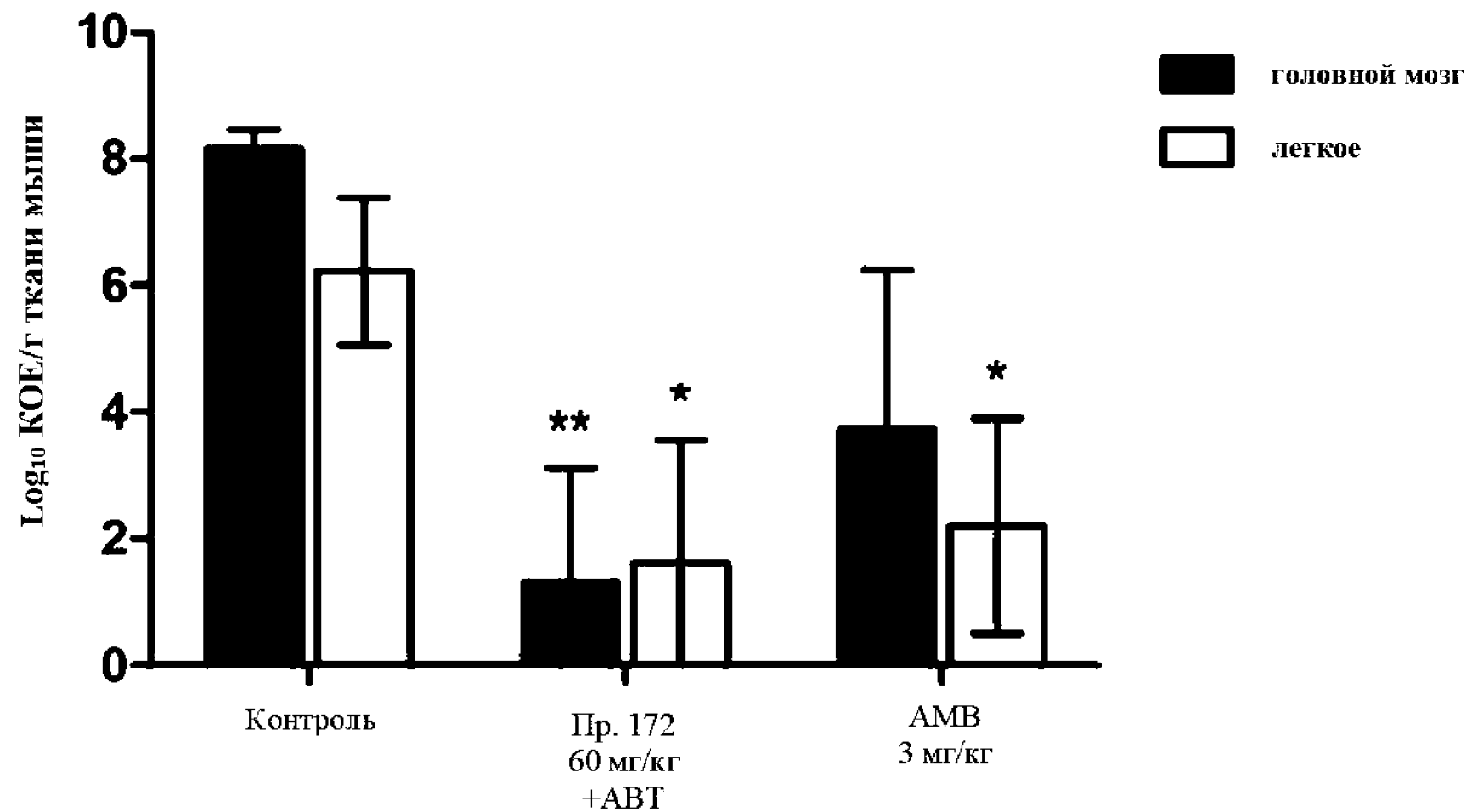
86. Способ по пп. 84 или 85, при котором микоз вызван видами грибов, выбранными из группы, состоящей из *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Blastomyces dermatitidis*, *Ajellomyces dermatitidis*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida rugosa*, *Candida auris*, *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii*, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii*, *Histoplasma capsulatum*, *Rhizopus stolonifer*, *Rhizopus arrhizus*, *Mucor indicus*, *Cunninghamella bertholletiae*, *Apophysomyces elegans*, *Absidia species*, *Saksenaea species*, *Rhizomucor pusillus*, *Entomophthora species*, *Conidiobolus species*, *Basidiobolus species*, *Sporothrix schenckii*, *Pneumocystis jirovecii*, *Talaromyces marneffeii*, *Asclepias albicans*, *Fusarium solani*, *Scedosporium apiospermum* и *Rhizomucor pusillus*.
87. Способ по любому из пп. 84-86, при котором субъект является субъектом с ослабленным иммунитетом.
88. Способ по любому из пп. 84-87, при котором субъект проходил курс химиотерапии.
89. Способ по любому из пп. 84-88, при котором субъект инфицирован ВИЧ/СПИД.
90. Способ по любому из пп. 84-89, при котором микоз вызван видом грибов *Cryptococcus neoformans* или *Cryptococcus gattii*.



ФИГУРА 1



ФИГУРА 2



ФИГУРА 3