

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291107 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.08

(22) Дата подачи заявки
2020.10.09

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(54) БИЦИКЛИЧЕСКИЕ АМИНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ CDK2

(31) 62/914,114

(32) 2019.10.11

(33) US

(86) PCT/US2020/055033

(87) WO 2021/072232 2021.04.15

(71) Заявитель:
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Е Инда, Ли Чженью, Цянь Дин-Цюань,
Уинтертон Сара, Сяо Кайцзюн,
Бу Лянсин, Яо Вэньцин, Хаммел
Джошуа, Сюй Мэйчжун, Е Минь,
Чэнь Инань, Фавата Маргарет, Ло
Ивонн (US)

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

(57) В изобретении предложены бициклические амины, которые являются ингибиторами циклинзависимой киназы 2 (CDK2), а также их фармацевтические композиции и способы лечения рака с их применением.

A1

202291107

202291107

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574060EA/061

БИЦИКЛИЧЕСКИЕ АМИНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ CDK2

Настоящая заявка испрашивает преимущество приоритета по предварительной заявке США № 62/914 114, поданной 11 октября 2019 года, которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Настоящая заявка содержит перечень последовательностей, который был подан в электронном виде в формате ASCII и полностью включен в данный документ посредством ссылки. Указанная копия ASCII, созданная 2 октября 2020 г., называется 20443-0634WO1_SL.txt и имеет размер 15,3 килобайт.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Данная заявка относится к бициклическим аминам, которые ингибируют циклинзависимую киназу 2 (CDK2) и полезны для лечения рака.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Циклинзависимые киназы (CDK) представляют собой семейство серин/треониновых киназ. Гетеродимеризованные с регуляторными субъединицами, известными как циклины, CDK становятся полностью активированными и регулируют ключевые клеточные процессы, включая прогрессию клеточного цикла и деление клеток (Morgan, D. O., Annu Rev Cell Dev Biol, 1997. 13: 261-91). Неконтролируемая пролиферация является отличительной чертой раковых клеток. Нарушение регуляции активности CDK связано с аномальной регуляцией клеточного цикла и обнаруживается практически при всех формах рака человека (Sherr, C.J., Science, 1996. 274(5293): 1672-7).

CDK2 представляет особый интерес, поскольку нарушение регуляции активности CDK2 часто происходит при различных видах рака человека. CDK2 играет решающую роль в обеспечении перехода G1/S и прогрессии фазы S. В комплексе с циклином E (CCNE) CDK2 фосфорилирует представителей семейства карманных белков ретинобластомы (p107, p130, pRb), что приводит к дерепрессии факторов транскрипции E2F, экспрессии генов, связанных с переходом G1/S, и переходу из фазы G1 в фазу S (Henley, S.A. и F.A. Dick, Cell Div, 2012, 7(1): p. 10). Это, в свою очередь, делает возможным активацию CDK2/циклина A, который фосфорилирует эндогенные субстраты, обеспечивающие синтез ДНК, репликацию и удвоение centrosom (Ekholm, S.V. и S.I. Reed, Curr Opin Cell Biol, 2000. 12(6): 676-84). Сообщалось, что путь CDK2 влияет на онкогенез главным образом за счет амплификации и/или сверхэкспрессии CCNE1 и мутаций, которые инактивируют эндогенные ингибиторы CDK2 (например, p27), соответственно (Xu, X., et al., Biochemistry, 1999. 38(27): 8713-22).

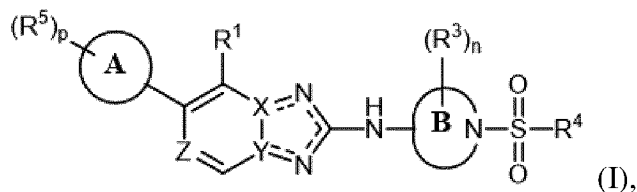
Увеличение числа копий CCNE1 и сверхэкспрессия были выявлены при раке яичников, желудка, эндометрии, молочной железы и других видах рака и были связаны с неблагоприятными исходами при этих опухолях. (Keyomarsi, K., et al., N Engl J Med, 2002. 347(20): 1566-75; Nakayama, N., et al., Cancer, 2010. 116(11): 2621-34; Au-Yeung, G., et al.,

Clin Cancer Res, 2017. 23(7): 1862-1874; Rosen, D.G., et al., Cancer, 2006. 106(9): 1925-32). Сообщается также, что амплификация и/или сверхэкспрессия CCNE1 способствуют устойчивости к трастузумабу при HER2+ раке молочной железы и устойчивости к ингибиторам CDK4/6 при раке молочной железы с положительным рецептором эстрогена (Scaltriti, M., et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 2011. 108(9): 3761-6; Herrera-Abreu, M.T., et al., Cancer Res, 2016. 76(8): 2301-13). Было показано, что различные подходы, нацеленные на CDK2, вызывают остановку клеточного цикла и ингибирование роста опухоли (Chen, Y.N., et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 1999. 96(8): 4325-9; Mendoza, N., et al., Cancer Res, 2003. 63(5): 1020-4). Сообщается также, что ингибирование CDK2 восстанавливает чувствительность к лечению трастузумабом резистентных к HER2+ опухолей молочной железы в доклинической модели (Scaltriti, supra).

Эти данные дают основание рассматривать CDK2 как потенциальную мишень для разработки новых лекарств от рака, связанного с нарушением регуляции активности CDK2. В последнее десятилетие возрос интерес к разработке селективных ингибиторов CDK. Несмотря на значительные усилия, на сегодняшний день не существует одобренных препаратов, направленных на CDK2 (Cicenas, J., et al., Cancers (Basel), 2014. 6(4): p. 2224-42). Следовательно, остается необходимость открытия ингибиторов CDK, обладающих новыми профилями активности, в частности тех, которые нацелены на CDK2. Данная заявка направлена на удовлетворение этой и других потребностей.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится, *среди прочего*, к соединениям формулы (I):



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

В настоящем изобретении также предложены фармацевтические композиции, содержащие описанное в данном документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

В настоящем изобретении также предложены способы ингибирования CDK2, включающие приведение CDK2 в контакт с описанным в данном документе соединением или его фармацевтически приемлемой солью.

В настоящем изобретении также предложены способы ингибирования CDK2 у пациента, включающие введение пациенту описанного в данном документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении также предложены способы лечения заболевания или нарушения, связанного с CDK2 у пациента, включающие введение пациенту описанного в данном документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

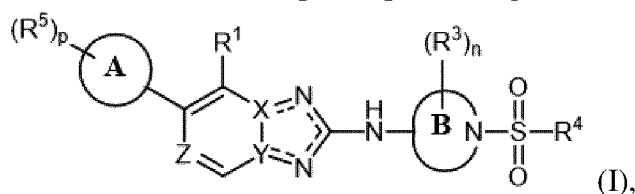
В настоящем изобретении также предложено соединение, описанное в данном

документе, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в любом из способов, описанных в данном документе.

В настоящем изобретении также предложено применение соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для применения в любом из способов, описанных в данном документе.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящей заявке, *среди прочего*, предложено соединение формулы (I):



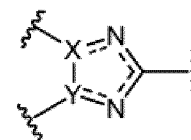
или его фармацевтически приемлемая соль, где:

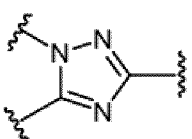
n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

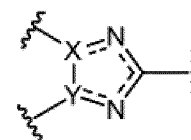
p равно 0, 1, 2, 3 или 4;

--- представляет собой одинарную или двойную связь;

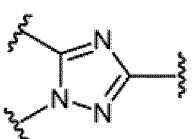
X представляет собой N, Y представляет собой C, и кольцо



представляет собой  ; или



X представляет собой C, Y представляет собой N, и кольцо

представляет собой  ;

Z представляет собой CR^2 или N;

Кольцевой фрагмент **A** выбран из C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила и 5-10-членного гетероарила;

Кольцевой фрагмент **B** представляет собой 4-10-членный гетероциклоалкил, где кольцевой фрагмент **B** присоединен к группе $-NH-$ формулы (I) на кольцевом члене насыщенного или частично насыщенного кольца указанного 4-10-членного гетероциклоалкила;

R^1 независимо выбран из H, D, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного

гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a1} , SR^{a1} , $NHOR^{a1}$, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)NR^{c1}(OR^{a1})$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $OS(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, $OS(O)_2R^{b1}$, $S(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, SF_5 , $P(O)R^{f1}R^{g1}$, $OP(O)(OR^{h1})(OR^{i1})$, $P(O)(OR^{h1})(OR^{i1})$ и $BR^{j1}R^{k1}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 6-10-членный арил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 6-10-членный арил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

каждый R^{a1} , R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 6-10-членный арил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 6-10-членный арил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

или любые R^{c1} и R^{d1} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

каждый R^{b1} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

каждый R^{e1} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{f1} и R^{g1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10}

циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{h1} и R^{i1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{j1} и R^{k1} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любые R^{j1} и R^{k1} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{1A} независимо выбран из H, D, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a11} , SR^{a11} , $NHOR^{a11}$, $C(O)R^{b11}$, $C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(O)NR^{c11}(OR^{a11})$, $C(O)OR^{a11}$, $OC(O)R^{b11}$, $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(O)R^{b11}$, $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$, $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(=NR^{e11})R^{b11}$, $C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(=NR^{e11})R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}S(O)R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)(=NR^{e11})R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)R^{b11}$, $S(O)NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)_2R^{b11}$, $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, $OS(O)(=NR^{e11})R^{b11}$, $OS(O)_2R^{b11}$, $S(O)(=NR^{e11})R^{b11}$, SF_5 , $P(O)R^{f11}R^{g11}$, $OP(O)(OR^{h11})(OR^{i11})$, $P(O)(OR^{h11})(OR^{i11})$ и $BR^{j11}R^{k11}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1B} ;

каждый R^{a11} , R^{c11} и R^{d11} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1B} ;

или любые R^{c11} и R^{d11} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1B} ;

каждый R^{b11} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила,

C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1B} ;

каждый R^{e11} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{f11} и R^{g11} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{h11} и R^{i11} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{j11} и R^{k11} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любые R^{j11} и R^{k11} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{1B} независимо выбран из H, D, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a12} , SR^{a12} , $NHOR^{a12}$, $C(O)R^{b12}$, $C(O)NR^{c12}R^{d12}$, $C(O)NR^{c12}(OR^{a12})$, $C(O)OR^{a12}$, $OC(O)R^{b12}$, $OC(O)NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}C(O)R^{b12}$, $NR^{c12}C(O)OR^{a12}$, $NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$, $C(=NR^{e12})R^{b12}$, $C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}C(=NR^{e12})R^{b12}$, $NR^{c12}S(O)NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}S(O)R^{b12}$, $NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$, $NR^{c12}S(O)(=NR^{e12})R^{b12}$, $NR^{c12}S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$, $S(O)R^{b12}$, $S(O)NR^{c12}R^{d12}$, $S(O)_2R^{b12}$, $S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$, $OS(O)(=NR^{e12})R^{b12}$, $OS(O)_2R^{b12}$, $S(O)(=NR^{e12})R^{b12}$, SF_5 , $P(O)R^{f12}R^{g12}$, $OP(O)(OR^{h12})(OR^{i12})$, $P(O)(OR^{h12})(OR^{i12})$ и $BR^{j12}R^{k12}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G ;

каждый R^{a12} , R^{c12} и R^{d12} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-

членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G ;

или любые R^{c12} и R^{d12} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G ;

каждый R^{b12} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G ;

каждый R^{e12} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{f12} и R^{g12} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{h12} и R^{i12} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{j12} и R^{k12} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любые R^{j12} и R^{k12} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

R^2 независимо выбран из H, D, галогена, CN, OH, NO_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, амина, C_{1-4} алкиламина, ди(C_{1-4} алкил)амино, циано- C_{1-4} алкила, HO- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, C_{3-4} циклоалкила, тио, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкилсульфинила, C_{1-4} алкилсульфонила, карбамила, C_{1-4} алкилкарбамила, ди(C_{1-4} алкил)карбамила, карбокси, C_{1-4} алкилкарбонила, C_{1-4} алкоксикарбонила, C_{1-4} алкилкарбонилокси, C_{1-4} алкилкарбониламино, C_{1-4}

алкоксикарбониламино, C_{1-4} алкиламинокарбонилокси, C_{1-4} алкилсульфониламино, аминосульфонил, C_{1-4} алкиламиносульфонил, ди(C_{1-4} алкил)аминосульфонил, аминосульфониламино, C_{1-4} алкиламиносульфониламино, ди(C_{1-4} алкил)аминосульфониламино, аминокрбониламино, C_{1-4} алкиламинокарбониламино и ди(C_{1-4} алкил)аминокрбониламино;

каждый R^3 независимо выбран из H, D, галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, OH, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, амина, C_{1-3} алкиламина, ди(C_{1-3} алкил)амина, циано- C_{1-4} алкила, HO- C_{1-4} алкила, C_{1-3} алкокси- C_{1-4} алкила и C_{3-4} циклоалкила;

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

каждый R^{4A} независимо выбран из H, D, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a41} , SR^{a41} , $NHOR^{a41}$, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)NR^{c41}(OR^{a41})$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(=NR^{e41})R^{b41}$, $C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(=NR^{e41})R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)(=NR^{e41})R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)R^{b41}$, $S(O)NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$, $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $OS(O)(=NR^{e41})R^{b41}$, $OS(O)_2R^{b41}$, $S(O)(=NR^{e41})R^{b41}$, SF_5 , $P(O)R^{f41}R^{g41}$, $OP(O)(OR^{h41})(OR^{i41})$, $P(O)(OR^{h41})(OR^{i41})$ и $BR^{j41}R^{k41}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 6-10-членный арил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 6-10-членный арил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{a41} , R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 6-10-членный арил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-

членный гетероарил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, 6-10-членный арил-C₁₋₄ алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкил и 5-10-членный гетероарил-C₁₋₄ алкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B};

или любые R^{c41} и R^{d41}, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B};

каждый R^{b41} независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, 6-10-членного арил-C₁₋₄ алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила и 5-10-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B};

каждый R^{e41} независимо выбран из H, OH, CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₇ циклоалкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, 6-10-членного арил-C₁₋₄ алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила и 5-10-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила;

каждый R^{f41} и R^{g41} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, 6-10-членного арил-C₁₋₄ алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила и 5-10-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила;

каждый R^{h41} и Rⁱ⁴¹ независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, 6-10-членного арил-C₁₋₄ алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила и 5-10-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила;

каждый R^{j41} и R^{k41} независимо выбран из OH, C₁₋₆ алкокси и C₁₋₆ галогеналкокси;

или любой R^{j41} и R^{k41}, присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила;

каждый R^{4B} независимо выбран из H, D, галогена, CN, NO₂, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, фенил-C₁₋₄ алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила, 5-6-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила, OR^{a42}, SR^{a42}, NHOR^{a42}, C(O)R^{b42}, C(O)NR^{c42}R^{d42}, C(O)NR^{c42}(OR^{a42}), C(O)OR^{a42}, OC(O)R^{b42}, OC(O)NR^{c42}R^{d42}, NR^{c42}R^{d42}, NR^{c42}NR^{c42}R^{d42}, NR^{c42}C(O)R^{b42}, NR^{c42}C(O)OR^{a42}, NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}, C(=NR^{e42})R^{b42}, C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}, NR^{c42}C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42},

$\text{NR}^{\text{c}42}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}42})\text{R}^{\text{b}42}$, $\text{NR}^{\text{c}42}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}42}\text{R}^{\text{d}42}$, $\text{NR}^{\text{c}42}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}42}$, $\text{NR}^{\text{c}42}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}42}$, $\text{NR}^{\text{c}42}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e}42})\text{R}^{\text{b}42}$, $\text{NR}^{\text{c}42}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}42}\text{R}^{\text{d}42}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}42}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}42}\text{R}^{\text{d}42}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}42}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}42}\text{R}^{\text{d}42}$, $\text{OS}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e}42})\text{R}^{\text{b}42}$, $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}42}$, $\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e}42})\text{R}^{\text{b}42}$, SF_5 , $\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{f}42}\text{R}^{\text{g}42}$, $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{\text{h}42})(\text{OR}^{\text{i}42})$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{h}42})(\text{OR}^{\text{i}42})$ и $\text{BR}^{\text{j}42}\text{R}^{\text{k}42}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый $\text{R}^{\text{a}42}$, $\text{R}^{\text{c}42}$ и $\text{R}^{\text{d}42}$ независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

или любые $\text{R}^{\text{c}42}$ и $\text{R}^{\text{d}42}$, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый $\text{R}^{\text{b}42}$ независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый $\text{R}^{\text{e}42}$ независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый $\text{R}^{\text{f}42}$ и $\text{R}^{\text{g}42}$ независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый $\text{R}^{\text{h}42}$ и $\text{R}^{\text{i}42}$ независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый $\text{R}^{\text{j}42}$ и $\text{R}^{\text{k}42}$ независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любые R^{j42} и R^{k42} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{4C} независимо выбран из H, D, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a43} , SR^{a43} , $NHOR^{a43}$, $C(O)R^{b43}$, $C(O)NR^{c43}R^{d43}$, $C(O)NR^{c43}(OR^{a43})$, $C(O)OR^{a43}$, $OC(O)R^{b43}$, $OC(O)NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}C(O)R^{b43}$, $NR^{c43}C(O)OR^{a43}$, $NR^{c43}C(O)NR^{c43}R^{d43}$, $C(=NR^{e43})R^{b43}$, $C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}C(=NR^{e43})R^{b43}$, $NR^{c43}S(O)NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}S(O)R^{b43}$, $NR^{c43}S(O)_2R^{b43}$, $NR^{c43}S(O)(=NR^{e43})R^{b43}$, $NR^{c43}S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$, $S(O)R^{b43}$, $S(O)NR^{c43}R^{d43}$, $S(O)_2R^{b43}$, $S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$, $OS(O)(=NR^{e43})R^{b43}$, $OS(O)_2R^{b43}$, $S(O)(=NR^{e43})R^{b43}$, SF_5 , $P(O)R^{f43}R^{g43}$, $OP(O)(OR^{h43})(OR^{i43})$, $P(O)(OR^{h43})(OR^{i43})$ и $BR^{j43}R^{k43}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G ;

каждый R^{a43} , R^{c43} и R^{d43} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G ;

или любые R^{c43} и R^{d43} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G ;

каждый R^{b43} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G ;

каждый R^{e43} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного

гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{i43} и R^{g43} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{h43} и R^{i43} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{j43} и R^{k43} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любой R^{j43} и R^{k43} присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^5 независимо выбран из H, D, галогена, NO_2 , CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a5} , SR^{a5} , $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)NR^{c5}(OR^{a5})$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, $OS(O)_2R^{b5}$, $S(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, SF_5 , $P(O)R^{f5}R^{g5}$, $OP(O)(OR^{h5})(OR^{i5})$, $P(O)(OR^{h5})(OR^{i5})$ и $BR^{j5}R^{k5}$; причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 6-10-членный арил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 6-10-членный арил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} ;

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

или любые R^{c5} и R^{d5} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с

атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} ;

каждый R^{b5} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} ;

каждый R^{e5} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{f5} и R^{g5} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

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

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

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

каждый R^{5A} независимо выбран из H, D, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a51} , SR^{a51} , $NHOR^{a51}$, $C(O)R^{b51}$, $C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $C(O)NR^{c51}(OR^{a51})$, $C(O)OR^{a51}$, $OC(O)R^{b51}$, $OC(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}C(O)R^{b51}$, $NR^{c51}C(O)OR^{a51}$, $NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $C(=NR^{e51})R^{b51}$, $C(=NR^{e51})NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}C(=NR^{e51})NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}C(=NR^{e51})R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}S(O)R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)(=NR^{e51})R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$, $S(O)R^{b51}$, $S(O)NR^{c51}R^{d51}$, $S(O)_2R^{b51}$, $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$, $OS(O)(=NR^{e51})R^{b51}$, $OS(O)_2R^{b51}$, $S(O)(=NR^{e51})R^{b51}$, SF_5 , $P(O)R^{f51}R^{g51}$, $OP(O)(OR^{h51})(OR^{i51})$, $P(O)(OR^{h51})(OR^{i51})$ и $BR^{j51}R^{k51}$, причем указанные C_{1-6}

алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 6-10-членный арил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, 6-10-членный арил-C₁₋₄ алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкил и 5-10-членный гетероарил-C₁₋₄ алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5B};

каждый R^{a51}, R^{c51} и R^{d51} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, 6-10-членного арил-C₁₋₄ алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила и 5-10-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила, причем указанные C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 6-10-членный арил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, 6-10-членный арил-C₁₋₄ алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкил и 5-10-членный гетероарил-C₁₋₄ алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5B};

или любые R^{c51} и R^{d51}, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5B};

каждый R^{b51} независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, 6-10-членного арил-C₁₋₄ алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила и 5-10-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5B};

каждый R^{e51} независимо выбран из H, OH, CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, 6-10-членного арил-C₁₋₄ алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила и 5-10-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила;

каждый R^{f51} и R^{g51} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, 6-10-членного арил-C₁₋₄ алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила и 5-10-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила;

каждый R^{h51} и Rⁱ⁵¹ независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, 6-10-членного арил-C₁₋₄ алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила и 5-10-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила;

каждый R^{j51} и R^{k51} независимо выбран из OH, C₁₋₆ алкокси и C₁₋₆ галогеналкокси;

или любые R^{j51} и R^{k51} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{5B} независимо выбран из Н, D, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a52} , SR^{a52} , $NHOR^{a52}$, $C(O)R^{b52}$, $C(O)NR^{c52}R^{d52}$, $C(O)NR^{c52}(OR^{a52})$, $C(O)OR^{a52}$, $OC(O)R^{b52}$, $OC(O)NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}C(O)R^{b52}$, $NR^{c52}C(O)OR^{a52}$, $NR^{c52}C(O)NR^{c52}R^{d52}$, $C(=NR^{e52})R^{b52}$, $C(=NR^{e52})NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}C(=NR^{e52})NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}C(=NR^{e52})R^{b52}$, $NR^{c52}S(O)NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}S(O)R^{b52}$, $NR^{c52}S(O)_2R^{b52}$, $NR^{c52}S(O)(=NR^{e52})R^{b52}$, $NR^{c52}S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$, $S(O)R^{b52}$, $S(O)NR^{c52}R^{d52}$, $S(O)_2R^{b52}$, $S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$, $OS(O)(=NR^{e52})R^{b52}$, $OS(O)_2R^{b52}$, $S(O)(=NR^{e52})R^{b52}$, SF_5 , $P(O)R^{f52}R^{g52}$, $OP(O)(OR^{h52})(OR^{i52})$, $P(O)(OR^{h52})(OR^{i52})$ и $BR^{j52}R^{k52}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5C} ;

каждый R^{a52} , R^{c52} и R^{d52} независимо выбран из Н, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5C} ;

или любые R^{c52} и R^{d52} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5C} ;

каждый R^{b52} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5C} ;

каждый R^{e52} независимо выбран из Н, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного

гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{f52} и R^{g52} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{h52} и R^{i52} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{j52} и R^{k52} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любые R^{j52} и R^{k52} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{5C} независимо выбран из H, D, галогена, CN, NO₂, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a53}, SR^{a53}, NHOR^{a53}, C(O)R^{b53}, C(O)NR^{c53}R^{d53}, C(O)NR^{c53}(OR^{a53}), C(O)OR^{a53}, OC(O)R^{b53}, OC(O)NR^{c53}R^{d53}, NR^{c53}R^{d53}, NR^{c53}NR^{c53}R^{d53}, NR^{c53}C(O)R^{b53}, NR^{c53}C(O)OR^{a53}, NR^{c53}C(O)NR^{c53}R^{d53}, C(=NR^{e53})R^{b53}, C(=NR^{e53})NR^{c53}R^{d53}, NR^{c53}C(=NR^{e53})NR^{c53}R^{d53}, NR^{c53}C(=NR^{e53})R^{b53}, NR^{c53}S(O)NR^{c53}R^{d53}, NR^{c53}S(O)R^{b53}, NR^{c53}S(O)₂R^{b53}, NR^{c53}S(O)(=NR^{e53})R^{b53}, NR^{c53}S(O)₂NR^{c53}R^{d53}, S(O)R^{b53}, S(O)NR^{c53}R^{d53}, S(O)₂R^{b53}, S(O)₂NR^{c53}R^{d53}, OS(O)(=NR^{e53})R^{b53}, OS(O)₂R^{b53}, S(O)(=NR^{e53})R^{b53}, SF₅, P(O)R^{f53}R^{g53}, OP(O)(OR^{h53})(ORⁱ⁵³), P(O)(OR^{h53})(ORⁱ⁵³) и BR^{j53}R^{k53}, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G;

каждый R^{a53} , R^{c53} и R^{d53} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G;

или любые R^{c53} и R^{d53} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную

группу, которая необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G ;

каждый R^{b53} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G ;

каждый R^{e53} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{f53} и R^{g53} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{h53} и R^{i53} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{j53} и R^{k53} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любой R^{j53} и R^{k53} присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; и

каждый R^G независимо выбран из OH, NO_2 , CN, галогена, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, C_{1-3} галогеналкила, циано- C_{1-3} алкила, HO- C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, amino, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, тио, C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфинила, C_{1-3} алкилсульфонила, карбамила, C_{1-3} алкилкарбамила, ди(C_{1-3} алкил)карбамила, карбокси, C_{1-3} алкилкарбонила, C_{1-3} алкоксикарбонила, C_{1-3} алкилкарбонилокси, C_{1-3} алкилкарбониламино, C_{1-3} алкоксикарбониламино, C_{1-3} алкиламинокарбонилокси, C_{1-3} алкилсульфониламино, аминосульфонила, C_{1-3} алкиламиносульфонила, ди(C_{1-3} алкил)аминосульфонила, аминосульфониламино, C_{1-3} алкиламиносульфониламино, ди(C_{1-3} алкил)аминосульфониламино, аминокрбониламино, C_{1-3} алкиламинокарбониламино и ди(C_{1-3} алкил)аминокрбониламино.

В некоторых вариантах осуществления R^1 независимо выбран из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4}

алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{al} , SR^{al} , $C(O)R^{bl}$, $C(O)NR^{cl}R^{dl}$, $C(O)OR^{al}$, $OC(O)R^{bl}$, $OC(O)NR^{cl}R^{dl}$, $NR^{cl}R^{dl}$, $NR^{cl}C(O)R^{bl}$, $NR^{cl}C(O)OR^{al}$, $NR^{cl}C(O)NR^{cl}R^{dl}$, $NR^{cl}S(O)_2R^{bl}$, $NR^{cl}S(O)_2NR^{cl}R^{dl}$, $S(O)_2R^{bl}$ и $S(O)_2NR^{cl}R^{dl}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1A} .

В некоторых вариантах осуществления R^1 независимо выбран из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{al} , $C(O)R^{bl}$, $C(O)NR^{cl}R^{dl}$, $C(O)OR^{al}$, $OC(O)R^{bl}$, $OC(O)NR^{cl}R^{dl}$, $NR^{cl}R^{dl}$, $NR^{cl}C(O)R^{bl}$, $NR^{cl}C(O)OR^{al}$, $NR^{cl}C(O)NR^{cl}R^{dl}$, $NR^{cl}S(O)_2R^{bl}$, $NR^{cl}S(O)_2NR^{cl}R^{dl}$, $S(O)_2R^{bl}$, и $S(O)_2NR^{cl}R^{dl}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1A} .

В некоторых вариантах осуществления R^1 независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-3} алкила, фенил- C_{1-3} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-3} алкила, OR^{al} , SR^{al} и $NR^{cl}R^{dl}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-3} алкил, фенил- C_{1-3} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-3} алкил, каждый, необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{1A} .

В некоторых вариантах осуществления R^1 независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-3} алкила, фенил- C_{1-3} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-3} алкила, OR^{al} и $NR^{cl}R^{dl}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-3} алкил, фенил- C_{1-3} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-3} алкил, каждый, необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{1A} .

В некоторых вариантах осуществления R^1 независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила и OR^{al} , причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил и C_{3-4}

циклоалкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1A} .

В некоторых вариантах осуществления R^1 независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила и OR^{a1} , причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил и C_{3-4} циклоалкил, каждый, необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{1A} .

В некоторых вариантах осуществления R^1 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, фенила, 5-7-членного гетероциклоалкила, OR^{a1} , SR^{a1} и $NR^{c1}R^{d1}$, причем указанные C_{1-6} алкил, фенил и 5-7-членный гетероциклоалкил, каждый, необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{1A} .

В некоторых вариантах осуществления R^1 независимо выбран из H и OR^{a1} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1} , R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

каждый R^{b1} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

каждый R^{1A} независимо выбран из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a11} , $C(O)R^{b11}$, $C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(O)OR^{a11}$, $OC(O)R^{b11}$, $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(O)R^{b11}$, $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$, $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)_2R^{b11}$, и $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1B} ;

каждый R^{a11} , R^{c11} и R^{d11} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и

5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1B} ;

каждый R^{b11} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1B} ;

каждый R^{1B} независимо выбран из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a12} , $C(O)R^{b12}$, $C(O)NR^{c12}R^{d12}$, $C(O)OR^{a12}$, $OC(O)R^{b12}$, $NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}C(O)R^{b12}$, $NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$, $S(O)_2R^{b12}$ и $S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$;

каждый R^{a12} , R^{c12} и R^{d12} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; и каждый R^{b12} независимо выбран из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{a1} , R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

каждый R^{b1} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

каждый R^{1A} независимо выбран из H, D, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a11} , $C(O)R^{b11}$, $C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(O)OR^{a11}$, $OC(O)R^{b11}$, $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(O)R^{b11}$, $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$, $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)_2R^{b11}$ и $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, , причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1B} ;

каждый R^{al1} , R^{cl1} и R^{dl1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;
 каждый R^{bl1} независимо выбран из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;
 каждый R^{1B} независимо выбран из H, D и OR^{al2} ; и
 каждый R^{al2} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{al} , R^{cl} и R^{dl} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

каждый R^{bl} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

каждый R^{1A} независимо выбран из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{al1} , $C(O)R^{bl1}$, $C(O)NR^{cl1}R^{dl1}$, $C(O)OR^{al1}$, $OC(O)R^{bl1}$, $OC(O)NR^{cl1}R^{dl1}$, $NR^{cl1}R^{dl1}$, $NR^{cl1}C(O)R^{bl1}$, $NR^{cl1}C(O)OR^{al1}$, $NR^{cl1}C(O)NR^{cl1}R^{dl1}$, $NR^{cl1}S(O)_2R^{bl1}$, $NR^{cl1}S(O)_2NR^{cl1}R^{dl1}$, $S(O)_2R^{bl1}$ и $S(O)_2NR^{cl1}R^{dl1}$;

каждый R^{al1} , R^{cl1} и R^{dl1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;
 и

каждый R^{bl1} независимо выбран из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{al} , R^{cl} и R^{dl} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

каждый R^{bl} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1A} ; и

каждый R^{1A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, OH, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, amino, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, циано- C_{1-4} алкила, HO- C_{1-4} алкила, C_{1-3} алкокси- C_{1-4} алкила и C_{3-4} циклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1} , R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкила, и 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 4-6-членный гетероциклоалкил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил и 4-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

каждый R^{b1} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-2} алкила и 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-2} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{1A} ; и

Каждый R^{1A} независимо выбран из H, D, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, OR^{a11} и $C(O)OR^{a11}$, причем указанные C_{1-6} алкил и C_{1-6} галогеналкил каждый необязательно замещен 1 или 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{1B} ;

каждый R^{a11} независимо выбран из H и C_{1-4} алкила, где указанный C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{1B} ; и

каждый R^{1B} независимо выбран из H, D и O- C_{1-4} алкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1} , R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкила, и 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил и 4-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил, каждый, необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

каждый R^{b1} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-2} алкила и 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-2} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{1A} ; и

каждый R^{1A} независимо выбран из H, галогена, OH, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} галогеналкокси.

В некоторых вариантах осуществления:

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H, C_{1-6} алкил, фенил, 5-7-членный гетероциклоалкил, OR^{a1} , SR^{a1} , или $NR^{c1}R^{d1}$, причем указанные C_{1-6} алкил, фенил и 5-7-членный гетероциклоалкил, каждый, необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

каждый R^{a1} , R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкила, и 4-6-

членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 4-6-членный гетероциклоалкил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил и 4-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

Каждый R^{1A} независимо выбран из D, галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, OR^{al1} и $C(O)OR^{al1}$, причем указанные C_{1-4} алкил и C_{1-4} галогеналкил, каждый, необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{1B} ;

каждый R^{al1} независимо выбран из H и C_{1-4} алкила; и

каждый R^{1B} независимо выбран из H, D и O- C_{1-4} алкила.

В некоторых вариантах осуществления:

R^1 представляет собой H или OR^{al1} ;

каждый R^{al1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкила, и 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил и 4-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил, каждый, необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{1A} ; и

каждый R^{1A} независимо выбран из OH, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} галогеналкокси.

В некоторых вариантах осуществления R^1 независимо выбран из H и OR^{al1} , где R^{al1} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-3} алкил, фенил- C_{1-3} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-3} алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, фенила, 5-7-членного гетероциклоалкила, OR^{al1} , SR^{al1} и $NR^{cl1}R^{dl1}$, причем указанные C_{1-6} алкил, фенил и 5-7-членный гетероциклоалкил, каждый, необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

R^{al1} выбран из этила, пропила, изопропила, бутила, изобутила, пентила, CF_3CH_2- , CHF_2CH_2- , $CF_3CH_2CH_2-$, $CHF_2CF_2CH_2-$, $CH_3OCH_2CH_2-$, CD_3CD_2- , $(CH_3)_2CD-$, $(CD_3)_2CH-$, $(CD_3)_2CD-$, циклопропила, циклобутила, 3-метилциклобутила, 3-дифторметилциклобутила, 3,3-дифторциклобутила, циклопентила, 3,3-дифторциклопентила, 4,4-дифторциклогексила, тетрагидро-1H-пиран-4-ила, тетрагидро-2H-пиран-4-ила, 2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ила, 3-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ила, 2-(трифторметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ила, тетрагидрофуран-3-ила, $MeO-C(O)-$ пиперидин-4-ила, циклопропил- CH_2- , циклобутил- CH_2- , 1-трифторметилциклобутил- CH_2- , циклопентил- CH_2- и (тетрагидрофуран-3-ил)- CH_2- ;

R^{cl1} представляет собой H;

R^{dl1} представляет собой фенил; и

каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, CN, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления R^1 независимо выбран из H и OR^{al1} , где R^{al1} выбран из этила, пропила, изопропила, бутила, изобутила, пентила, CF_3CH_2- , CHF_2CH_2- .

CF₃CH₂CH₂-, CHF₂CF₂CH₂-, CH₃OCH₂CH₂-, CD₃CD₂-, (CH₃)₂-CD-, (CD₃)₂-CH-, (CD₃)₂-CD-, циклопропила, циклобутила, 3-метилциклобутила, 3-дифторметилциклобутила, 3,3-дифторциклобутила, цикlopентила, 3,3-дифторциклопентила, 4,4-дифторциклогексила, тетрагидро-1H-пиран-4-ила, тетрагидро-2H-пиран-4-ила, 2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ила, 3-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ила, 2-(трифторметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ила, тетрагидрофуран-3-ила, MeO-C(O)-пиперидин-4-ила, циклопропил-CH₂-, циклобутил-CH₂-, 1-трифторметилциклобутил-CH₂-, цикlopентил-CH₂- и (тетрагидрофуран-3-ил)-CH₂-.

В некоторых вариантах осуществления R¹ независимо выбран из H и OR^{al}, где R^{al} представляет собой этил, изопропил, изобутил, тетрагидро-1H-пиран-4-ил, циклопропил-CH₂-, (тетрагидрофуран-3-ил)-CH₂-, CH₃OCH₂CH₂-, CF₃CH₂-, и CHF₂CH₂-.

В некоторых вариантах осуществления R¹ выбран из C₁₋₃ алкила.

В некоторых вариантах осуществления, R¹ выбран из пропила и изопропила.

В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой фенил, необязательно замещенный 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{1A}, где каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, CN и C₁₋₃ галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления R¹ выбран из фенила, 4-фторфенила, 3-трифторметилфенила и 2-фтор-3-цианфенила.

В некоторых вариантах осуществления R¹ выбран из 5-7-членного гетероциклоалкила необязательно замещенного 1 или 2 независимо выбранными R^{1A} заместителями, где каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, C₁₋₃ алкила и C₁₋₃ галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления R¹ выбран из пирролидин-1-ила, 3,3-дифторпирролидин-1-ила, пиперидин-1-ила, 3-фторпиперидин-1-ила, 4-фторпиперидин-1-ила, 4-метилпиперидин-1-ила, (4-трифторметил)пиперидин-1-ил, 3,3-дифторпиперидин-1-ила, 3-(дифторметил)пирролидинила, 2-метилпирролидинила, 2-метилпиперидинила, 3-(трифторметил)пиперидинила, азабицикло[2.2.1]гептан-7-ила, азабицикло[2.2.1]гептан-2-ила и (2-метоксиэтил)пиперазин-1-ила.

В некоторых вариантах осуществления R¹ выбран из SR^{al}, где R^{al} выбран из C₁₋₃ алкила.

В некоторых вариантах осуществления R¹ выбран из SR^{al}, где R^{al} выбран из этила, пропила и изопропила.

В некоторых вариантах осуществления R¹ выбран из NR^{cl}R^{dl}, где R^{cl} и R^{dl} каждый независимо выбран из H и фенила.

В некоторых вариантах осуществления R¹ выбран из NR^{cl}R^{dl}, где R^{cl} представляет собой H, и R^{dl} представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой OR^{al}.

В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой OR^{al}, и R^{al} представляет собой C₁₋₃ алкил.

В некоторых вариантах осуществления R² выбран из H, галогена, CN, C₁₋₄ алкила,

C_{1-4} галогеналкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, ОН, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, амина, C_{1-3} алкиламина, ди(C_{1-3} алкил)амино, циано- C_{1-4} алкила, НО- C_{1-4} алкила, C_{1-3} алкокси- C_{1-4} алкила и C_{3-4} циклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из Н, галогена, CN, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой Н или галоген.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой Н или F.

В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой Н.

В некоторых вариантах осуществления, кольцевой фрагмент **В** представляет собой моноциклический 4-7-членный гетероциклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления, кольцевой фрагмент **В** представляет собой азетидинил, пирролидинил или пиперидинил.

В некоторых вариантах осуществления, кольцевой фрагмент **В** представляет собой пиперидинил.

В некоторых вариантах осуществления n равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления n равно 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления n равно 0.

В некоторых вариантах осуществления n равно 1.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^3 независимо выбран из Н, галогена, C_{1-3} алкила и циклопропила.

В некоторых вариантах осуществления R^3 независимо выбран из Н, F и метила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^3 независимо выбран из Н и метила.

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} .

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} .

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного

гетероарила; причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} .

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила; причем указанные C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4A} .

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4A} .

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из C_{1-6} алкила и C_{3-6} циклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из метила, этила, пропила, бутила и циклопропила.

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из метила и циклопропила.

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4A} .

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, необязательно замещенного 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4A} .

В некоторых вариантах осуществления:

каждый R^{4A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a41} , SR^{a41} , $NHOR^{a41}$, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$ и $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{a41} , R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, , причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{b41} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{4B} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a42} , $C(O)R^{b42}$, $C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $C(O)OR^{a42}$, $OC(O)R^{b42}$, $OC(O)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}C(O)R^{b42}$, $NR^{c42}C(O)OR^{a42}$, $NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$, $S(O)_2R^{b42}$, и $S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{a42} , R^{c42} и R^{d42} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{b42} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{4C} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a43} , $C(O)R^{b43}$, $C(O)NR^{c43}R^{d43}$, $C(O)OR^{a43}$, $OC(O)R^{b43}$, $NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}C(O)R^{b43}$, $NR^{c43}S(O)_2R^{b43}$, $S(O)_2R^{b43}$ и $S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$;

каждый R^{a43} , R^{c43} и R^{d43} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; и каждый R^{b43} независимо выбран из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления:

каждый R^{4A} независимо выбран из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a41} , SR^{a41} , $NHOR^{a41}$, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$,

$\text{NR}^{\text{c41}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a41}}$, $\text{NR}^{\text{c41}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c41}}\text{R}^{\text{d41}}$, $\text{NR}^{\text{c41}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b41}}$, $\text{NR}^{\text{c41}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c41}}\text{R}^{\text{d41}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b41}}$ и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c41}}\text{R}^{\text{d41}}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{a41} , R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{b41} независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, фенил-C₁₋₄ алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила и 5-6-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B};

каждый R^{4B} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a42} , $C(O)R^{b42}$, $C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $C(O)OR^{a42}$, $NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}C(O)R^{b42}$, $NR^{c42}C(O)OR^{a42}$, $NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$, $S(O)_2R^{b42}$ и $S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$;

каждый R^{a42} , R^{c42} и R^{d42} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; и каждый R^{b42} независимо выбран из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления:

каждый R^{4A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a41} , $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$, и $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил и C_{3-4} циклоалкил каждый, необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{a41}, R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила и C₃₋₄ циклоалкила, причем указанные C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил и C₃₋₄ циклоалкил, каждый, необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B};

каждый R^{b41} независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила и C₃₋₄ циклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B};

каждый R^{4B} независимо выбран из H, галогена, CN, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, OR^{a42} и NR^{c42}R^{d42};

каждый R^{a42} , R^{c42} и R^{d42} независимо выбран из H, C₁₋₃ алкила и C₁₋₃ галогеналкила; и

каждый R^{b42} независимо выбран из C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления:

каждый R^{4A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a41} , $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$ и $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$;

каждый R^{a41} , R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила; и
каждый R^{b41} независимо выбран из C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления:

каждый R^{4A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, OR^{a41} и $NR^{c41}R^{d41}$;

каждый R^{a41} , R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H и C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

и

каждый R^{b41} независимо представляет собой C_{1-3} алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный R^{4A} , где R^{4A} представляет собой $NR^{c41}R^{d41}$, а R^{c41} и R^{d41} каждый, независимо, выбирают из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из диметиламинопропила, диэтиламинопропила, этил(метил)аминопропила, изопропил(метил)аминопропила, 4-диметиламинобутила, 4-этил(метил)аминобутила и 2,2-дифторэтиламинобутила.

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из 5-6-членного гетероарила необязательно замещенного 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4A} , где каждый R^{4A} независимо выбран из C_{1-3} алкила.

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из 1-метил-1H-пиразол-4-ила, 1-метил-1H-имидазол-4-ила и 2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ила.

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, необязательно замещенного 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4A} , где каждый R^{4A} независимо выбран из C_{1-3} алкила и OH.

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из метила, этила, пропила, бутила, циклопропила, пиразол-4-ила, имидазол-4-ила, 1,2,3-триазол-4-ила, морфолин-4-ил- C_{1-4} алкила, пиперидинил- C_{1-4} алкила, пиперазинил- C_{1-4} алкил, пирролидинил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4A} .

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из (пирролидин-1-ил) CH_2CH_2 -, (пирролидин-3-ол) CH_2CH_2 -, (пирролидин-1-ил) $CH_2CH_2CH_2$ -, (3-диформетилпирролидин-1-ил) $CH_2CH_2CH_2CH_2$ -, (пиперидин-1-ил) $CH_2CH_2CH_2$ -, (4-метилпиперазин-1-ил) $CH_2CH_2CH_2$ -, (4-этилпиперазин-1-ил) $CH_2CH_2CH_2$ - и 4-морфолинобутила.

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из метила, этила, пропила, бутила, циклопропила, диметиламинопропила, диэтиламинопропила, этил(метил)аминопропила, изопропил(метил)аминопропила, 4-диметиламинобутила, 4-

этил(метил)аминобутила, 2,2-дифторэтиламинобутила, 1-метил-1Н-пиразол-4-ила, 1-метил-1Н-имидазол-4-ила, 2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ила, (пирролидин-1-ил)CH₂CH₂-, (пирролидин-3-ол)CH₂CH₂-, (пирролидин-1-ил)CH₂CH₂CH₂-, (3-диформетилпирролидин-1-ил)CH₂CH₂CH₂CH₂-, (пиперидин-1-ил)CH₂CH₂CH₂-, (4-метилпиперазин-1-ил)CH₂CH₂CH₂-, (4-этилпиперазин-1-ил)CH₂CH₂CH₂- и 4-морфолинобутила.

В некоторых вариантах осуществления, кольцевой фрагмент **A** представляет собой 5-10-членный гетероарил.

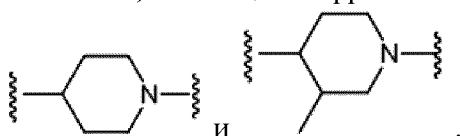
В некоторых вариантах осуществления, кольцевой фрагмент **A** представляет собой 5-6-членный гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления, кольцевой фрагмент **A** представляет собой 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридирил, пиридирил или пиразолил.

В некоторых вариантах осуществления, кольцевой фрагмент **A** представляет собой 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил, пиридин-4-ил или 1Н-пиразол-4-ил.

В некоторых вариантах осуществления, кольцевой фрагмент **A** представляет собой 1Н-пиразол-4-ил.

В некоторых вариантах осуществления, кольцевой фрагмент **A** представляет собой 1Н-пиразол-4-ил, и кольцевой фрагмент **B** выбран из:



В некоторых вариантах осуществления, кольцевой фрагмент **A** представляет собой 1Н-пиразол-4-ил, и кольцевой фрагмент **B** представляет собой пиперидинил.

В некоторых вариантах осуществления r равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления r равно 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления r равно 0.

В некоторых вариантах осуществления r равно 1.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^5 независимо выбран из H, галогена, NO₂, CN, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, фенил-C₁₋₄алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила, 5-6-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила, OR^{a5}, SR^{a5}, NHOR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5} и S(O)₂NR^{c5}R^{d5}; причем указанные C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₇ циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, фенил-C₁₋₄ алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкил и 5-6-членный гетероарил-C₁₋₄ алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A}.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^5 независимо выбран из H, галогена, NO₂, CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, OR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5},

$\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$, и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$; причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^5 независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a5} и $\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил и C_{3-4} циклоалкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^5 независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a5} , и $\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$; и каждый R^{a5} , R^{c5} и R^{d5} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^5 независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и amino.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^5 независимо выбран из CH_3 или NH_2 .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^5 независимо выбран из H и amino.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^5 независимо выбран из H и C_{1-3} алкила. В некоторых вариантах осуществления:

каждый R^{a5} , R^{c5} и R^{d5} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} ; и

каждый R^{b5} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} .

каждый R^{5A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a51} , SR^{a51} , NHOR^{a51} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b51}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c51}}\text{R}^{\text{d51}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a51}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b51}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c51}}\text{R}^{\text{d51}}$, $\text{NR}^{\text{c51}}\text{R}^{\text{d51}}$, $\text{NR}^{\text{c51}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b51}}$, $\text{NR}^{\text{c51}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a51}}$, $\text{NR}^{\text{c51}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c51}}\text{R}^{\text{d51}}$, $\text{NR}^{\text{c51}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b51}}$, $\text{NR}^{\text{c51}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c51}}\text{R}^{\text{d51}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b51}}$ и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c51}}\text{R}^{\text{d51}}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный

гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5B} ;

каждый R^{a51} , R^{c51} и R^{d51} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5B} ;

каждый R^{b51} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5B} ;

каждый R^{5B} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a52} , SR^{a52} , $NHOR^{a52}$, $C(O)R^{b52}$, $C(O)NR^{c52}R^{d52}$, $C(O)OR^{a52}$, $OC(O)R^{b52}$, $OC(O)NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}C(O)R^{b52}$, $NR^{c52}C(O)OR^{a52}$, $NR^{c52}C(O)NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}S(O)_2R^{b52}$, $NR^{c52}S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$, $S(O)_2R^{b52}$ и $S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$;

каждый R^{a52} , R^{c52} и R^{d52} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{b52} независимо выбран из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления:

каждый R^{a5} , R^{c5} и R^{d5} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} ;

каждый R^{b5} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} ;

каждый R^{5A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a51} , SR^{a51} , $NHOR^{a51}$, $C(O)R^{b51}$, $C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $C(O)OR^{a51}$, $OC(O)R^{b51}$, $OC(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}C(O)R^{b51}$, $NR^{c51}C(O)OR^{a51}$, $NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$, $S(O)_2R^{b51}$ и $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$;

каждый R^{a51} , R^{c51} и R^{d51} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

и

каждый R^{b51} независимо выбран из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления:

каждый R^{a5} , R^{c5} и R^{d5} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил и C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} ; и

каждый R^{b5} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} .

каждый R^{5A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a51} и $NR^{c51}R^{d51}$;

каждый R^{a51} , R^{c51} и R^{d51} независимо выбран из H и C_{1-3} алкила; и

каждый R^{b51} независимо представляет собой C_{1-3} алкил.

В некоторых вариантах осуществления:

каждый R^{a5} , R^{c5} и R^{d5} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{3-4} циклоалкила; и

каждый R^{b5} независимо выбран из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила и C_{3-4} циклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления:

n равно 0, 1 или 2;

p равно 0, 1 или 2;

Кольцевой фрагмент **A** выбран из C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила и 5-10-членного гетероарила;

Кольцевой фрагмент **B** представляет собой моноциклический 4-7-членный гетероциклоалкил;

R^1 независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a1} , SR^{a1} и $NR^{c1}R^{d1}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

каждый R^{a1} , R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7}

циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

каждый R^{b1} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

каждый R^{1A} независимо выбран из H, D, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a11} , $C(O)R^{b11}$, $C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(O)OR^{a11}$, $OC(O)R^{b11}$, $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(O)R^{b11}$, $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$, $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)_2R^{b11}$ и $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1B} ;

каждый R^{a11} , R^{c11} и R^{d11} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{b11} независимо выбран из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{1B} независимо выбран из H, D и OR^{a12} ;

каждый R^{a12} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

R^2 выбран из H, галогена, CN, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^3 независимо выбран из H, галогена, C_{1-3} алкила и циклопропила;

R^4 выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила; причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

каждый R^{4A} независимо выбран из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a41} , SR^{a41} , $NHOR^{a41}$, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$,

NR^{c41}C(O)OR^{a41}, NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}S(O)₂R^{b41}, NR^{c41}S(O)₂NR^{c41}R^{d41}, S(O)₂R^{b41} и S(O)₂NR^{c41}R^{d41}, причем указанные C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₇ циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, фенил-C₁₋₄ алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкил и 5-6-членный гетероарил-C₁₋₄ алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B};

каждый R^{a41} , R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{b41} независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, фенил-C₁₋₄ алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила и 5-6-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B};

каждый R^{4B} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a42} , $C(O)R^{b42}$, $C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $C(O)OR^{a42}$, $NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}C(O)R^{b42}$, $NR^{c42}C(O)OR^{a42}$, $NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$, $S(O)_2R^{b42}$ и $S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$;

каждый R^{a42} , R^{c42} и R^{d42} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила;

каждый R^{b42} независимо выбран из C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила;

каждый R^5 независимо выбран из H, галогена, NO_2 , CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a5} , SR^{a5} , $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, и $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} ;

каждый R^{a5} , R^{c5} и R^{d5} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-

членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} ; и

каждый R^{b5} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} .

каждый R^{5A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a51} , SR^{a51} , $NHOR^{a51}$, $C(O)R^{b51}$, $C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $C(O)OR^{a51}$, $OC(O)R^{b51}$, $OC(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}C(O)R^{b51}$, $NR^{c51}C(O)OR^{a51}$, $NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$, $S(O)_2R^{b51}$ и $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5B} ;

каждый R^{a51} , R^{c51} и R^{d51} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5B} ;

каждый R^{b51} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5B} ;

каждый R^{5B} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a52} , SR^{a52} , $NHOR^{a52}$, $C(O)R^{b52}$, $C(O)NR^{c52}R^{d52}$, $C(O)OR^{a52}$, $OC(O)R^{b52}$, $OC(O)NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}C(O)R^{b52}$, $NR^{c52}C(O)OR^{a52}$, $NR^{c52}C(O)NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}S(O)_2R^{b52}$, $NR^{c52}S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$, $S(O)_2R^{b52}$ и $S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$;

каждый R^{a52} , R^{c52} и R^{d52} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

и

каждый R^{b52} независимо выбран из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления:

n равно 0, 1 или 2;

p равно 0, 1 или 2;

Кольцевой фрагмент **A** выбран из C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила и 5-10-членного гетероарила;

Кольцевой фрагмент **B** представляет собой моноциклический 4-7-членный гетероциклоалкил;

R^1 независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a1} и $NR^{c1}R^{d1}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

каждый R^{a1} , R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

каждый R^{b1} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

каждый R^{1A} независимо выбран из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a11} , $C(O)R^{b11}$, $C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(O)OR^{a11}$, $OC(O)R^{b11}$, $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(O)R^{b11}$, $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$, $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)_2R^{b11}$ и $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$;

каждый R^{a11} , R^{c11} и R^{d11} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{b11} независимо выбран из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

R^2 выбран из H, галогена, CN, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^3 независимо выбран из H, галогена, C_{1-3} алкила и циклопропила;

R^4 выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7}

циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила; причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

каждый R^{4A} независимо выбран из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a41} , SR^{a41} , $NHOR^{a41}$, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$ и $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{a41} , R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{b41} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{4B} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a42} , $C(O)R^{b42}$, $C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $C(O)OR^{a42}$, $NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}C(O)R^{b42}$, $NR^{c42}C(O)OR^{a42}$, $NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$, $S(O)_2R^{b42}$ и $S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$;

каждый R^{a42} , R^{c42} и R^{d42} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{b42} независимо выбран из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^5 независимо выбран из H, галогена, NO_2 , CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила,

OR^{a5} , SR^{a5} , $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, и $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} ;

каждый R^{a5} , R^{c5} и R^{d5} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} ;

и

каждый R^{b5} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} .

каждый R^{5A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a51} , SR^{a51} , $NHOR^{a51}$, $C(O)R^{b51}$, $C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $C(O)OR^{a51}$, $OC(O)R^{b51}$, $OC(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}C(O)R^{b51}$, $NR^{c51}C(O)OR^{a51}$, $NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$, $S(O)_2R^{b51}$ и $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5B} ;

каждый R^{a51} , R^{c51} и R^{d51} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5B} ;

каждый R^{b51} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7}

циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, фенил-C₁₋₄ алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила и 5-6-членного гетероарил-C₁₋₄ алкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5B};

каждый R^{5B} независимо выбран из H, галогена, CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₄ циклоалкила, OR^{a52}, SR^{a52}, NHOR^{a52}, C(O)R^{b52}, C(O)NR^{c52}R^{d52}, C(O)OR^{a52}, OC(O)R^{b52}, OC(O)NR^{c52}R^{d52}, NR^{c52}R^{d52}, NR^{c52}C(O)R^{b52}, NR^{c52}C(O)OR^{a52}, NR^{c52}C(O)NR^{c52}R^{d52}, NR^{c52}S(O)₂R^{b52}, NR^{c52}S(O)₂NR^{c52}R^{d52}, S(O)₂R^{b52} и S(O)₂NR^{c52}R^{d52};

каждый R^{a52}, R^{c52} и R^{d52} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила;

и

каждый R^{b52} независимо выбран из C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления:

n равно 0, 1 или 2;

p равно 0, 1 или 2;

Кольцевой фрагмент **A** выбран из C₃₋₁₀ циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила и 5-10-членного гетероарила;

Кольцевой фрагмент **B** представляет собой азетидинил, пирролидинил или пиперидинил;

R¹ представляет собой H, галоген, CN, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₆ циклоалкил, фенил, 4-6-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ алкил, фенил-C₁₋₃ алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкил, 5-6-членный гетероарил-C₁₋₃ алкил, OR^{a1}, SR^{a1}, и NR^{c1}R^{d1}, причем указанные C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₆ циклоалкил, фенил, 4-6-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ алкил, фенил-C₁₋₃ алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкил и 5-6-членный гетероарил-C₁₋₃ алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{1A};

каждый R^{a1}, R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, D, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила и C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, причем указанные C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₇ циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил и C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{1A};

каждый R^{1A} независимо выбран из H, галогена, CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₄ циклоалкила, OR^{a11}, C(O)R^{b11}, C(O)NR^{c11}R^{d11}, C(O)OR^{a11}, OC(O)R^{b11}, OC(O)NR^{c11}R^{d11}, NR^{c11}R^{d11}, NR^{c11}C(O)R^{b11}, NR^{c11}C(O)OR^{a11}, NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}, NR^{c11}S(O)₂R^{b11}, NR^{c11}S(O)₂NR^{c11}R^{d11}, S(O)₂R^{b11}, и S(O)₂NR^{c11}R^{d11}, причем указанные C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил и C₃₋₄ циклоалкил, каждый, необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{1B};

каждый R^{a11}, R^{c11} и R^{d11} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила;

каждый R^{b11} независимо выбран из C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила;

каждый R^{1B} независимо выбран из H, D и OR^{a12};

каждый R^{a12} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

R^2 выбран из H, галогена, CN, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^3 независимо выбран из H, галогена, C_{1-3} алкила и циклопропила;

R^4 выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила; причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

каждый R^{4A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a41} , $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$, и $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил и C_{3-4} циклоалкил каждый, необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{a41} , R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила и C_{3-4} циклоалкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил и C_{3-4} циклоалкил, каждый, необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{b41} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{3-4} циклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{4B} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, OR^{a42} и $NR^{c42}R^{d42}$;

каждый R^{a42} , R^{c42} и R^{d42} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{b42} независимо выбран из C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила.

каждый R^5 независимо выбран из H, галогена, NO_2 , CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a5} , SR^{a5} , $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, и $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} ;

каждый R^{a5} , R^{c5} и R^{d5} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7}

циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} , и

каждый R^{b5} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} .

каждый R^{5A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a51} , SR^{a51} , $NHOR^{a51}$, $C(O)R^{b51}$, $C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $C(O)OR^{a51}$, $OC(O)R^{b51}$, $OC(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}C(O)R^{b51}$, $NR^{c51}C(O)OR^{a51}$, $NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$, $S(O)_2R^{b51}$ и $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$;

каждый R^{a51} , R^{c51} и R^{d51} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;
и

каждый R^{b51} независимо выбран из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления:

n равно 0, 1 или 2;

p равно 0, 1 или 2;

Кольцевой фрагмент **A** выбран из C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила и 5-10-членного гетероарила;

Кольцевой фрагмент **B** представляет собой азетидинил, пирролидинил или пиперидинил;

R^1 представляет собой H, галоген, CN, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 4-6-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил, фенил- C_{1-3} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил, 5-6-членный гетероарил- C_{1-3} алкил, OR^{a1} и $NR^{c1}R^{d1}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 4-6-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил, фенил- C_{1-3} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-3} алкил, каждый, необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

каждый R^{1A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a11} , $C(O)R^{b11}$, $C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(O)OR^{a11}$, $OC(O)R^{b11}$, $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(O)R^{b11}$, $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$, $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)_2R^{b11}$ и $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$;

каждый R^{a11} , R^{c11} и R^{d11} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{b11} независимо выбран из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

R^2 выбран из H, галогена, CN, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^3 независимо выбран из H, галогена, C_{1-3} алкила и циклопропила;

R^4 выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила; причем указанные C_{1-6} алкил,

C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

каждый R^{4A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a41} , $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$, и $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил и C_{3-4} циклоалкил каждый, необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{a41} , R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила и C_{3-4} циклоалкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил и C_{3-4} циклоалкил, каждый, необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{b41} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{3-4} циклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{4B} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, OR^{a42} и $NR^{c42}R^{d42}$;

каждый R^{a42} , R^{c42} и R^{d42} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{b42} независимо выбран из C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила.

каждый R^5 независимо выбран из H, галогена, NO_2 , CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a5} , SR^{a5} , $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, и $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} ;

каждый R^{a5} , R^{c5} и R^{d5} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} ; и

каждый R^{b5} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и

5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} .

каждый R^{5A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a51} , SR^{a51} , $NHOR^{a51}$, $C(O)R^{b51}$, $C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $C(O)OR^{a51}$, $OC(O)R^{b51}$, $OC(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}C(O)R^{b51}$, $NR^{c51}C(O)OR^{a51}$, $NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$, $S(O)_2R^{b51}$ и $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$;

каждый R^{a51} , R^{c51} и R^{d51} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;
и

каждый R^{b51} независимо выбран из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления:

n равно 0 или 1;

p равно 0 или 1;

Кольцевой фрагмент **A** представляет собой 5-10-членный гетероарил;

Кольцевой фрагмент **B** представляет собой пиперидинил;

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H, C_{1-6} алкил, фенил, 5-7-членный гетероциклоалкил, OR^{a1} , SR^{a1} или $NR^{c1}R^{d1}$, причем указанные C_{1-6} алкил, фенил и 5-7-членный гетероциклоалкил, каждый, необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

каждый R^{a1} , R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкила, и 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 4-6-членный гетероциклоалкил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил и 4-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{1A} ; и

каждый R^{1A} независимо выбран из H, D, галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, OH, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, amino, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, циано- C_{1-4} алкил, HO- C_{1-4} алкил, C_{1-3} алкокси- C_{1-4} алкил, C_{3-4} циклоалкил и $C(O)O$ - C_{1-4} алкил, причем указанные C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, amino, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, C_{1-3} алкокси- C_{1-4} алкил, C_{3-4} циклоалкил, и $C(O)O$ - C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{1B} ;

каждый R^{1B} независимо выбран из H, D и O- C_{1-4} алкила;

R^2 представляет собой H или галоген;

каждый R^3 независимо выбран из H, F или метила;

R^4 выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила; причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

каждый R^{4A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a41} , $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$, и $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил и C_{3-4} циклоалкил каждый, необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{a41} , R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила и C_{3-4} циклоалкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил и C_{3-4} циклоалкил, каждый, необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{b41} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{3-4} циклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{4B} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, OR^{a42} и $NR^{c42}R^{d42}$;

каждый R^{a42} , R^{c42} и R^{d42} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{b42} независимо выбран из C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^5 независимо выбран из H, галогена, NO_2 , CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, OR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $S(O)_2R^{b5}$, и $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} ;

каждый R^{a5} , R^{c5} и R^{d5} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил и C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} ; и

каждый R^{b5} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} .

каждый R^{5A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a51} и $NR^{c51}R^{d51}$;

каждый R^{a51} , R^{c51} и R^{d51} независимо выбран из H и C_{1-3} алкила; и

каждый R^{b51} независимо представляет собой C_{1-3} алкил.

В некоторых вариантах осуществления:

n равно 0 или 1;

p равно 0 или 1;

Кольцевой фрагмент **A** представляет собой 5-10-членный гетероарил;

Кольцевой фрагмент **B** представляет собой пиперидинил;

R^1 представляет собой H или OR^{a1} ;

каждый R^{a1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкила, и 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил и 4-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил, каждый, необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{1A} ; и

каждый R^{1A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, OH, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, amino, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, циано- C_{1-4} алкила, HO- C_{1-4} алкила, C_{1-3} алкокси- C_{1-4} алкила и C_{3-4} циклоалкила;

R^2 представляет собой H или галоген;

каждый R^3 независимо выбран из H, F или метила;

R^4 выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила; причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

каждый R^{4A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a41} , $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$, и $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил и C_{3-4} циклоалкил каждый, необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{a41} , R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила и C_{3-4} циклоалкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил и C_{3-4} циклоалкил, каждый, необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{b41} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{3-4} циклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{4B} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, OR^{a42} и $NR^{c42}R^{d42}$;

каждый R^{a42} , R^{c42} и R^{d42} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{b42} независимо выбран из C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^5 независимо выбран из H, галогена, NO_2 , CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, OR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $S(O)_2R^{b5}$, и $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} ;

каждый R^{a5} , R^{c5} и R^{d5} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7}

циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил и C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} ; и

каждый R^{b5} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} .

каждый R^{5A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a51} и $NR^{c51}R^{d51}$;

каждый R^{a51} , R^{c51} и R^{d51} независимо выбран из H и C_{1-3} алкила; и

каждый R^{b51} независимо представляет собой C_{1-3} алкил.

В некоторых вариантах осуществления:

n равно 0 или 1;

p равно 0 или 1;

Кольцевой фрагмент **A** представляет собой 5-10-членный гетероарил;

Кольцевой фрагмент **B** представляет собой пиперидинил;

R^1 представляет собой H или OR^{a1} ;

каждый R^{a1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкила и 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил и 4-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{1A} ; и

Каждый R^{1A} независимо выбран из H, D, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, OR^{a11} и $C(O)OR^{a11}$, причем указанные C_{1-6} алкил и C_{1-6} галогеналкил каждый необязательно замещен 1 или 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{1B} ;

каждый R^{a11} независимо выбран из H и C_{1-4} алкила, где указанный C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{1B} ;

каждый R^{b11} независимо выбран из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{1B} независимо выбран из H, D и OR^{a12} ;

каждый R^{a12} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

R^2 представляет собой H или галоген;

каждый R^3 независимо выбран из H, F или метила;

R^4 выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила; причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

каждый R^{4A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a41} , $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$, и $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил и C_{3-4} циклоалкил каждый, необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{a41} , R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила и C_{3-4} циклоалкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил и C_{3-4} циклоалкил, каждый, необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{b41} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{3-4} циклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{4B} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, OR^{a42} и $NR^{c42}R^{d42}$;

каждый R^{a42} , R^{c42} и R^{d42} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{b42} независимо выбран из C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^5 независимо выбран из H, галогена, NO_2 , CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, OR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $S(O)_2R^{b5}$, и $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} ;

каждый R^{a5} , R^{c5} и R^{d5} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил и C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} ; и

каждый R^{b5} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} .

каждый R^{5A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a51} и $NR^{c51}R^{d51}$;

каждый R^{a51} , R^{c51} и R^{d51} независимо выбран из H и C_{1-3} алкила; и

каждый R^{b51} независимо представляет собой C_{1-3} алкил.

В некоторых вариантах осуществления:

n равно 0 или 1;

p равно 0 или 1;

Кольцевой фрагмент A представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 кольцообразующих атома N;

Кольцевой фрагмент **B** представляет собой пиперидинил;

R^1 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, фенила, 5-7-членного гетероциклоалкила, OR^{a1} , SR^{a1} и $NR^{c1}R^{d1}$, причем указанные C_{1-6} алкил, фенил и 5-7-членный гетероциклоалкил, каждый, необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

каждый R^{a1} , R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкила, и 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 4-6-членный гетероциклоалкил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил и 4-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

Каждый R^{1A} независимо выбран из D, галогена, CN, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a11} и $C(O)OR^{a11}$, причем указанные C_{1-6} алкил и C_{1-6} галогеналкил, каждый, необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{1B} ;

каждый R^{a11} независимо выбран из H и C_{1-4} алкила, где указанный C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{1B} ;

каждый R^{1B} независимо выбран из H, D и O- C_{1-4} алкила;

R^2 представляет собой H или F;

каждый R^3 независимо выбран из H или метила;

R^4 выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила; причем указанные C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

каждый R^{4A} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, OH и $NR^{c41}R^{d41}$;

каждый R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^5 независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a5} и $NR^{c5}R^{d5}$; и

каждый R^{a5} , R^{c5} и R^{d5} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления:

n равно 0 или 1;

p равно 0 или 1;

Кольцевой фрагмент **A** представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 кольцообразующих атома N;

Кольцевой фрагмент **B** представляет собой пиперидинил;

R^1 независимо выбран из H и OR^{a1} ;

каждый R^{a1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкила, и 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил и 4-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил, каждый, необязательно замещен 1 или 2 независимо

выбранными заместителями R^{1A} ;

каждый R^{1A} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OH, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} галогеналкокси;

R^2 представляет собой H или F;

каждый R^3 независимо выбран из H или метила;

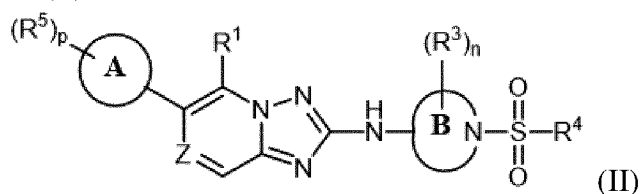
R^4 выбран из C_{1-6} алкила и C_{3-6} циклоалкила, причем указанные C_{1-6} алкил и C_{3-6} циклоалкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

каждый R^{4A} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

каждый R^5 независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a5} и $NR^{c5}R^{d5}$; и

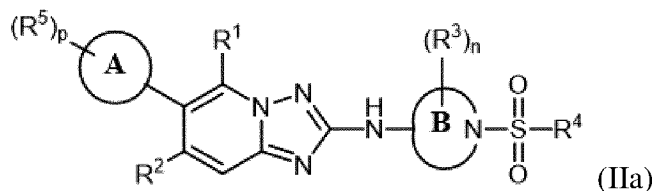
каждый R^{a5} , R^{c5} и R^{d5} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (II):



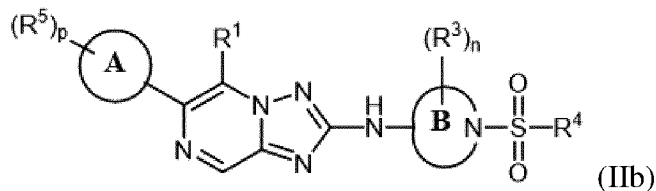
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (IIa):



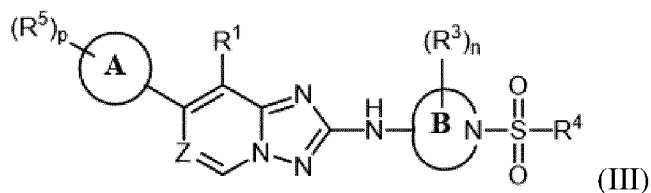
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (IIb):



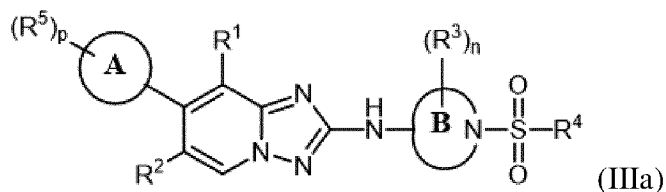
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (III):



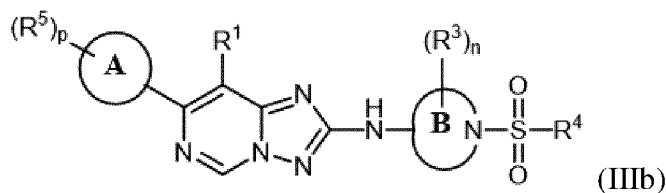
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (IIIa):



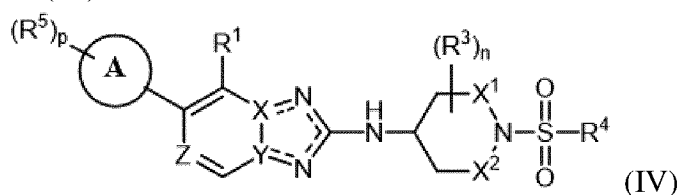
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (IIIb):



или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (IV):

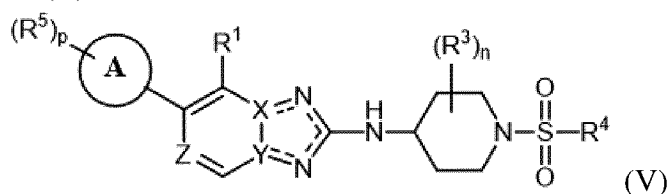


или его фармацевтически приемлемую соль, где:

X¹ представляет собой связь, CH₂ или CH₂CH₂; и

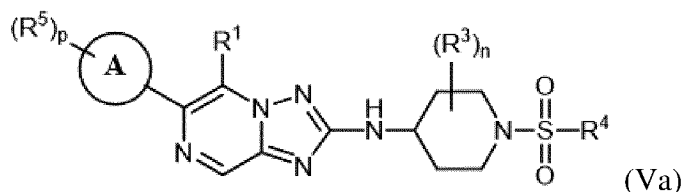
X² представляет собой связь или CH₂.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (V):



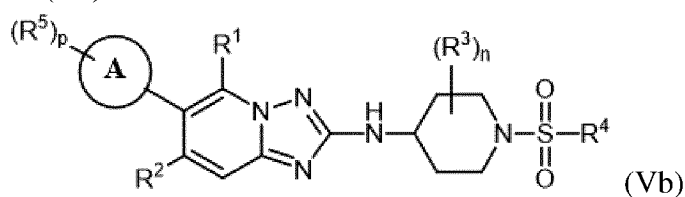
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (Va):



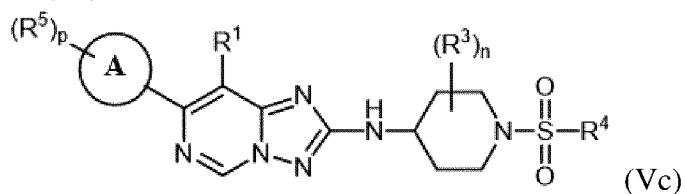
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (Vb):



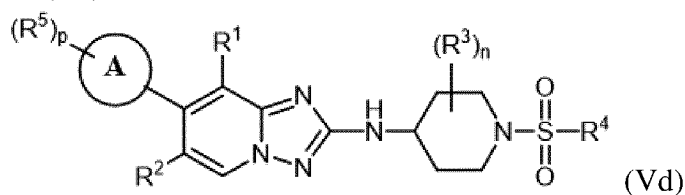
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (Vc):



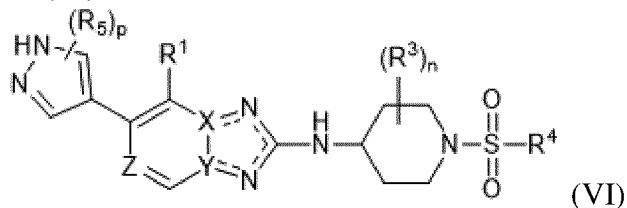
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (Vd):



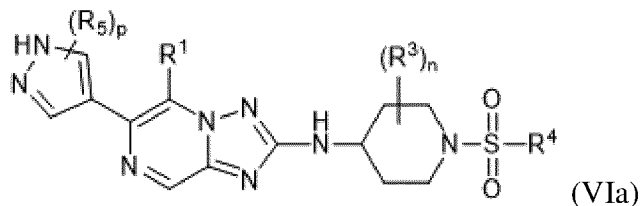
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (VI):



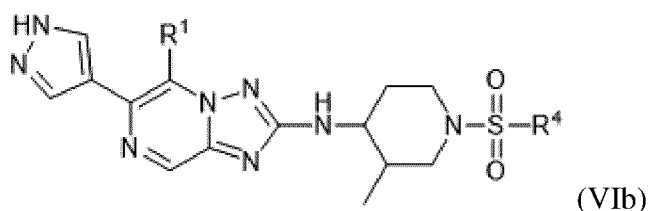
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (VIa):



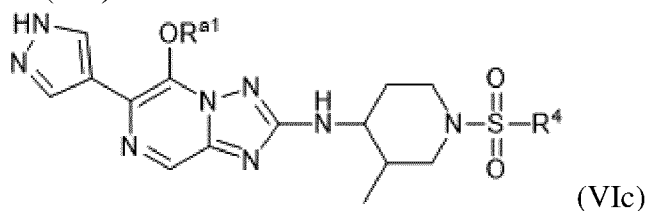
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (VIb):



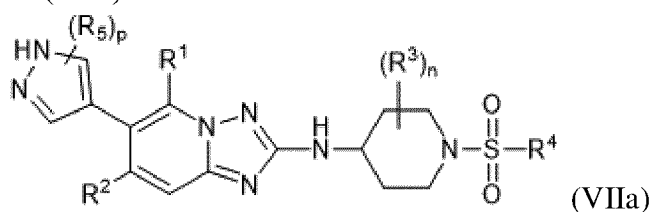
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (VIc):



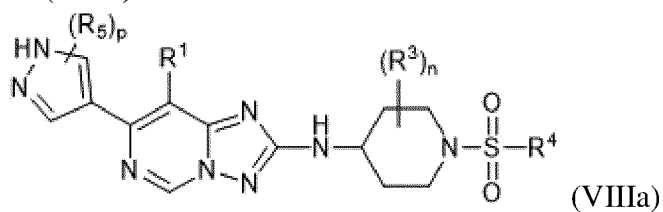
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (VIIa):



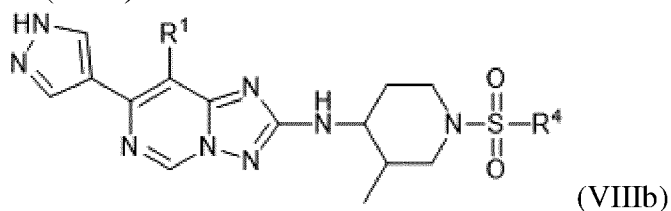
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (VIIIa):



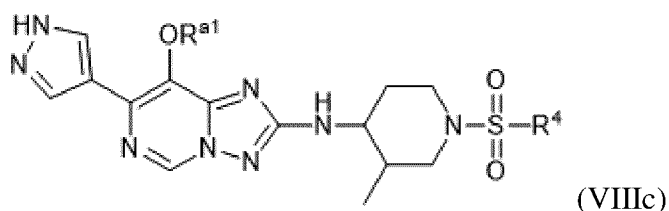
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (VIIIb):



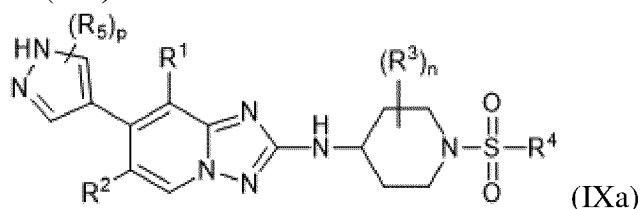
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (VIIIc):



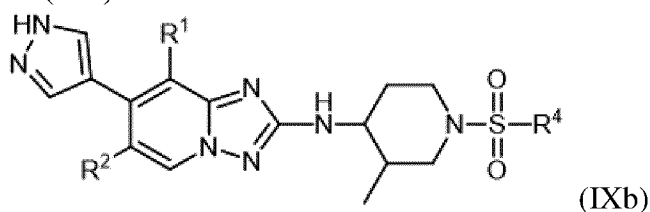
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (IXa):



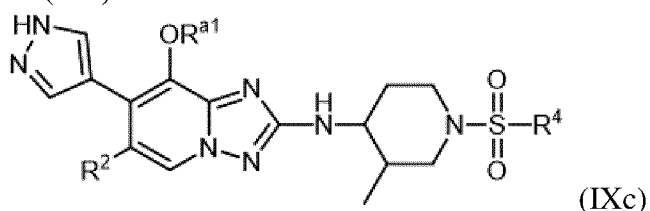
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (IXb):



или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (IXc):



или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой CR².

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой N; и Y представляет собой C.

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой C; и Y представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой N, X представляет собой N, и Y представляет собой C.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой N, X представляет собой C, и Y представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой CR², X представляет

собой N, и Y представляет собой C.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой CR^2 , X представляет собой C, и Y представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов водорода, присоединенных к атомам углерода заместителей «алкила», «алкенила», «алкинила», «арила», «фенила», «циклоалкила», «гетероциклоалкила» или «гетероарила», или связывающих групп «-C₁₋₄ алкил-» и «алкилен», как описано в данном документе, необязательно заменены атомами дейтерия.

Кроме того, следует понимать, что определенные признаки данного изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть предоставлены в комбинации в одном варианте осуществления. Напротив, различные признаки данного изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть предоставлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации.

В различных местах в настоящей спецификации описаны двухвалентные связывающие заместители. Если не указано иное, в частности, предполагается, что каждый двухвалентный связывающий заместитель включает как прямую, так и обратную формы связывающего заместителя. Например, $-NR(CR'R'')_n-$ включает как $-NR(CR'R'')_n-$, так и $-(CR'R'')_nNR-$. Если структура явно требует наличия связывающей группы, переменные Маркуша, перечисленные для этой группы, считаются связывающими группами.

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

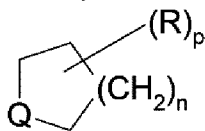
В контексте данного документа фраза «необязательно замещенный» означает незамещенный или замещенный. Заместители выбирают независимо, и замещение может происходить в любом химически доступном положении. В контексте данного документа термин «замещенный» означает, что атом водорода удален и заменен заместителем. Один двухвалентный заместитель, *например*, оксо, может заменить два атома водорода. Следует понимать, что замещение в данном атоме ограничено валентностью, то есть нормальная валентность указанного атома не превышает, и что замещение приводит к стабильному соединению.

В контексте данного документа термин «независимо выбран из» означает, что каждое появление переменной или заместителя независимо выбрано в каждом случае из применимого списка.

В контексте данного документа фраза «каждая 'переменная' независимо выбрана из» означает по существу то же самое, что «в каждом случае 'переменная' выбрана из».

Когда любая переменная (*например*, R^G) встречается более одного раза в любом компоненте или формуле соединения, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Так, например, если показано, что группа замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G , то указанная группа может необязательно быть замещена до четырех групп R^G , и R^G в каждом случае выбран независимо от определения R^G .

В некоторых вариантах осуществления, когда необязательно многократный заместитель указан в форме:



тогда следует понимать, что заместитель R может встречаться в кольце p число раз, и R в каждом случае может быть различным фрагментом. Следует понимать, что каждая группа R может замещать любой атом водорода, присоединенный к кольцевому атому, включая один или оба атома водорода $(CH_2)_n$. Кроме того, в приведенном выше примере, если переменная Q будет определена как включающая водороды, например, когда Q обозначается как CH_2 , NH и т. д., любой плавающий заместитель, такой как R в приведенном выше примере, может заменить водород переменной Q , а также водород в любом другом неперемежном компоненте кольца.

В определениях термин « C_{n-m} » указывает диапазон, который включает конечные точки, где n и m являются целыми числами и указывают количество атомов углерода. Примеры включают C_{1-3} , C_{1-4} , C_{1-6} и т.п.

В контексте данного документа термин « C_{n-m} алкил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к насыщенной углеводородной группе, которая может быть линейной или разветвленной, имеющей от n до m атомов углерода. Примеры алкильных фрагментов включают, но не ограничиваются ими, химические группы, такие как метил (Me), этил (Et), *n*-пропил (*n*- Pr), изопропил (*i*- Pr), *n*-бутил, *трет*-бутил, изобутил, *втор*-бутил; высшие гомологи, такие как 2-метил-1-бутил, *n*-пентил, 3-пентил, *n*-гексил, 1,2,2-триметилпропил и т.п. В некоторых вариантах осуществления, алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода, от 1 до 4 атомов углерода, от 1 до 3 атомов углерода или от 1 до 2 атомов углерода.

В контексте данного документа термин « C_{n-m} алкенил» относится к алкильной группе, содержащей одну или более двойных углерод-углеродных связей и содержащей от n до m атомов углерода. Примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, этенил, *n*-пропенил, изопропенил, *n*-бутенил, *втор*-бутенил и т.п. В некоторых вариантах осуществления алкенильный фрагмент содержит от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин « C_{n-m} алкинил» относится к алкильной группе, содержащей одну или более тройных углерод-углеродных связей и содержащей от n до m атомов углерода. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются

ими, этинил, пропин-1-ил, пропин-2-ил и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления алкинильный фрагмент содержит от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода. В контексте данного документа термин «C_{n-m} алкокси», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -O-алкил, где алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. Примеры алкоксигрупп включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, пропокси (например, *n*-пропокси и изопропокси), бутокси (например, *n*-бутокси и *трет*-бутокси) и т.п. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин «амино» относится к группе формулы -NH₂.

В контексте данного документа термин «арил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к ароматической углеводородной группе, которая может быть моноциклической или полициклической (*например*, содержащей 2 конденсированных кольца). Термин «C_{n-m} арил» относится к арильной группе, содержащей от n до m атомов углерода в кольце. В некоторых вариантах осуществления, арильная группа содержит 6 до 10 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления арильная группа представляет собой фенил или нафтил. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой фенил.

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

В контексте данного документа термин «C_{n-m} галогеналкокси» относится к группе формулы -O-галогеналкил, имеющей от n до m атомов углерода. Примеры галогеналкокси групп включают OCF₃ и OCHF₂. В некоторых вариантах осуществления фторирована только галогеналкокси группа. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин «C_{n-m} галогеналкил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к алкильной группе, содержащей от одного атома галогена до 2s+1 атомов галогена, которые могут быть одинаковыми или разными, где «s» представляет собой количество атомов углерода в алкильной группе, где алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления фторирована только галогеналкильная группа. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа галогеналкила содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода. Примеры галогеналкильных групп включают CF₃, C₂F₅, CHF₂, CH₂F, CCl₃, CHCl₂, C₂Cl₅ и т.п.

В контексте данного документа термин «C_{n-m} фторалкил» относится к алкильной группе, содержащей от одного атома фтора до 2s+1 атомов фтора, где «s» представляет

собой число атомов углерода в алкильной группе, где алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа фторалкила содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода. Примеры фторалкильных групп включают CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CH_2F и т. п.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В контексте данного документа термин «аминосulфониламино» относится к

группе формулы $\text{-NHS(O)}_2\text{NH}_2$.

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

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

В контексте данного документа термин «аминокарбониламино», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -NHC(O)NH_2 .

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

В контексте данного документа термин «ди(C_{n-m} алкил)аминокарбониламино» относится к группе формулы -NHC(O)N(алкил)_2 , где каждая алкильная группа независимо содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления каждая алкильная группа диалкиламинокарбониламино независимо содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

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

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

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

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

В контексте данного документа термин «циано- C_{n-m} алкил» относится к группе формулы $\text{-(C}_{n-m}\text{ алкилен)-CN}$, где группа алкилена содержит от n до m атомов углерода. В

контексте данного документа термин «циано- C_{1-6} алкил» относится к группе формулы $-(C_{1-6} \text{ алкилен})-CN$. В контексте данного документа термин «циано- C_{1-3} алкил» относится к группе формулы $-(C_{1-3} \text{ алкилен})-CN$.

В контексте данного документа термин «НО- C_{n-m} алкил» относится к группе формулы $-(C_{n-m} \text{ алкилен})-OH$, где группа алкилена имеет от n до m атомов углерода. В контексте данного документа термин «НО- C_{1-3} алкил» относится к группе формулы $-(C_{1-3} \text{ алкилен})-OH$.

В контексте данного документа термин « C_{n-m} алкокси- C_{o-p} алкил» относится к группе формулы $-(C_{n-m} \text{ алкилен})-O(C_{o-p} \text{ алкил})$, где группа алкилена содержит от n до m атомов углерода и группа алкила содержит от o до p атомов углерода. В контексте данного документа термин « C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил» относится к группе формулы $-(C_{1-6} \text{ алкилен})-O(C_{1-6} \text{ алкил})$. В контексте данного документа термин « C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкил» относится к группе формулы $-(C_{1-3} \text{ алкилен})-O(C_{1-3} \text{ алкил})$.

В контексте данного документа термин «карбокси» относится к группе формулы $-C(O)OH$.

В контексте данного документа термин «ди(C_{n-m} -алкил)амино» относится к группе формулы $-N(\text{алкил})_2$, где каждая из двух алкильных групп независимо содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления каждая алкильная группа диалкиламино независимо содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин «ди(C_{n-m} -алкил)карбамил» относится к группе формулы $-C(O)N(\text{алкил})_2$, где каждая из двух алкильных групп независимо содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления каждая алкильная группа диалкилкарбамила независимо содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин « C_{n-m} алкилкарбонилокси» означает группу формулы $-OC(O)\text{-алкил}$, где алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа алкилкарбонилокси содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа «аминокарбонилокси» представляет собой группу формулы $-OC(O)-NH_2$.

В контексте данного документа « C_{n-m} алкиламинокарбонилокси» представляет собой группу формулы $-OC(O)-NH\text{-алкил}$, где алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа алкиламинокарбонилокси содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа «ди(C_{n-m} -алкил)аминокарбонилокси» представляет собой группу формулы $-OC(O)-N(\text{алкил})_2$, где каждая алкильная группа независимо содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления каждая алкильная группа диалкиламинокарбонилокси независимо содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа « C_{n-m} алкоксикарбониламино» относится к группе

формулы -NHC(O)-O- алкил, где алкильная группа содержит от n до m атомов углерода.

В контексте данного документа термин «карбамил» относится к группе формулы -C(O)NH_2 .

В контексте данного документа термин «карбонил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к -C(O)- группе.

В контексте данного документа «циклоалкил» относится к неароматическим циклическим углеводородам, включая циклизированные алкильные и алкенильные группы. Циклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические (*например*, содержащие 2, 3 или 4 конденсированных кольца) группы, спироциклы и кольца с мостиковой связью (*например*, бициклоалкильную группу с мостиковой связью). Образующие кольцо атомы углерода циклоалкильной группы могут быть необязательно замещены оксо или сульфидо (*например*, C(O) или C(S)). В определение циклоалкила также включены фрагменты, которые имеют одно или более ароматических колец, конденсированных (*т.е.* имеющих общую связь) с циклоалкильным кольцом, *например*, бензо- или тиенильные производные циклопентана, циклогексана и т.п. Циклоалкильная группа, содержащая конденсированное ароматическое кольцо, может быть присоединена через любой кольцообразующий атом, включая кольцообразующий атом конденсированного ароматического кольца. Циклоалкильные группы могут содержать 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода, образующих кольцо (*т. е.*, C_{3-10}). В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой C_{3-10} моноциклический или бициклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой C_{4-7} моноциклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой C_{4-10} спироцикл или циклоалкил с мостиковой связью (*например*, бициклоалкильную группу с мостиковой связью). Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептатриенил, норборнил, норпинил, норкарнил, кубан, адамантан, бицикло[1.1.1]пентил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[3.1.1]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил, спиро[3.3]гептанил и т.п. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В контексте данного документа термин «гетероарил» относится к моноциклическому или полициклическому (*например*, содержащему 2, 3 или 4 конденсированных кольца) ароматическому гетероциклу, содержащему по меньшей мере один гетероатомный член кольца, выбранный из N, O, или S. В некоторых вариантах осуществления любой образующий кольцо N в гетероарильном фрагменте может быть N-оксидом. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил, содержащий 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил,

содержащий 1 или 2 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа содержит от 5 до 10 или от 5 до 6 кольцообразующих атомов. В некоторых вариантах осуществления, гетероарильная группа содержит от 1 до 4 кольцообразующих гетероатомов, от 1 до 3 кольцообразующих гетероатомов, от 1 до 2 кольцообразующих гетероатомов или 1 кольцообразующий гетероатом. В случае если гетероарильная группа содержит более одного гетероатомного члена кольца, то гетероатомы могут быть одинаковыми или разными. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, пиридил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, пирролил, пиазолил, азолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, имидазолил, фурил, тиенил, триазолил (*например*, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,3,4-триазолил), тетразолил, тиадиазолил (*например*, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил), хиолинил, изохиолинил, индолил, бензотиенил, бензофуранил, бензизоксазолил, имидазо[1,2-*b*]тиазолил, пуринил, триазилил, тиено[3,2-*b*]пиридинил, имидазо[1,2-*a*]пиридинил, 1,5-нафтиридилил, 1H-пиазоло[4,3-*b*]пиридинил, оксадиазолил (*например*, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил), 1,2-дигидро-1,2-азоборинил, и тому подобное.

В контексте данного документа «гетероциклоалкил» относится к моноциклическим или полициклическим гетероциклам, содержащим по меньшей мере одно неароматическое кольцо (насыщенное или частично ненасыщенное кольцо), где один или более кольцообразующих атомов углерода гетероциклоалкила заменены гетероатомом, выбранным из N, O, или S, и где кольцообразующие атомы углерода и гетероатомы гетероциклоалкильной группы могут быть необязательно замещены одним или несколькими оксо или сульфидо (*например*, C(O), S(O), C(S) или S(O)₂, et al.). Гетероциклоалкильные группы включают моноциклические и полициклические (*например*, содержащие 2 конденсированных кольца) системы. В гетероциклоалкил входят моноциклические и полициклические 4-10-, 4-7- и 5-6-членные гетероциклоалкильные группы. Гетероциклоалкильные группы также могут включать спироциклы и мостиковые кольца. Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена через кольцообразующий атом углерода или кольцообразующий гетероатом. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 3 двойных связей. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 2 двойных связей.

В определение гетероциклоалкила также включены фрагменты, которые имеют одно или более ароматических колец, конденсированных (*т.е.* имеющих общую связь) с неароматическим гетероциклическим кольцом, *например*, бензо- или тиенильные производные пиперидина, морфолина, азепина и т.д. Гетероциклоалкильная группа, содержащая конденсированное ароматическое кольцо, может быть присоединена через любой кольцообразующий атом, включая кольцообразующий атом конденсированного ароматического кольца. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа содержит от 4 до 10 кольцообразующих атомов, от 4 до 7 кольцообразующих

атомов, от 4 до 6 кольцообразующих атомов или от 5 до 6 кольцообразующих атомов. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа содержит от 1 до 4 гетероатомов, от 1 до 3 гетероатомов, от 1 до 2 гетероатомов или 1 гетероатом.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 4-10-членный моноциклический, бициклический или трициклический гетероциклоалкил, содержащий 1, 2, 3 или 4 кольцообразующих гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где 1, 2, 3 или 4 кольцообразующих атомов углерода или гетероатомов могут быть необязательно замещены одним или более оксо или сульфидо. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 4-10-членный бициклический гетероциклоалкил, содержащий 1, 2, 3 или 4 кольцообразующих гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где 1, 2, 3 или 4 кольцообразующих атомов углерода или гетероатомов могут быть необязательно замещены одним или несколькими оксо или сульфидо. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 4-7-членный моноциклический гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 кольцообразующих гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и где 1, 2 или 3 кольцообразующих атомов углерода или гетероатомов могут быть необязательно замещены одним или более оксо или сульфидо. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил представляет собой моноциклический 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O, S и B, и содержащий один или более окисленных членов кольца.

Пример гетероциклоалкильных групп включает пирролидин-2-он, 1,3-изоксазолидин-2-он, пиранил, тетрагидропиран, оксетанил, азетидинил, морфолино, тиоморфолино, пиперазинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пиперидинил, пирролидинил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, имидазолидинил, азепазил, бензазапен, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, азабицикло[3.1.0]гексанил, диазабицикло[3.1.0]гексанил, оксабицикло[2.1.1]гексанил, азабицикло[2.2.1]гептанил, азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил, азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил, диазабицикло[2.2.1]гептанил, азабицикло[3.1.1]гептанил, диазабицикло[3.1.1]гептанил, азабицикло[3.2.1]октанил, диазабицикло[3.2.1]октанил, оксабицикло[2.2.2]октанил, азабицикло[2.2.2]октанил, азаадамантанил, диазаадамантанил, оксаадамантанил, азаспиро[3.3]гептанил, диазаспиро[3.3]гептанил, окса-азаспиро[3.3]гептанил, азаспиро[3.4]октанил, диазаспиро[3.4]октанил, окса-азаспиро[3.4]октанил, азаспиро[2.5]октанил, диазаспиро[2.5]октанил, азаспиро[4.4]нонанил, диазаспиро[4.4]нонанил, окса-азаспиро[4.4]нонанил, азаспиро[4.5]деканил, диазаспиро[4.5]деканил, диазаспиро[4.4]нонанил, окса-диазаспиро[4.4]нонанил и т.п.

В контексте данного документа термин «C_{o-p} циклоалкил-C_{n-m} алкил-» относится к группе формулы циклоалкил-алкилен-, где циклоалкил содержит от o до p атомов углерода, а алкиленовая связывающая группа содержит от n до m атомов углерода.

В контексте данного документа термин «C_{o-p} арил-C_{n-m} алкил-» относится к группе формулы арил-алкилен-, где арил содержит от o до p членов углеродного кольца, а

алкиленовая связывающая группа содержит от n до m атомов углерода.

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

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

В контексте данного документа термин «алкилен» относится к двухвалентной алкильной связывающей группе с прямой или разветвленной цепью. Примеры «алкиленовых групп» включают метилен, этан-1,1-диил, этан-1,2-диил, пропан-1,3-дилил, пропан-1,2-диил, пропан-1,1-диил и т.п.

В контексте данного документа термин «алкенилен» относится к двухвалентной алкенильной связывающей группе с прямой или разветвленной цепью. Примеры «алкениленовых групп» включают этен-1,1-диил, этен-1,2-диил, пропен-1,3-диил, 2-бутен-1,4-диил, 3-пентен-1,5-диил, 3-гексен-1,6-диил, 3-гексен-1,5-диил и т.п.

В контексте данного документа термин «алкинилен» относится к двухвалентной алкинильной связывающей группе с прямой или разветвленной цепью. Примеры «алкиниленовых групп» включают пропин-1,3-диил, 2-бутин-1,4-диил, 3-пентин-1,5-диил, 3-гексин-1,6-диил, 3-гексин-1,5-диил и т.п.

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

В контексте данного документа термин «оксо» относится к атому кислорода (*m.e.*,=O) в качестве двухвалентного заместителя, образующего карбонильную группу, когда он присоединен к углероду (*например*, C=O или C(O)), или присоединен к гетероатому азота или серы с образованием нитрозо, сульфинильной или сульфонильной группы.

В контексте данного документа термин «независимо выбран из» означает, что каждое появление переменной или заместителя независимо выбрано в каждом случае из применимого списка.

В определенных местах определения или варианты осуществления относятся к конкретным кольцам (*например*, азетидиновому кольцу, пиридиновому кольцу и т.д.). Если не указано иное, эти кольца могут быть присоединены к любому члену кольца при условии, что валентность атома не превышена. Например, азетидиновое кольцо может быть присоединено в любом положении кольца, тогда как пиридин-3-ильное кольцо присоединено в 3-м положении.

Описанные в данном документе соединения могут быть асимметричными (*например*, иметь один или более стереоцентров). Все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, являются предполагаемыми, если не указано иное. Соединения по настоящему изобретению, которые содержат асимметрично замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Способы получения оптически активных форм из оптически неактивных исходных материалов известны в данной области техники, такие как разделение рацемических смесей или стереоселективный синтез. Многие геометрические изомеры олефинов, двойные связи $C=N$ и т.п. также могут присутствовать в соединениях, описанных в данном документе, и все такие стабильные изомеры рассматриваются в настоящем изобретении. *Цис*- и *транс* геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению описаны и могут быть выделены как смесь изомеров или как отдельные изомерные формы. В некоторых вариантах осуществления соединение имеет (R)-конфигурацию. В некоторых вариантах осуществления соединение имеет (S)-конфигурацию. Формулы (*например*, формула (I), (II) и т. д.), предложенные в данном документе, включают стереоизомеры соединений.

Разделение рацемических смесей соединений может быть проведено любым из многочисленных способов, известных в данной области техники. Пример способа включает фракционную перекристаллизацию с использованием хиральной расщепляющей кислоты, которая представляет собой оптически активную, солеобразующую органическую кислоту. Подходящими разделяющими агентами для способов фракционной перекристаллизации являются, например, оптически активные кислоты, такие как D и L формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты или различных оптически активных камфорсульфоновых кислот, таких как β -камфорсульфоновая кислота. Другие разделяющие агенты, подходящие для способов фракционной кристаллизации, включают стереоизомерно чистые формы α -метилбензиламина (*например*, формы S и R или диастереомерно чистые формы), 2-фенилглицин, норэфедрин, эфедрин, N-метилэфедрин, циклогексилэтиламин, 1,2-диаминоциклогексан и т.п.

Разделение рацемических смесей также может быть проведено элюированием на колонке, заполненной оптически активным разделяющим агентом (*например*, динитробензоилфенилглицином). Подходящий состав элюирующего растворителя может быть определен специалистом в данной области техники.

Предлагаемые в данном документе соединения также включают таутомерные формы. Таутомерные формы возникают в результате замены одинарной связи соседней двойной связью вместе с сопутствующей миграцией протона. Таутомерные формы включают прототропные таутомеры, которые представляют собой изомерные состояния протонирования, имеющие одинаковую эмпирическую формулу и общий заряд. Примеры прототропных таутомеров включают пары кетон-енол, пары амид-имидная кислота, пары лактам-лактим, пары енамин-имин и кольцевые формы, где протон может занимать два

или более положений гетероциклической системы, например, 1Н- и 3Н-имидазол, 1Н-, 2Н- и 4Н-1,2,4-триазол, 1Н- и 2Н-изоиндол, 2-гидроксипиридин и 2-пиридон и 1Н- и 2Н-пиразол. Таутомерные формы могут быть в равновесии или стерически заблокированы в одну форму посредством соответствующего замещения.

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

В некоторых вариантах осуществления получение соединений может включать добавление кислот или оснований для воздействия, например, на катализ желаемой реакции или образование солевых форм, таких как кислотно-аддитивные соли.

В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в данном документе, или их соли являются по существу выделенными. Под «по существу выделенное» подразумевается, что соединение по меньшей мере частично или в значительной степени отделено от окружающей среды, в которой оно было образовано или обнаружено. Частичное разделение может включать, например, композицию, обогащенную соединениями, представленными в данном документе. Существенное разделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97% или по меньшей мере около 99% по массе соединений, представленных в данном документе, или их солей. Способы выделения соединений и их солей широко используются в данной области техники.

Термин «соединение», в контексте данного документа, включает все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы изображенных структур. Подразумевается, что соединения, идентифицированные в данном документе по названию или структуре как одна конкретная таутомерная форма, включают другие таутомерные формы, если не указано иное.

Фраза «фармацевтически приемлемый» используется в данном документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые, в рамках здравого медицинского заключения, подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

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

органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению включают обычные нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную составляющую, с помощью обычных химических методов. Обычно такие соли могут быть получены приведением в контакт свободных кислотных или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в их смеси; как правило, предпочтительны неводные среды, такие как эфир, этилацетат, спирты (например, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (ACN). Списки подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 и Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), каждая из которых полностью включена в данный документ посредством ссылки.

Синтез

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

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

В контексте данного документа выражения «температура окружающей среды», или «комнатная температура», или «кт», понятны в данной области техники и обычно относятся к температуре, *например*, температуре реакции, которая представляет собой близкую к температуре помещения, в которой проводят реакцию, например, температуре от около 20 °C до около 30 °C.

Получение соединений по изобретению может включать защиту и снятие защиты различных химических групп. Необходимость введения защитной группы и снятия защитной группы, а также выбор подходящих защитных групп может быть легко определен специалистом в данной области техники. Химия защитных групп описана,

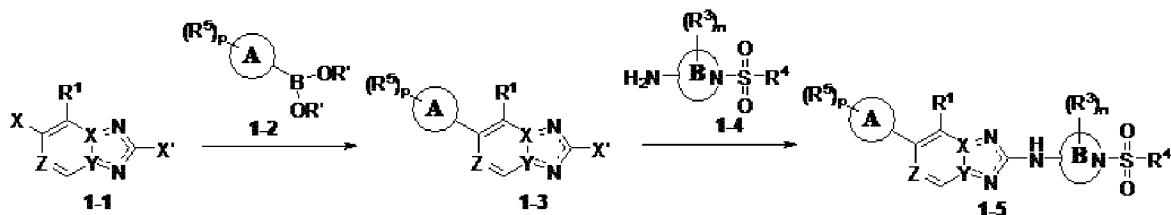
например, в, Kocienski, Protecting Groups, (Thieme, 2007); Robertson, Protecting Group Chemistry, (Oxford University Press, 2000); Smith et al., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6th Ed. (Wiley, 2007); Petursson et al., "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," J. Chem. Educ., 1997, 74(11), 1297; и Wuts et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., (Wiley, 2006).

Реакции можно контролировать любым подходящим способом, известным в данной области техники. Например, образование продукта можно контролировать с помощью спектроскопических средств, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например, ^1H или ^{13}C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, УФ-видимая), масс-спектрометрия или хроматографические способы, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), жидкостная хроматография/масс-спектрометрия (ЖХМС) или тонкослойная хроматография (ТСХ). Соединения могут быть очищены специалистами в данной области различными способами, включая высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) и нормально-фазовую хроматографию на силикагеле.

Приведенные ниже схемы представляют собой общее руководство для получения соединений по данному изобретению. Специалист в данной области техники поймет, что соединения, показанные на схемах, можно модифицировать или оптимизировать с использованием общих знаний в области органической химии для получения различных соединений по данному изобретению.

Соединения формулы **1-5** можно синтезировать с использованием способа, показанного на **схеме 1**. Катализируемые палладием реакции кросс-сочетания соответствующих арилгалогенидов **1-1** и бороновых кислот/сложных эфиров **1-2** позволили получить соединения формулы **1-3**. Катализируемые переходными металлами (включая, но не ограничиваясь ими, Pd и Cu) реакции образования связи C-N привели к получению соединений формулы **1-5**.

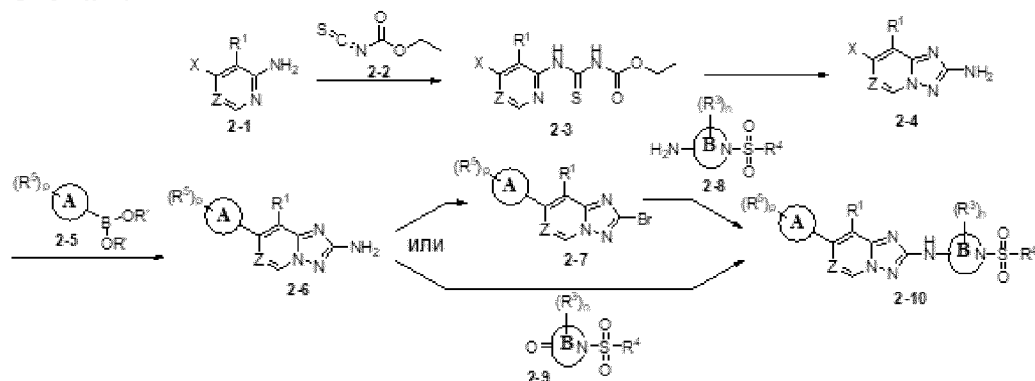
Схема 1.



Соединения формулы **2-10** также можно синтезировать с использованием способа, показанного на **схеме 2**. Нуклеофильное замещение соединений **2-1** O-этилкарбонизотиоцианатидатом **2-2** позволило получить промежуточные соединения **2-3**. Циклизация **2-3** гидрохлоридом гидроксиламина/DIPEA может обеспечить аминобиициклические ядра **2-4**. Катализируемые палладием реакции кросс-сочетания соединений **2-4** и бороновых кислот/эфиров **2-5** позволили получить соединения формулы **2-6**. При бромировании по Сандмейеру соединений **2-6** образуются арилбромиды **2-7**,

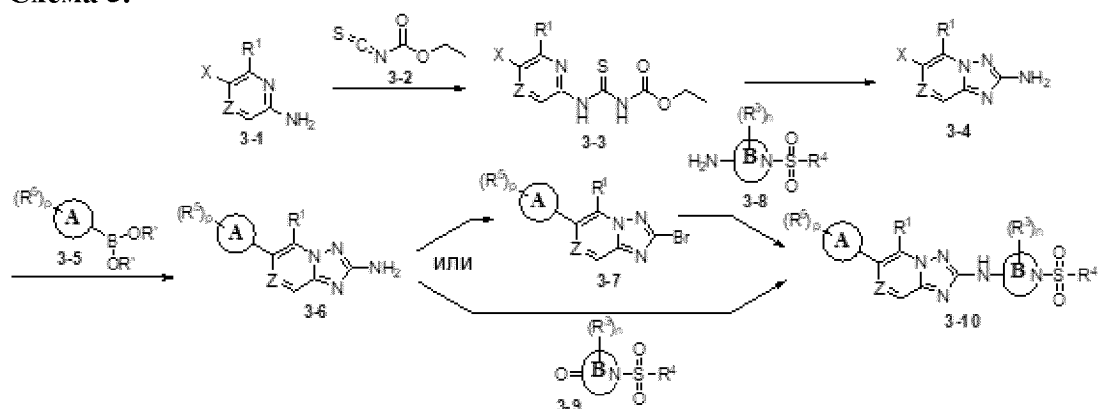
которые могут вступать в реакцию с аминосоединениями **2-8** с образованием соединений **2-10** в условиях реакции образования связи C-N, катализируемой переходным металлом. Альтернативно, соединения формулы **2-10** могут быть получены непосредственно из аминосоединений **2-6** с использованием протоколов восстановительного аминирования.

Схема 2.



Соединения формулы **3-10** можно синтезировать с использованием способа, показанного на **схеме 3**. Нуклеофильное замещение соединений **3-1** О-этилкарбонизотиоцианатидатом **3-2** позволило получить промежуточные соединения **3-3**. Циклизация **3-3** гидрохлоридом гидроксиламина/DIPEA может обеспечить аминобициклические ядра **3-4**. Катализируемые палладием реакции кросс-сочетания соединений **3-4** и бороновых кислот/эфиров **3-5** позволили получить соединения формулы **3-6**. При бромировании по Сандмейеру соединений **3-6** образуются арилбромиды **3-7**, которые могут вступать в реакцию с аминосоединениями **3-8** с образованием соединений **3-10** в условиях реакции образования связи C-N, катализируемой переходным металлом. В альтернативном варианте соединения формулы **3-10** могут быть получены непосредственно из аминосоединений **3-6** с использованием протоколов восстановительного аминирования.

Схема 3.



Способы применения

Соединения по настоящему изобретению могут ингибировать CDK2 и, следовательно, полезны для лечения заболеваний, при которых основная патология

полностью или частично опосредована CDK2. Такие заболевания включают рак и другие заболевания с нарушением пролиферации. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено лечение субъекта или пациента *in vivo* с использованием соединения формулы (I) или его соли таким образом, что рост раковых опухолей ингибируется. Соединение формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, или соединение, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или его соль можно использовать для ингибирования роста раковых опухолей с абберациями, которые активируют активность киназы CDK2. К ним относятся, но не ограничиваются ими, заболевания (*например*, рак), характеризующиеся амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1, такие как рак яичников, карциносаркома матки и рак молочной железы, и инактивация p27, такая как рак молочной железы и меланомы. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления способов у пациента ранее было определено наличие амплификации гена циклина E1 (CCNE1) и/или уровня экспрессии CCNE1 в биологическом образце, полученном от субъекта-человека, который выше контрольного уровня экспрессии CCNE1. В альтернативном варианте, соединение формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, или соединение, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или его соль, можно использовать в сочетании с другими агентами или стандартными методами лечения рака, как описано ниже. В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ ингибирования роста опухолевых клеток *in vitro*. Способ включает приведение в контакт опухолевых клеток *in vitro* с соединением формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, или с соединением, указанным в любом из пунктов формулы изобретения и описанным в данном документе, или его солью. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ ингибирования роста опухолевых клеток с амплификацией и сверхэкспрессией CCNE1 у субъекта или пациента. Способ включает введение субъекту или пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или любой из формул, как описано в данном документе, или соединения, указанного в любом из пунктов формулы изобретения и описанного в данном документе, или его соли или стереоизомера.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ ингибирования CDK2, включающий приведение в контакт CDK2 с соединением формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединением, указанным в любом из пунктов формулы изобретения и описанным в данном документе, или его солью. В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ ингибирования CDK2 у пациента, включающий введение пациенту соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединения, указанного в любом из пунктов формулы изобретения и описанного в данном документе, или его соли.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения рака. Способ включает введение пациенту (нуждающемуся в этом),

терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединения, указанного в любом из пунктов формулы изобретения и описанного в данном документе, или его соли. В другом варианте осуществления рак характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой рак яичников или рак молочной железы, характеризующееся амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения заболевания или нарушения, связанного с CDK2, у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединения, указанного в любом из пунктов формулы изобретения и описанного в данном документе, или его соли. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение, связанное с CDK2, связано с амплификацией гена циклина E1 (CCNE1) и/или сверхэкспрессией CCNE1.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение, связанное с CDK2, представляет собой N-мус-амплифицированные клетки нейробластомы (см. Molenaar, et al., Proc Natl Acad Sci USA 106(31): 12968-12973) рак легкого с мутацией K-Ras (см. Hu, S., et al., Mol Cancer Ther, 2015. 14(11): 2576-85, и рак с мутацией FBW7 и сверхэкспрессией CCNE1 (см. Takada, et al., Cancer Res, 2017. 77(18): 4881-4893).

В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение, связанное с CDK2, представляет собой плоскоклеточный рак легкого, аденокарциному легкого, аденокарциному поджелудочной железы, инвазивную карциному молочной железы, карциносаркому матки, серозную цистаденокарциному яичника, аденокарциному желудка, карциному пищевода, уротелиальную карциному мочевого пузыря, мезотелиому или саркому.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение, связанное с CDK2, представляет собой аденокарциному легкого, инвазивную карциному молочной железы, карциносаркому матки, серозную цистаденокарциному яичников или аденокарциному желудка.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение, связанное с CDK2, представляет собой аденокарциному, карциному или цистаденокарциному.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение, связанное с CDK2, представляет собой рак матки, рак яичников, рак желудка, рак пищевода, рак легких, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы или рак молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение, связанное с CDK2, представляет собой рак.

В некоторых вариантах осуществления рак характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак яичников или рак молочной железы, характеризующееся амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1.

В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой

рак молочной железы, устойчивый к химиотерапии или лучевой терапии, рак молочной железы, устойчивый к эндокринной терапии, рак молочной железы, устойчивый к трастузумабу, или рак молочной железы, демонстрирующий первичную или приобретенную устойчивость к ингибированию CDK4/6. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой прогрессирующий или метастатический рак молочной железы.

Примеры онкологических заболеваний, которые поддаются лечению с использованием соединений по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или интраокулярную злокачественную меланому, рак матки, рак яичников, рак прямой кишки, рак заднепроходной области, рак желудка, рак яичка, рак матки, карциному фаллопиевых труб, карциному эндометрия, рак эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, рак пищевода, рак тонкого кишечника, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак парашитовидной железы, рак надпочечников, саркому мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, хронические или острые лейкозы, включая острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, солидные опухоли детского возраста, лимфоцитарную лимфому, рак мочевого пузыря, рак почки или уретры, карциному почечной лоханки, новообразование центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухолевый ангиогенез, опухоль оси позвоночника, глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, саркому Капоши, эпидермоидный рак, плоскоклеточный рак, Т-клеточную лимфому, виды рака, вызванные окружающей средой, включая виды рака, вызванные асбестом, и комбинации указанных онкологических заболеваний. Соединения по настоящему изобретению также применимы для лечения метастатического рака.

В некоторых вариантах осуществления онкологические заболевания, поддающиеся лечению соединениями по настоящему изобретению, включают меланому (*например*, метастатическую злокачественную меланому, меланому, устойчивую к ингибированию BRAF и HSP90), рак почек (*например*, светлоклеточную карциному), рак простаты (*например*, гормонорезистентную аденокарциному простаты), рак молочной железы, рак толстой кишки, рак легких (*например*, немелкоклеточный рак легкого и мелкоклеточный рак легкого), плоскоклеточный рак головы и шеи, уротелиальный рак (*например*, мочевого пузыря) и рак с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI^{высокий}). Кроме того, данное изобретение включает рефрактерные или рецидивирующие злокачественные новообразования, рост которых может быть подавлен с помощью соединений по данному изобретению.

В некоторых вариантах осуществления виды рака, которые поддаются лечению с использованием соединений по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, солидные опухоли (*например*, рак простаты, рак толстой кишки, рак пищевода, рак эндометрия, рак яичников, рак матки, рак почек, рак печени, рак

поджелудочной железы, рак желудка, рак молочной железы, рак легких, рак головы и шеи, рак щитовидной железы, глиобластома, саркома, рак мочевого пузыря и т. д.), гематологические виды рака (*например*, лимфома, лейкоз, такой как острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоцитарный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоцитарный лейкоз (CML), DLBCL, мантийноклеточная лимфома, неходжкинская лимфома (включая фолликулярную лимфому, включая рецидивирующую или резистентную NHL и рецидивирующую фолликулярную), лимфому Ходжкина или множественную миелому) и комбинации указанных онкологических заболеваний.

В некоторых вариантах осуществления виды рака, которые поддаются лечению с использованием соединений по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, холангиокарциному, рак желчных протоков, тройной негативный рак молочной железы, рабдомиосаркому, мелкоклеточный рак легких, лейомиосаркому, гепатоцеллюлярную карциному, саркому Юинга, рак мозга, опухоль головного мозга, астроцитому, нейробластому, нейрофиброму, базальноклеточную карциному, хондросаркому, эпителиоидную саркому, рак глаза, рак маточных труб, рак желудочно-кишечного тракта, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, лейкемию волосатых клеток, рак кишечника, рак островковых клеток, рак ротовой полости, рак горла, рак гортани, рак губы, мезотелиому, рак шеи, рак полости носа, рак глазного яблока, меланому глаза, рак малого таза, рак прямой кишки, почечно-клеточную карциному, рак слюнной железы, рак синуса, рак позвоночника, рак языка, канальцевую карциному, рак уретры и рак мочеочника.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно использовать для лечения серповидно-клеточного заболевания и серповидно-клеточной анемии.

В некоторых вариантах осуществления заболевания и признаки, которые поддаются лечению с использованием соединений по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, гематологические виды рака, саркомы, виды рака легких, рака желудочно-кишечного тракта, рака мочеполовых путей, рака печени, рака костей, рака нервной системы, гинекологические виды рака и виды рака кожи.

Примеры гематологических онкологических заболеваний включают лимфомы и лейкозы, такие как острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоцитарный лейкоз (AML), острый промиелоцитарный лейкоз (APL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоцитарный лейкоз (CML), диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), мантийноклеточную лимфому, неходжкинскую лимфому (включая рецидивирующую или резистентную НХЛ и рецидивирующую фолликулярную), лимфому Ходжкина, миелопролиферативные заболевания (*например*, первичный миелофиброз (PMF), истинную полицитемию (PV) и эссенциальный тромбоцитоз (ET)), синдром миелодисплазии (MDS), Т-клеточную острую лимфобластную лимфому (T-ALL) и множественную миелому (MM).

Примеры сарком включают хондросаркому, саркому Юинга, остеосаркому, рабдомиосаркому, ангиосаркому, фибросаркому, липосаркому, миксому, рабдомиому, рабдосаркому, фиброму, липому, гарматому и тератому.

Примеры онкологических заболеваний легких включают немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), мелкоклеточный рак легкого (ММРЛ), бронхогенную карциному, плоскоклеточный рак, недифференцированный мелкоклеточный рак легкого, недифференцированный крупноклеточный рак легкого, аденокарциному, альвеолярную (бронхиолярную) карциному, аденому бронхов, хондроматозную гамартому и мезотелиому.

Примеры онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта включают рак пищевода (плоскоклеточный рак, аденокарциному, лейомиосаркому, лимфому), желудка (карциному, лимфому, лейомиосаркому), поджелудочной железы (протоковую аденокарциному, инсулиному, глюкагоному, гастриному, карциноидные опухоли, випому), тонкого кишечника (аденокарциному, лимфому, карциноидные опухоли, саркому Капоши, лейомиому, гемангиому, липому, нейрофибром, фиброму), толстого кишечника (аденокарциному, канальцевую аденому, ворсинчатую аденому, гамартому, лейомиому) и колоректальный рак.

Примеры онкологических заболеваний мочеполовых путей включают рак почки (аденокарциному, опухоль Вильма [нефробластома]), мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточный рак, переходно-клеточный рак, аденокарциному), простаты (аденокарциному, саркому) и яичка (семиному, тератому, эмбриональную карциному, тератокарциному, хориокарциному, саркому, интерстициально-клеточную карциному, фиброму, фиброаденому, аденоматоидные опухоли, липому).

Примеры онкологических заболеваний печени включают гепатому (гепатоцеллюлярную карциному), холангиокарциному, гепатобластому, ангиосаркому, гепатоцеллюлярную аденому и гемангиому.

Примеры онкологических заболеваний костей включают, например, остеогенную саркому (остеосаркому), фибросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную лимфому (ретикулум-клеточную саркому), множественную миелому, злокачественную гигантоклеточную хордому, остеохондрому (костно-хрящевой экзостоз), доброкачественную хондрому, хондробластому, хондромиксофибром, остеоидную остеому и гигантоклеточные опухоли.

Примеры онкологических заболеваний нервной системы включают онкологические заболевания черепа (остеому, гемангиому, гранулему, ксантому, деформирующий остит), мозговых оболочек (менингиому, менингиосаркому, глиоматоз), головного мозга (астроцитому, медуллобластому, глиому, эпендимому, герминому (пинеалому), глиобластому, мультиформную глиобластому, олигодендроглиому, шванному, ретинобластому, врожденные опухоли) и спинного мозга (нейрофибром, менингиому, глиому, саркому), а также нейробластому и болезнь Лермитта-Дюкло.

Примеры гинекологических онкологических заболеваний включают онкологические заболевания матки (карциному эндометрия), шейки матки (карциному шейки матки, предопухолевую дисплазию шейки матки), яичников (рак яичников (серозную цистаденокарциному, муцинозную цистаденокарциному, неклассифицированную карциному), гранулезоклеточную опухоль, опухоли из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминому, злокачественную тератому), вульвы (плоскоклеточную карциному, интраэпителиальную карциному, аденокарциному, фибросаркому, меланому), влагалища (светлоклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, ботриоидную саркому (эмбриональную рабдомиосаркому) и фаллопиевых труб (карциному).

Примеры онкологических заболеваний кожи включают меланому, базальноклеточную карциному, карциному из клеток Меркеля, плоскоклеточную карциному, саркому Капоши, диспластические невусы родинок, липому, ангиому, дерматофиброму и келоиды. В некоторых вариантах осуществления, заболевания и признаки, которые поддаются лечению с использованием соединений по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, серповидно-клеточное заболевание (*например*, серповидно-клеточную анемию), тройной отрицательный рак молочной железы (TNBC), миелодиспластические синдромы, рак яичек, рак желчных протоков, рак пищевода и уротелиальную карциному.

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

Термины «индивидуум», «пациент» и «субъект» используются взаимозаменяемо, относятся к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей или приматов и наиболее предпочтительно к людям.

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

В контексте данного документа, термин «лечение» относится к одному или большему количеству из (1) ингибирования заболевания; *например*, ингибирования заболевания, патологического состояния или нарушения у индивида, который ощущает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, патологического состояния или нарушения (*т.е.*, прекращение дальнейшего развития патологии и/или симптоматики); и (2) ослабления заболевания; *например*, ослабления заболевания,

патологического состояния или нарушения у индивида, который ощущает или демонстрирует патологию или симптоматологию заболевания, патологического состояния или нарушения (*т.е.*, обратное развитие патологии и/или симптоматологии), такого как уменьшение тяжести заболевания.

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

Комбинированные терапии

I. Лечение онкологического заболевания

На рост и выживание раковых клеток может влиять дисфункция нескольких сигнальных путей. Таким образом, для лечения таких состояний полезно комбинировать различные ингибиторы ферментов/белков/рецепторов, демонстрирующие разные предпочтения в отношении мишеней, активность которых они модулируют. Нацеливание на более чем один сигнальный путь (или более чем на одну биологическую молекулу, участвующую в данном сигнальном пути) может снизить вероятность возникновения лекарственной устойчивости в популяции клеток и/или снизить токсичность лечения.

Один или более дополнительных фармацевтических агентов, таких как, например, химиотерапевтические, противовоспалительные агенты, стероиды, иммуносупрессанты, иммуноонкологические агенты, ингибиторы метаболических ферментов, ингибиторы хемокиновых рецепторов и ингибиторы фосфатазы, а также таргетные терапии, такие как Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK, c-MET, VEGFR, PDGFR, c-Kit, IGF-1R, RAF, FAK и ингибиторы киназы CDK4/6, такие как, например, описанные в WO 2006/056399 могут использоваться в комбинации с соединениями по настоящему изобретению для лечения заболеваний, нарушений или состояний, связанных с CDK2. Другие агенты, такие как терапевтические антитела, можно использовать в комбинации с соединениями по настоящему изобретению для лечения заболеваний, нарушений или состояний, связанных с CDK2. Один или более дополнительных фармацевтических агентов можно вводить пациенту одновременно или последовательно.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор CDK2 вводят или используют в комбинации с ингибитором BCL2 или ингибитором CDK4/6.

Соединения, раскрытые в данном документе, можно использовать в комбинации с одним или более другими терапевтическими ингибиторами ферментов/белков/рецепторов для лечения заболеваний, таких как рак, и других заболеваний или нарушений, описанных в данном документе. Примеры заболеваний и показаний, поддающихся лечению с помощью комбинированной терапии, включают описанные в данном документе. Примеры онкологических заболеваний включают солидные опухоли и несолитные опухоли, такие как жидкие опухоли и онкологические заболевания и крови. Примеры инфекций

включают вирусные инфекции, бактериальные инфекции, грибковые инфекции или паразитарные инфекции. Например, соединения по настоящему изобретению могут быть объединены с одним или более ингибиторами следующих киназ для лечения рака: Akt1, Akt2, Akt3, BCL2, CDK4/6, TGF- β R, PKA, PKG, PKC, CaM-киназа, киназа фосфорилазы, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IDH2, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β R, PI3K (альфа, бета, гамма, дельта, множественный или селективный), CSF1R, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, PARP, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, киназы TAM (Axl, Mer, Tyro3), FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK и B-Raf. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно комбинировать с одним или более из следующих ингибиторов для лечения онкологического заболевания или инфекций. Неограничивающие примеры ингибиторов, которые можно комбинировать с соединениями по настоящему изобретению для лечения онкологического заболевания и инфекций, включают ингибитор FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 или FGFR4, *например*, пемигатиниб (INCB54828) или INCB62079), ингибитор EGFR (также известный как ErbB-1 или HER-1; *например*, эрлотиниб, gefитиниб, вандетаниб, орсимертиниб, цетуксимаб, нецитумумаб или панитумумаб), ингибитор VEGFR или блокатор пути (*например*, бевацизумаб, пазопаниб, сунитиниб, сорафенибениб, акситиниб, регорафениб, понатиниб, кабозантиниб, вандетаниб, рамуцирумаб, ленватиниб, зив-афлиберцепт), ингибитор PARP (*например*, олапариб, рукапариб, велипариб или нирапариб), ингибитор JAK (JAK1 и/или JAK2, *например*, руксолитиниб или *барицитиниб*; *ингибитор JAK1, например, итацитиниб* (INCB39110), INCB052793 или INCB054707), ингибитор IDO (*например*, эпакадостат, NLG919 или BMS-986205, MK7162), ингибитор LSD1 (*например*, GSK2979552, INCB59872 и INCB60003), ингибитор TDO, ингибитор PI3K-дельта (*например*, парсаклизиб (INCB50465) или INCB50797), ингибитор PI3K-гамма, такой как селективный ингибитор PI3K-гамма, ингибитор Pim (*например*, INCB53914), ингибитор CSF1R, рецептора тирозинкиназы TAM (Tyro-3, Axl и Mer; *например*, INCB081776), антагонист аденозинового рецептора (*например*, антагонист рецептора A2a/A2b), ингибитор HPK1, ингибитор хемокинового рецептора (*например*, CCR2 или ингибитор CCR5), ингибитор фосфатазы SHP1/2, ингибитор гистондеацетилазы (HDAC) такой как ингибитор HDAC8, ингибитор ангиогенеза, ингибитор рецептора интерлейкина, ингибиторы бромо и экстратерминальных членов семейства белков (*например*, ингибиторы бромодомена или ингибиторы BET, такие как INCB54329 и INCB57643), ингибиторы c-MET (*например*, капматиниб); антитело к CD19 (*например*, тафаситамаб); ингибитор ALK2 (*например*, INCB00928); или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления соединение или соль, описанные в данном документе, вводят с ингибитором PI3K δ . В некоторых вариантах осуществления соединение или соль, описанные в данном документе, вводят с ингибитором JAK. В некоторых вариантах осуществления соединение или соль, описанные в данном

документе, вводят с ингибитором JAK1 или JAK2 (*например*, барицитинибом или руксолитинибом). В некоторых вариантах осуществления соединение или соль, описанные в данном документе, вводят с ингибитором JAK1. В некоторых вариантах осуществления соединения или соли, описанные в данном документе, вводят с ингибитором JAK1, который является селективным по сравнению с JAK2.

Примеры антител для использования в комбинированной терапии включают, но не ограничиваются ими, трастузумаб (*например*, анти-HER2), ранибизумаб (*например*, анти-VEGF-A), бевацизумаб (AVASTINTM, *например*, анти-VEGF), панитумумаб (*например*, анти-EGFR), цетуксимаб (*например*, анти-EGFR), ритуксан (*например*, анти-CD20) и антитела, направленные на с-MET.

Один или более из следующих агентов могут использоваться в комбинации с соединениями по настоящему изобретению и представлены в виде неограничивающего списка: цитостатический агент, цисплатин, доксорубин, таксотер, таксол, этопозид, иринотекан, камптозар, топотекан, паклитаксел, доцетаксел, эпотилоны, тамоксифен, 5-фторурацил, метотрексат, темозоломид, циклофосфамид, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, IRESSATM (гефитиниб), TARCEVATM (эрлотиниб), антитела к EGFR, интрон, ара-С, адриамицин, цитоксан, гемцитабин, урациловый иприт, хлорметин, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтиленмеламин, триэтилентифосфорамин, бусульфид, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин, флоксурин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабин фосфат, оксалиплатин, лейковирин, ЭЛОКСАТИНTM (оксалиплатин), пентостатин, винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, дактиномицин, даунорубин, доксорубин, эпирубин, идарубин, митрамицин, дезоксиформин, митомицин-С, L-аспарагиназа, тенипозид 17-альфа-этинилэстрадиол, диэтилстильбестрол, тестостерон, преднизон, флуоксиместерон, дромостанолон пропионат, тестолон, мегестолон, метилпреднизолон, метилтестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлоротрианизон, гидроксипрогестерон, аминоксифен, эстрамустин, медроксипрогестеронацетат, леупроид, флутамид, торемифен, гoserelin, карбоплатин, гидроксимочевина, амсакрин, прокарбазин, митотан, митоксантрон, левамизол, навельбен, анастрозол, летразол, капецитабин, релоксафин, дроломексафин, гексаметилмеламин, авастин, ГЕРЦЕПТИНTM (трастузумаб), БЕКСАРTM (тозитумомаб), ВЕЛКАДTM (бортезомиб), ЗЕВАЛИНTM (ибритумомаб тиуксетан), ТРИЗЕНОКСTM (триоксид мышьяка), КСЕЛОДАTM (капецитабин), винорелбин, порфирин, ЭРБИТУКСTM (цетуксимаб), тиотепа, альтретамин, мелфалан, трастузумаб, лерозол, фульвестрант, эксеметастан, ифосфамид, ритуксимаб, C225 (цетуксимаб), кампас (алемтузумаб), клофарабин, кладрибин, афидиколон, ритуксан, сунитиниб, дазатиниб, тезацитабин, Sml1, флударабин, пентостатин, триапин, дидокс, тримидокс, амидокс, 3-AP и MDL-101731.

Соединения по настоящему изобретению могут дополнительно использоваться в комбинации с другими способами лечения онкологических заболеваний, например химиотерапией, лучевой терапией, направленной на опухоль терапией, адъювантной

терапией, иммунотерапией или хирургическим вмешательством. Примеры иммунотерапии включают лечение цитокинами (*например*, интерферонами, GM-CSF, G-CSF, IL-2), иммунотерапию CRS-207, противораковую вакцину, моноклональное антитело, биспецифическое или мультиспецифическое антитело, конъюгат антитело-лекарственное средство, перенос адоптивных Т-клеток, агонистами рецептора Toll, агонистами RIG-I, онколитическую виротерапию и иммуномодулирующие малые молекулы, включая талидомид или ингибитор JAK1/2, ингибитор PI3Kδ и т.п. Соединения можно вводить в комбинации с одним или более противораковыми лекарственными средствами, такими как химиотерапевтическое средство. Примеры химиотерапевтических средств включают любое из: абареликс, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, альтретамин, анастрозол, триоксид мышьяка, аспарагиназу, азациитидин, бевацизумаб, бексаротен, барицитиниб, блеомицин, бортезомиб, бусульфан внутривенно, бусульфан перорально, калустерон, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, хлорафабин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, дальтепарин натрия, дазатиниб, даунорубицин, децитабин, денилейкин, денилейкин дифтитокс, дексразоксан, доцетаксел, доксорубицин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, эпирубицин, эрлотиниб, эстрамустин, этопозид фосфат, этопозид, экземестан, фентанилцитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, фторурацил, фулвестрант, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб озогамин, гозерелина ацетат, гистрелина ацетат, ибритумомаб тиуксетан, идарубицин, ифосфамид, иматиниб мезилат, интерферон альфа 2a, иринотекан, лапатиниб дитозилат, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролида ацетат, левамизол, ломустин, меклорэтамин, мегестрола ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, митомицин C, митотан, митоксантрон, нандролон фенпропионат, неларабин, нофетумомаб, оксалиплатин, паклитаксель, памидронат, панитумомаб, пегаспаргас, пегфилграстим, пеметрекседина натрия, пентостатин, пипоброман, пликамицин, прокарбазин, хинакрин, расбуриказу, ритуксимаб, руксолитиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сунитиниб малеат, тамоксифен, темозоломид, тенипозид, тестолактон, талидомид, тиогуанин, тиотэпа, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, урациловый иприт, валрубицин, винбластин, винкристин, винорелбин, вориностат и золедронат.

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

Примеры стероидов включают кортикостероиды, такие как дексаметазон или преднизон.

Примеры ингибиторов Bcr-Abl включают мезилат иматиниба (GLEEVACTM), нилотиниб, дазатиниб, босутиниб и понатиниб и фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов Bcr-Abl включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли родов и видов, раскрытых в патентах США №

5521184, WO 04/005281 и США Сер. No. 60/578491.

Примеры подходящих ингибиторов Flt-3 включают мидостаурин, лестуртиниб, линифаниб, сунитиниб, малеат, сорафениб, квизартиниб, креноланиб, пакритиниб, тандутиниб, PLX3397 и ASP2215 и их фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов Flt-3 включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в WO 03/037347, WO 03/099771 и WO 04/046120.

Примеры подходящих ингибиторов RAF включают дабрафениб, сорафениб и вемурафениб и их фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов RAF включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли раскрытые в WO 00/09495 и WO 05/028444.

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

Примеры подходящих ингибиторов CDK4/6 включают палбоциклиб, рибоциклиб, трилациклиб, лероциклиб и абемациклиб и их фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов CDK4/6 включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, раскрытые в WO 09/085185, WO 12/129344, WO 11/101409, WO 03/062236, WO 10/075074 и WO 12/061156.

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению можно использовать в комбинации с одним или более другими ингибиторами киназ, включая иматиниб, в частности, для лечения пациентов, резистентных к иматинибу или другим ингибиторам киназ.

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению можно использовать в комбинации с химиотерапевтическим средством при лечении онкологического заболевания, и они могут улучшить ответ на лечение по сравнению с ответом на один химиотерапевтический агент без усиления его токсических эффектов. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению можно использовать в комбинации с химиотерапевтическим средством, предусмотренным в настоящем документе. Например, дополнительные фармацевтические агенты, используемые при лечении множественной миеломы, могут включать, без ограничения, мелфалан, мелфалан плюс преднизон [MP], доксорубицин, дексаметазон и велкейд (бортезомиб). Другие дополнительные агенты, используемые при лечении множественной миеломы, включают ингибиторы киназ Bcr-Abl, Flt-3, RAF и FAK. В некоторых вариантах осуществления агент представляет собой алкилирующий агент, ингибитор протеасом, кортикостероид или иммуномодулирующее средство. Примеры алкилирующего агента включают циклофосфамид (CY), мелфалан (MEL) и бендамустин. В некоторых вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид представляет собой дексаметазон (DEX). В

некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующий агент представляет собой леналидомид (LEN) или помалидомид (POM). Аддитивные или синергические эффекты являются желательными результатами комбинирования ингибитора CDK2 по настоящему изобретению с дополнительным агентом.

Агенты можно комбинировать с настоящим соединением в единичной или непрерывной лекарственной форме, или агенты можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных дозированных форм.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с одним или более другими ингибиторами или одним или более терапевтическими средствами для лечения инфекций. Примеры инфекций включают вирусные инфекции, бактериальные инфекции, грибковые инфекции или паразитарные инфекции.

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

Соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединение, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или его соли могут быть объединены с другим иммуногенным агентом, таким как раковые клетки, очищенные опухолевые антигены (включая рекомбинантные белки, пептиды и молекулы углеводов), клетки и клетки, трансфицированные генами, кодирующими иммуностимулирующие цитокины. Неограничивающие примеры противоопухолевых вакцин, которые можно использовать, включают пептиды антигенов меланомы, такие как пептиды gp100, антигены MAGE, Trp-2, MART1 и/или тирозиназа, или опухолевые клетки, трансфицированные для экспрессии цитокина GM-CSF.

Соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединение, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или его соли можно применять в комбинации с протоколом вакцинации для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления опухолевые клетки трансдуцированы для экспрессии GM-CSF. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевые вакцины включают белки вирусов, вызывающих рак человека, таких как вирусы папилломы человека (HPV), вирусы гепатита (HBV и HCV) и вирус саркомы герпеса Капоши (KHSV). В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с опухолеспецифическим антигеном, таким как белки теплового шока, выделенные из самой опухолевой ткани. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединение, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или его соли можно комбинировать с иммунизацией дендритных клеток для активации сильных противоопухолевых ответов.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с биспецифическими макроциклическими пептидами, которые нацеливают эффекторные клетки, экспрессирующие Fe-альфа- или Fe-гамма-рецептор на опухолевые клетки.

Соединения по настоящему изобретению также можно комбинировать с макроциклическими пептидами, которые активируют иммунный ответ хозяина.

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

Соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединение, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или его соли можно использовать в комбинации с вакцинами для поднятия иммунного ответа на патогены, токсины и аутоантигены. Примеры патогенов, для которых этот терапевтический подход может быть особенно полезен, включают патогены, против которых в настоящее время нет эффективной вакцины, или патогены, для которых обычные вакцины менее чем полностью эффективны. К ним относятся, помимо прочего, ВИЧ, гепатит (А, В и С), грипп, герпес, лямблии, малярия, лейшмания, золотистый стафилококк, синегнойная палочка.

Вирусы, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению способами по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, вирус папилломы человека, вирусы гриппа, гепатита А, В, С или D, аденовирус, поксвирус, вирусы простого герпеса, цитомегаловирус человека, вирус тяжелого острого респираторного синдрома, вирус Эбола, вирус кори, вирус герпеса (*например*, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II и CMV, вирус Эпштейна-Барра), флавивирусы, эховирус, риновирус, вирус Коксаки, корновирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус эпидемического паротита, ротавирус, вирус кори, вирус краснухи, парвовирус, вирус осповакцины, вирус HTLV, вирус денге, вирус папилломы, вирус моллюска, полиовирус, вирус бешенства, вирус JC и вирус арбовирусного энцефалита.

Патогенные бактерии, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению способами по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, хламидии, риккетсиозные бактерии, микобактерии, стафилококки, стрептококки, пневмококки, менингококки и конококки, клебсиеллу, протей, серратию, псевдомонады, легионеллу, дифтерию, холеру, столбняк, ботулизм, сибирскую язву, чуму, лептоспироз и бактерии болезни Лайма.

Патогенные грибы, вызывающие инфекции, которые можно лечить способами по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis*, и т.п.), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger*, etc.), Genus *Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizopus*), *Sporotrich schenkii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* и *Histoplasma capsulatum*.

Патогенные паразиты, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению с помощью способов по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, *Entamoeba*

histolytica, Balantidium coli, Naegleria fowleri, Acanthamoeba sp., Giardia lamblia, Cryptosporidium sp., Pneumocystis carinii, Plasmodium vivax, Babesia microti, Trypanosoma brucei, Trypanosoma cruzi, Leishmania donovani, Toxoplasma gondi и Nippostrongylus brasiliensis.

Когда пациенту вводят более одного фармацевтического агента, их можно вводить одновременно, по отдельности, последовательно или в комбинации (*например*, для более чем двух агентов).

Способы безопасного и эффективного введения большинства этих химиотерапевтических агентов известны специалистам в данной области техники. Кроме того, их применение описано в стандартной литературе. Например, введение многих химиотерапевтических агентов описано в «Physicians' Desk Reference» (PDR, e.g., 1996 edition, Medical Economics Company, Montvale, NJ), описание которого включено в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки.

II. Терапия путем воздействия на иммунные контрольные точки

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек для лечения заболеваний, таких как рак или инфекции. Примеры ингибиторов иммунных контрольных точек включают ингибиторы против молекул иммунных контрольных точек, такие как CBL-B, CD20, CD28, CD40, CD70, CD122, CD96, CD73, CD47, CDK2, GITR, CSF1R, JAK, PI3K дельта, PI3K гамма, TAM, аргиназа, HPK1, CD137 (также известная как 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, TLR (TLR7/8), TIGIT, CD112R, VISTA, PD-1, PD-L1 и PD-L2. В некоторых вариантах осуществления молекула иммунной контрольной точки представляет собой стимулирующую молекулу контрольной точки, выбранную из CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR и CD137. В некоторых вариантах осуществления, молекула иммунной контрольной точки представляет собой ингибирующую молекулу контрольной точки, выбранную из A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT и VISTA. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в данном документе, можно использовать в комбинации с одним или более агентами, выбранными из ингибиторов KIR, ингибиторов TIGIT, ингибиторов LAIR1, ингибиторов CD160, ингибиторов 2B4 и ингибиторов TGFR бета.

В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в данном документе, можно использовать в комбинации с одним или более агонистами молекул иммунных контрольных точек, например, OX40, CD27, GITR и CD137 (также известная как 4-1BB).

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

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1 или PD-L1, например,

моноклональное антитело к PD-1 или к PD-L1. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 или к PD-L1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб, тислелизумаб, спартализумаб (PDR001), цетрелимаб (JNJ-63723283), торипалимаб (JS001), камрелизумаб (SHR-1210), синтилимаб (IBI308), AB122 (GLS-010), AMP-224, AMP-514/MEDI-0680, BMS936559, JTX-4014, BGB-108, SHR-1210, MEDI4736, FAZ053, BCD-100, KN035, CS1001, BAT1306, LZM009, AK105, HLX10, SHR-1316, CBT-502 (TQB2450), A167 (KL-A167), STI-A101 (ZKAB001), CK-301, BGB-A333, MSB-2311, HLX20, TSR-042 или LY3300054. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 или PD-L1 представляет собой ингибитор, раскрытый в патентах США № 7,488,802, 7,943,743, 8,008,449, 8,168 757, 8 217, 149, WO 03042402, WO 2008156712, WO 2010089411, WO 2010036959, WO 2011066342, WO 2011159877, WO 2011082400, или WO 2011161699, которые включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело к PD-1, например, моноклональное антитело к PD-1. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, спартализумаб, камрелизумаб, цетрелимаб, торипалимаб, синтилимаб, AB122, AMP-224, JTX-4014, BGB-108, BCD-100, BAT1306, LZM009, AK105, HLX10 или TSR-042. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, спартализумаб, камрелизумаб, цетрелимаб, торипалимаб или синтилимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой цемиплимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой спартализумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой камрелизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой цетрелимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой торипалимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой синтилимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой AB122. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой AMP-224. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой JTX-4014. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой BGB-108. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой BCD-100. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой BAT1306. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой LZM009. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой AK105. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой HLX10. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой TSR-042. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В некоторых

вариантах осуществления, антитело к PD-1 представляет собой MGA012. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD1 представляет собой SHR-1210. Другое противораковое средство(а) включают терапевтические антитела, такие как 4-1BB (*например*, урелумаб, утомилумаб). В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1, например, моноклональное антитело к PD-L1. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-L1 представляет собой атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, тислелизумаб, BMS-935559, MEDI4736, атезолизумаб (MPDL3280A; также известное как RG7446), авелумаб (MSB0010718C), FAZ053, KN035, CS1001, SHR-1316, CBT-502, A167, STI-A101, CK-301, BGB-A333, MSB-2311, HLX20 или LY3300054. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-L1 представляет собой атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб или тислелизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой авелумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой дурвалумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой тислелизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой BMS-935559. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой MEDI4736. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой FAZ053. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой KN035. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой CS1001. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой SHR-1316. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой CBT-502. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой A167. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой STI-A101. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой CK-301. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой BGB-A333. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой MSB-2311. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой HLX20. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой LY3300054.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой маленькую молекулу, которая связывается с PD-L1, или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой маленькую молекулу, которая связывается и интернализует PD-L1 или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой соединение, выбранное из соединений, указанных в US 2018/0179201, US 2018/0179197, US 2018/0179179, US 2018/0179202, US 2018/0177784, US 2018/0177870, US Ser. No. 16/369654 (подана 29 марта 2019 г.) и US Ser. No. 62/688164, или его фармацевтически приемлемую соль, каждый из которых включен в

настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор KIR, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и TGFR бета.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор представляет собой MCLA-145.

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

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор LAG3, например, антитело к LAG3. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAG3 представляет собой BMS-986016, LAG525, INCAGN2385 или эфтилагимод альфа (IMP321).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD73. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD73 представляет собой олеклумаб.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TIGIT. В некоторых вариантах осуществления ингибитор TIGIT представляет собой OMP-31M32.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор VISTA. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор VISTA представляет собой JNJ-61610588 или CA-170.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор B7-H3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор B7-H3 представляет собой эноблитузумаб MGD009 или 8H9.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор KIR. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор KIR представляет собой лирилумаб или IPH4102.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор A2aR. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор A2aR представляет собой CPI-444.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TGF-бета. В некоторых вариантах осуществления ингибитор TGF-бета представляет собой трабедерсен, галузертиниб или M7824.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PI3K-гамма. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PI3K-гамма представляет собой IPI-549.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD47. В некоторых вариантах

осуществления ингибитор CD47 представляет собой Hu5F9-G4 или TTI-621.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD73. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD73 представляет собой MEDI9447.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD70. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD70 представляет собой кузатузумаб или BMS-936561.

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

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD20, например, антитело к CD20. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD20 представляет собой обинутузумаб или ритуксимаб.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист OX40, CD27, CD28, GITR, ICOS, CD40, TLR7/8 и CD137 (также известный как 4-1BB).

В некоторых вариантах осуществления агонист CD137 представляет собой урелумаб. В некоторых вариантах осуществления агонист CD137 представляет собой утомилумаб.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор GITR. В некоторых вариантах осуществления агонист GITR представляет собой TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323, MEDI1873 или MEDI6469. В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист OX40, например, антитело-агонист OX40 или слитый белок OX40L. В некоторых вариантах осуществления антитело к OX40 представляет собой INCAGN01949, MEDI0562 (таволимаб), MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998, BMS-986178 или 9B12. В некоторых вариантах осуществления слитый белок OX40L представляет собой MEDI6383.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист CD40. В некоторых вариантах осуществления, агонист CD40 представляет собой CP-870893, ADC-1013, CDX-1140, SEA-CD40, RO7009789, JNJ-64457107, APX-005M или Chi Lob 7/4.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист ICOS. В некоторых вариантах осуществления агонист ICOS представляет собой GSK-3359609, JTX-2011 или MEDI-570.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист CD28. В некоторых вариантах осуществления агонист CD28 представляет собой терализумаб.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист CD27. В некоторых вариантах осуществления агонист CD27 представляет собой варлилумаб.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист TLR7/8. В некоторых вариантах осуществления, агонист TLR7/8 представляет собой MEDI9197.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с биспецифическими антителами. В некоторых вариантах осуществления один из доменов биспецифического антитела нацелен на рецептор PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 или TGF β . В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело связывается с PD-1 и PD-L1. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело, которое связывается с PD-1 и PD-L1, представляет собой MCLA-136. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело связывается с PD-L1 и CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело, которое связывается с PD-L1 и CTLA-4, представляет собой AK104.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно использовать в сочетании с одним или несколькими ингибиторами метаболических ферментов. В некоторых вариантах осуществления ингибитор метаболического фермента представляет собой ингибитор IDO1, TDO или аргиназы. Примеры ингибиторов IDO1 включают эпакадостат, NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 и LY338196.

Как указано далее, дополнительные соединения, ингибиторы, агенты и т.д. могут быть объединены с настоящим соединением в виде однократной или непрерывной лекарственной формы, или их можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных лекарственных форм.

Фармацевтические составы и лекарственные формы

Когда соединения по данному изобретению используются как фармацевтические препараты, их можно вводить в форме фармацевтических композиций. Эти композиции можно получать при помощи способов, хорошо известных в области фармацевтики, и можно вводить различными способами в зависимости от того, желательно местное или системное лечение, и от области, подлежащей лечению. Введение может быть местным (включая трансдермальное, эпидермальное, офтальмологическое и через слизистые оболочки, включая интраназальное, вагинальное и ректальное введение), легочным (*например*, путем ингаляции или вдувания порошков или аэрозолей, в том числе с помощью небулайзера; интратрахеально или интраназально), пероральным или парентеральным. Парентеральное введение включает внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутрибрюшинное внутримышечное введение или инъекцию или инфузию; или внутрочерепное, *например*, например интратекальное или интравентрикулярное введение. Парентеральное введение может осуществляться в виде единичной болюсной

дозы или, например, непрерывно с помощью перфузионного насоса. Фармацевтические композиции и составы для местного применения могут включать в себя трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, крема, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Необходимыми или желательными могут быть традиционные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и тому подобное.

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

При приготовлении состава активное соединение можно размалывать для получения частиц соответствующего размера перед объединением с другими ингредиентами. Если активное соединение практически нерастворимо, его можно размалывать до получения частиц, размером менее 200 меш. Если активное соединение по существу растворимо в воде, размер частиц можно регулировать размалыванием, чтобы обеспечить по существу однородное распределение в составе, например, около 40 меш.

Соединения по настоящему изобретению можно размалывать, используя известные способы помола, такие как мокрый помол, для получения частиц с размером, подходящим для формирования таблеток и составов другого типа. Тонкоизмельченные (нанодисперсные) препараты соединений по данному изобретению можно получать с использованием способов, известных в данной области техники, например, см., международную заявку WO 2002/000196.

Некоторые примеры подходящих вспомогательных веществ включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно содержать: смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгирующие и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоат; подсластители; и

ароматизаторы. Композиции по настоящему изобретению могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с использованием способов, известных в данной области техники.

Композиции могут быть составлены в виде единичной лекарственной формы, причем каждая доза содержит от около 5 до около 1000 мг (1 г), или более, например, от около 100 до около 500 мг активного ингредиента. Термин «единичные лекарственные формы» относится к физически дискретным единичным объектам, пригодным в качестве разовых дозировок для людей и других млекопитающих, причем каждый единичный объект содержит заранее заданное количество активного вещества, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим наполнителем.

В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению содержат от около 5 до около 50 мг активного ингредиента. Специалист в данной области техники поймет, что речь идет о композициях, содержащих от около 5 до около 10, от около 10 до около 15, от около 15 до около 20, от около 20 до около 25, от около 25 до около 30, от около 30 до около 35, от около 35 до около 40, от около 40 до около 45 или от около 45 до около 50 мг активного ингредиента.

В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению содержат от около 50 до около 500 мг активного ингредиента. Специалист в данной области техники поймет, что речь идет о композициях, содержащих от около 50 до около 100, от около 100 до около 150, от около 150 до около 200, от около 200 до около 250, от около 250 до около 300, от около 350 до около 400 или от около 450 до около 500 мг активного ингредиента.

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

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

Активное соединение может быть эффективно в широком интервале дозировок, и его, как правило, вводят в фармацевтически эффективном количестве. Однако следует понимать, что фактически вводимое количество соединения обычно определяется врачом в зависимости от соответствующих обстоятельств, включая состояние, подлежащее лечению, выбранный путь введения, фактически вводимое соединение, возраст, вес и реакцию отдельного пациента, тяжесть симптомов пациента и тому подобное.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, главный активный

компонент смешивают с фармацевтическим вспомогательным веществом с образованием твердой предварительной композиции, содержащей гомогенную смесь соединения по настоящему изобретению. Когда указывают, что эти предварительные композиции гомогенные, понимают, что активный ингредиент, как правило, диспергирован равномерно по всей композиции, так что композицию легко можно разделить на равно эффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, драже и капсулы. Этот твердый предварительный состав затем разделяют на единичные лекарственные формы, описанного выше типа, содержащие от, например, около 0,1 до около 1000 мг активного ингредиента по настоящему изобретению.

Таблетки или драже по настоящему изобретению могут быть покрыты или иным образом составлены для получения лекарственной формы, обладающей преимуществом пролонгированного действия. Например, таблетка или драже может состоять из внутреннего дозированного компонента и внешнего дозированного компонента, причем последний может быть в виде оболочки поверх первого. Два компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который служит для предотвращения распада в желудке и позволяет внутреннему компоненту пройти неповрежденным в двенадцатиперстную кишку или высвободиться с задержкой. Для таких кишечнорастворимых слоев или покрытий можно использовать различные материалы, такие материалы содержат ряд полимерных кислот и смеси полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

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

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают в себя растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, описанные *выше*. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят пероральным или назальным дыхательным путем для местного или системного воздействия. Композиции можно распылять с использованием инертных газов. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из устройства для распыления, или устройство для распыления можно присоединить к маске для лица, кислородной палатке или дыхательному аппарату с прерывистым положительным давлением. Растворы, суспензии или порошковые композиции можно вводить перорально или назально с помощью устройств, которые доставляют состав соответствующим образом.

Составы для местного применения могут содержать один или более традиционных носителей. В некоторых вариантах осуществления мази могут содержать воду и один или

более гидрофобных носителей, выбранных из, например, жидкого парафина, алкилового эфира полиоксиэтилена, пропиленгликоля, белого вазелина и т.п. Композиции-носители кремов могут быть на основе воды в комбинации с глицерином и одним или более другими компонентами, *например*, глицеринмоностеаратом, PEG-глицеринмоностеаратом и цетилстеариловым спиртом. Гели можно приготовить, используя изопропиловый спирт и воду предпочтительно в сочетании с другими компонентами, например глицерином, гидроксипропилцеллюлозой и т.п. В некоторых вариантах осуществления составы для местного применения содержат по меньшей мере около 0,1, по меньшей мере около 0,25, по меньшей мере около 0,5, по меньшей мере около 1, по меньшей мере около 2 или по меньшей мере около 5% масс. соединения по настоящему изобретению. Составы для местного применения могут быть упакованы в тубы, например, по 100 г, к которым необязательно прилагаются инструкции по лечению выбранного симптома, *например*, псориаза или другого заболевания кожи.

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

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

Терапевтическая доза соединения по настоящему изобретению может варьироваться в соответствии с, например, конкретным применением, для которого осуществляется лечение, способом введения соединения, состоянием здоровья и патологическим состоянием пациента и заключением лечащего врача. Доля или концентрация соединения по настоящему изобретению в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая дозировку, химические характеристики (например, гидрофобность) и способ введения. Например, соединения по настоящему изобретению могут находиться в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от около 0,1 до около 10% масс./об. соединения, для

парентерального введения. Некоторые типичные дозы находятся в диапазонах от около 1 мкг/кг до около 1 г/кг массы тела в сутки. В некоторых вариантах осуществления доза находится в диапазоне от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела в сутки. Дозировка, вероятно, будет зависеть от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или нарушения, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав вспомогательного вещества и способ его введения. Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых доза-ответ, полученных из *in vitro* тест-систем или на моделях животных.

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

Меченые соединения и способы анализа

Другой аспект настоящего изобретения относится к меченым соединениям по данному изобретению (радиоактивно меченым, флуоресцентно меченым и т. д.), которые были бы полезны не только в способах визуализации, но также в анализах, как *in vitro*, так и *in vivo*, для локализации и количественного определения CDK2 в образцах тканей, включая человеческие, и для идентификации активаторов CDK2 путем ингибирования связывания меченого соединения. Замещение одного или более атомов соединений по настоящему изобретению также может быть полезно при создании дифференцированного ADME (адсорбция, распределение, метаболизм и экскреция). Соответственно, настоящее изобретение включает анализы CDK2, которые содержат такие меченые или замещенные соединения.

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

Один или более составляющих атомов представленных в данном документе соединений могут быть заменены или замещены изотопами атомов в природном или

неприродном количестве. В некоторых вариантах осуществления соединение включает по меньшей мере один атом дейтерия. Например, один или более атомов водорода в представленном в данном документе соединении могут быть заменены или замещены дейтерием (*например*, один или более атомов водорода C_{1-6} алкильной группы могут быть заменены атомами дейтерия, например $-CD_3$, полученной при замещении $-CH_3$). В некоторых вариантах осуществления соединение включает два или более атома дейтерия. В некоторых вариантах осуществления, соединение включает 1-2, 1-3, 1-4, 1-5 или 1-6 атомов дейтерия. В некоторых вариантах осуществления, все атомы водорода в соединении могут быть заменены или замещены атомами дейтерия.

В некоторых вариантах осуществления 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов водорода, присоединенных к атомам углерода алкильного, алкенильного, алкинильного, арильного, фенильного, циклоалкильного, гетероциклоалкильного или гетероарильного заместителей или связывающих групп $-C_{1-4}$ алкил-, алкилен, алкенилен как описано в данном документе, необязательно заменены атомами дейтерия.

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

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

Радионуклид, который включается в данные радиоактивно меченые соединения, будет зависеть от конкретного применения этого радиоактивно меченого соединения. Например, для *in vitro* мечения CDK2 и конкурентного анализа подходящими могут быть соединения, содержащие ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , или ^{35}S . Для целей радиовизуализации подходящими могут быть ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br или ^{77}Br .

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

Настоящее изобретение может дополнительно включать синтетические способы введения радиоизотопов в соединения по настоящему изобретению. Синтетические

способы включения радиоизотопов в органические соединения хорошо известны в данной области техники, и обычный специалист в данной области техники легко распознает способы, применимые для соединений по настоящему изобретению.

Меченое соединение по настоящему изобретению может применяться в скрининговом анализе для идентификации/оценки соединений. Например, недавно синтезированное или идентифицированное соединение (*т. е.*, тестируемое соединение), которое является меченым, можно оценить на предмет его способности связывать и активировать CDK2, путем контроля изменения его концентрации при контакте с CDK2 посредством отслеживания мечения. Например, тестируемое соединение (меченое) может быть оценено на предмет его способности снижать связывание другого соединения, которое, как известно, ингибирует CDK2 (*т. е.* стандартного соединения). Соответственно, способность тестируемого соединения конкурировать со стандартным соединением за связывание CDK2 напрямую коррелирует с его аффинностью связывания. И наоборот, в некоторых других скрининговых исследованиях мечено стандартное соединение, а исследуемое соединение не мечено. Соответственно, за концентрацией меченого стандартного соединения наблюдают с целью оценки конкуритрования между стандартным соединением и исследуемым соединением и, таким образом, определить относительную связывающую способность исследуемого соединения.

Наборы

Настоящее изобретение также включает фармацевтические наборы, пригодные, например, для лечения или профилактики связанных с CDK2 заболеваний или нарушений (таких как, *например*, рак, воспалительное заболевание, сердечно-сосудистое заболевание или нейродегенеративное заболевание), которые включают один или более контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, включающую терапевтически эффективное количество соединения по данному изобретению. Такие наборы могут дополнительно содержать, если это желательно, один или более разнообразных компонентов традиционно принятых фармацевтических наборов, таких как, например, контейнеры с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и т. д., что будет легко понятно специалистам в данной области техники. Инструкции, либо в виде вкладышей, либо в виде ярлыков с указанием количества вводимых компонентов, руководств по введению и/или руководств по смешиванию компонентов, также могут быть включены в набор.

Биомаркеры и фармакодинамические маркеры

В описании представлены прогностические маркеры (например, биомаркеры и фармакодинамические маркеры, например, число копий гена, последовательность гена, уровни экспрессии или уровни фосфорилирования) для идентификации обследуемых субъектов-людей, имеющих, подозреваемых в наличии или подверженных риску развития заболевания или нарушения, связанного с CDK2, для которых введение ингибитора CDK2 («ингибитор CDK2», как используется в данном документе, относится к соединению по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли), вероятно, будет

эффективным. В описании также представлены фармакодинамические маркеры (например, уровни фосфорилирования) для идентификации субъектов-людей, имеющих, подозреваемых в наличии или подверженных риску развития заболевания или нарушения, связанного с CDK2, которые реагируют на ингибитор CDK2. Использование CCNE1, p16 и Rb S780 дополнительно описано в WO 2020/168178 (и в U.S. Appln. № 16/791,561), фигуры и раскрытие которого полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

Способы основаны по меньшей мере частично на открытии того, что функциональный статус ингибитора циклинзависимой киназы 2A («CDKN2A»; также обозначаемый как «p16») является биомаркером для прогнозирования чувствительности к терапии, нацеленной на CDK2, в G1/S-специфичных циклин-E1- («CCNE1-») амплифицированных клетках, подходящих для применения при стратификации пациента. Кроме того, настоящее изобретение основано по меньшей мере частично на открытии того, что в CCNE1-амплифицированных клеточных линиях, уровень фосфорилирования белка, ассоциированного с ретинобластомой человека («Rb»), по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3, представляет собой фармакодинамический маркер активности CDK2 и подходит для использования при измерении ферментативной активности CDK2 в клеточном анализе или в доклинических и клинических применениях, таких как, например, мониторинг развития или реакции на лечение ингибитором CDK2.

CCNE1 и p16

CCNE1 и p16 были идентифицированы в примерах как гены, в комбинации, полезной для прогнозирования ответа (например, улучшения течения заболевания, о чем свидетельствует ремиссия/разрешение заболевания) субъекта, страдающего заболеванием или нарушением, связанным с CDK2, на лечение ингибитором CDK2.

p16 (также известный как ингибитор циклинзависимой киназы 2A, ингибитор циклинзависимой киназы 4 A, супрессор множественных опухолей 1 и p16-INK4a) действует как негативный регулятор пролиферации нормальных клеток, взаимодействуя с CDK4 и CDK6. p16 кодируется *геном ингибитора циклинзависимой киназы 2A* («CDKN2A») (номер доступа в GenBank NM_000077). Цитогенное расположение гена CDKN2A - 9p21.3, которое представляет собой короткое (p) плечо хромосомы 9 в положении 21.3. Молекулярное расположение *гена CDKN2A* составляет пары оснований от 21,967,752 до 21,995,043 на хромосоме 9 (Homo sapiens Annotation Release 109, GRCh38.p12). Считается, что генетические и эпигенетические аномалии в гене, кодирующем p16, приводят к предотвращению старения и образования рака (Okamoto et al., 1994, PNAS 91(23):11045-9). Неограничивающие примеры генетических аномалий в гене, кодирующем p16, описаны в таблице A ниже. Аминокислотная последовательность p16 человека представлена ниже (номер доступа в GenBank NP_000068 /номер доступа UniProtKB P42771):

1 MEPAAGSSME PSADWLATAA ARGRVEEVRA LLEAGALPNA PNSYGRRIQ

VMMMG SARVA

61 ELLLLHGAEP NCADPATLTR PVHDAAREGF LDTLVVLHRA
GARLDVRDAW GRLPVDLAEE

121 LGHRDVARYL RAAAGGTRGS NHARIDAAEG PSDIPD (**SEQ ID NO:1**).

CCNE1 представляет собой фактор клеточного цикла, необходимый для контроля клеточного цикла при переходе G1/S (Ohtsubo et al., 1995, Mol. Cell. Biol. 15:2612-2624). CCNE1 действует как регуляторная субъединица CDK2, взаимодействуя с CDK2 с образованием холоферментного комплекса серин/треонинкиназа. Субъединица CCNE1 этого холоферментного комплекса обеспечивает субстратную специфичность комплекса (Honda et al., 2005, EMBO 24:452-463). CCNE1 кодируется геном *циклина E1* («CCNE1») (номер доступа в GenBank NM_001238). Аминокислотная последовательность CCNE1 человека представлена ниже (номер доступа в GenBank NP_001229/номер доступа UniProtKB P24864):

1 mprerrerd kerdtmkedg gaefsarsrk rkanvtvflq dpdeemakid rtardqcgsg
61 pwdnnnavcad pcsliptpd edddrvypns tckpriiaps rgsplpvlsw anreevwkim
121 lnkektylrd qhfleqhp ll qpkmrailld wlmevcevyk lhretfy laq dffdrymatq
181 envvktllql igisslfiaa kleeiypplk hqfayvtdga csgdeiltme lmimkalkwr
241 lsplti vswl nvymqvayln dlhevllpqy pqqifiqiae lldlcldvd clefpygila
301 asalyhfsss elmqkvsgyq wcdiencvkw mypfamvire tgssklkhfr gvadedahni
361 qthrdsl dll dkarakkaml seqnrasplp sglltpqsg kkqssgpema (**SEQ ID NO:2**).

Примеры демонстрируют, что нокдаун CDK2 ингибирует пролиферацию CCNE1-амплифицированных линий клеток, но не CCNE1-неамплифицированных линий клеток. Напротив, примеры показывают, что ингибирование CDK4/6 ингибирует пролиферацию CCNE1-неамплифицированных линий клеток, но не CCNE1-амплифицированных линий клеток. Примеры дополнительно демонстрируют, что присутствие нормального (например, не мутантного или не удаленного) гена p16 необходимо для наблюдаемого ингибирования пролиферации клеток в CCNE1-амплифицированных клетках, обработанных ингибитором CDK2. Соответственно, CCNE1 и p16 вместе представляют собой комбинированный биомаркер: клетки, которые реагируют на лечение ингибитором CDK2, демонстрируют амплификацию гена CCNE1 и/или уровень экспрессии CCNE1, который выше контрольного уровня экспрессии CCNE1, и имеют нуклеотидную последовательность (например, ген или мРНК), которая кодирует белок p16 (например, белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1) и/или в которой присутствует белок p16, в то время как контрольные клетки, которые не отвечают на лечение ингибитором CDK2 не имеют амплификации гена CCNE1 и/или уровня экспрессии CCNE1, который выше контрольного уровня экспрессии CCNE1, и имеют тенденцию к наличию мутированного или удаленного гена, который кодирует белок p16 и/или отсутствию экспрессии белка p16.

Таким образом, в данном изобретении предложен способ лечения субъекта-человека, имеющего, подозреваемого в наличии или подверженного риску развития

заболевания или нарушения, связанного с CDK2, включающий введение субъекту-человеку ингибитора CDK2, при этом субъект-человек ранее был определен как: (i) (a) имеющий нуклеотидную последовательность, кодирующую белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, (b) ген CDKN2A, в котором отсутствует одна или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот, и/или (c) экспрессирующий белок p16, и (ii) (a) имеющий амплификацию гена CCNE1 и/или (b) имеющий уровень экспрессии CCNE1 в биологическом образце, полученном от субъекта-человека, который выше контрольного уровня экспрессии CCNE1. В некоторых вариантах осуществления способы прогнозирования, описанные в данном документе, позволяют прогнозировать, что субъект будет отвечать на лечение ингибитором CDK2 с точностью по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100%. Например, в некоторых вариантах осуществления, если описанные в данном документе способы прогнозирования применяются к 10 субъектам, имеющим, подозреваемым или подверженным риску развития заболевания или нарушения, связанного с CDK2, и прогнозируется, что 8 из этих 10 субъектов реагируют на лечение ингибитором CDK2 на основе способа прогнозирования, описанного в данном документе, и 7 из этих 8 субъектов действительно реагируют на лечение ингибитором CDK2, тогда способ прогнозирования имеет точность 87,5% (7 разделенное на 8). Считается, что субъект реагирует на лечение ингибитором CDK2, если субъект показывает какое-либо улучшение выраженности заболевания, о чем свидетельствует, например, уменьшение или облегчение симптомов, ремиссия/разрешение заболевания и т.д.

В некоторых вариантах осуществления субъект имеет заболевание или нарушение, связанное с CDK2. В некоторых вариантах осуществления субъект-человек был ранее определен как: (i) (a) имеющий нуклеотидную последовательность, кодирующую белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и/или (b) ген CDKN2A, лишенный одной или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот и (ii) имеющий амплификацию гена CCNE1 в биологическом образце, полученном от субъекта-человека. В некоторых вариантах осуществления ген CDKN2A кодирует белок, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1. В конкретных вариантах осуществления, ген CDKN2A кодирует белок, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1.

В конкретных вариантах осуществления одна или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот в гене CDKN2A описаны в таблице А. В конкретных вариантах осуществления, одна или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот в гене CDKN2A соответствуют описанию в Yarbrough et al., *Journal of the National Cancer Institute*, 91(18):1569-1574, 1999; Liggett and Sidransky, *Biology of Neoplasia*, *Journal of Oncology*, 16(3):1197-1206, 1998, и Cairns et al., *Nature Genetics*, 11:210-212, 1995, каждая из которых включена в настоящее описание в качестве ссылки во всей своей полноте.

Таблица А. Замены, делеции и модификации гена CDKN2A

Описание	Ссылка(и)
Переход С в Т, преобразующий кодон 232 гена CDKN2A из кодона аргинина в стоп-кодон	Номер доступа в RefSNP rs121913388; Kamb et al., Science 264: 436-440, 1994
Делеция зародышевой линии из 19 пар оснований в нуклеотиде 225, вызывающая сдвиг рамки считывания, который, по прогнозам, приведет к сильному усечению белка p16	Номер доступа в RefSNP rs587776716; Gruis et al., Nature Genet. 10: 351-353, 1995
Делеция 6 пар нуклеотидов в нуклеотидах 363-368 гена CDKN2A	Номер доступа в ClinVar RCV000010017.2; Liu et al., Oncogene 11: 405-412, 1995
Мутация в хромосоме 9:21971058 предсказывает замену глицина, соответствующего положению 101 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO:1, на триптофан	Номер доступа в RefSNP rs104894094; Ciotti et al., Am. J. Hum. Genet. 67: 311-319, 2000
Мутация зародышевой линии, представляющая собой дупликацию 3 пар оснований в рамке считывания на нуклеотиде 332 в экзоне 2 гена CDKN2A	Номер доступа в ClinVar RCV000010020.3; Borg et al., Cancer Res. 56: 2497-2500, 1996
Мутация, прогнозируемая для замены метионина, соответствующего положению 53 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO:1, на изолейцин	Номер доступа в RefSNP rs104894095; Harland et al., Hum. Molec. Genet. 6: 2061-2067, 1997
Предполагается, что мутация приведет к замене аргинина, соответствующего положению 24 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO:1, на пролин	Номер доступа в RefSNP rs104894097; Monzon et al., New Eng. J. Med. 338: 879-887, 1998
Повтор из 24 пар оснований вставлен в хромосому 9 между 21974795 и 21974796 (прямая цепь)	Номер доступа в RefSNP rs587780668; Pollock et al., Hum. Mutat. 11: 424-431, 1998)
Трансверсия из G в T по нуклеотиду -34 гена CDKN2A	Номер доступа в ClinVar RCV000010024.5; Liu et al., Nature Genet. 21: 128-132, 1999

Описание	Ссылка(и)
Делеция p14(ARF)-специфического экзона 1-бета CDKN2A	Номер доступа в ClinVar RCV000010026.2; Randerson-Moor et al., Hum. Molec. Genet. 10: 55-62, 2001
Предполагается, что мутация приведет к замене валина, соответствующего положению 126 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO:1, на изолейцин	Номер доступа в RefSNP rs104894098; Goldstein et al., Brit. J. Cancer 85: 527-530, 2001
Переход (IVS2-105 A-G) в интроне 2 гена CDKN2A, создающий ложный донорский сайт сплайсинга GT 105 оснований 5-прайм экзона 3, что приводит к абберрантному сплайсингу мРНК	Номер доступа в ClinVar RCV000010028.3; Harland et al., Hum. Molec. Genet. 10: 2679-2686, 2001
Предполагается, что мутация приведет к замене глицина, соответствующего положению 122 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO: 1, на аргинин	Номер доступа в RefSNP rs113798404; Hewitt et al., Hum. Molec. Genet. 11: 1273-1279, 2002
Ожидается, что мутация приведет к замене валина, соответствующего положению 59 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO: 1, на аргинин.	Номер доступа в RefSNP rs113798404; Yakobson et al., Melanoma Res. 11: 569-570, 2001
Тандемная трансверсия зародышевой линии 339G-C и переход 340C-T в гене CDKN2A, приводящий к замене пролина, соответствующего положению 114 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO: 1, на серин	Номера доступа в RefSNP rs113798404 и rs104894104; Kannengiesser et al., Genes Chromosomes Cancer 46: 751-760, 2007
Предполагается, что мутация приведет к замене серина, соответствующего положению 56 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO: 1, на изолейцин	Номер доступа в RefSNP rs104894109; Kannengiesser et al., Genes Chromosomes Cancer 46: 751-760, 2007
Предполагается, что мутация приведет к замене глицина, соответствующего положению 89 аминокислотной последовательности в SEQ ID	Номер доступа в RefSNP rs137854599; Goldstein et al., J. Med. Genet. 45: 284-289, 2008

Описание	Ссылка(и)
NO:1, на аспарагиновую кислоту	
Гетерозиготный переход от А к G в экзоне 1В гена CDKN2A, влияющий на сплайсинг изоформы p14(ARF)	Номер доступа в ClinVar RCV000022943.3; Binni et al., Clin. Genet. 77: 581-586, 2010
Гетерозиготная дупликация 5 п.н. (19_23dup) в гене CDKN2A, приводящая к сдвигу рамки считывания и преждевременному завершению	Номер доступа в ClinVar RCV000030680.6; Harinck, F., Kluijt et al., J. Med. Genet. 49: 362-365, 2012
Предполагается, что мутация приведет к замене аспарагиновой кислоты, соответствующей положению 84 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO:1, на валин	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
Предполагается, что мутация приведет к замене аспарагиновой кислоты, соответствующей положению 84 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO: 1, на глицин	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
Предполагается, что мутация приведет к замене аргинина, соответствующего положению 87 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO: 1, на пролин	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
Предполагается, что мутация приведет к замене пролина, соответствующего положению 48 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO: 1, на лейцин	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
Предполагается, что мутация приведет к замене аспарагиновой кислоты, соответствующей положению 74 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO:1, на аспарагин	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
Предполагается, что мутация приведет к замене аргинина, соответствующего положению 87 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO:1, на лейцин	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
Предполагается, что мутация приведет к замене	Yarbrough et al., Journal of the National

Описание	Ссылка(и)
аспарагина, соответствующего положению 71 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO: 1, на серин	Cancer Institute, 91(18):1569-1574
Предполагается, что мутация приведет к замене аргинина, соответствующего положению 80 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO:1, на лейцин	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
Предполагается, что мутация приведет к замене гистидина, соответствующего положению 83 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO:1, на тирозин	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574

В изобретении также представлен способ лечения субъекта-человека, страдающего, подозреваемого в наличии или подверженного риску развития заболевания или нарушения, связанного с CDK2, включающий: (i) идентификацию в биологическом образце, полученном от субъекта-человека: (a) нуклеотидной последовательности, кодирующей белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, (b) гена CDKN2A, в котором отсутствует одна или более инактивирующих замен нуклеиновых кислот, и/или (c) присутствия белка p16; (ii) идентификацию в биологическом образце, полученном от субъекта-человека: (a) амплификации гена CCNE1 и/или (b) уровня экспрессии CCNE1 выше контрольного уровня экспрессии CCNE1; и (iii) введение субъекту-человеку ингибитора CDK2. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет заболевание или нарушение, связанное с CDK2. В некоторых вариантах осуществления у субъекта подозревают наличие или риск развития заболевания или нарушения, связанного с CDK2. В некоторых вариантах осуществления способ включает: (i) идентификацию в биологическом образце, полученном от субъекта-человека: (a) нуклеотидной последовательности, кодирующей белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, (b) гена CDKN2A, в котором отсутствует одна или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот, и/или (c) присутствия белка p16; (ii) идентификацию в биологическом образце, полученном от субъекта-человека: (a) амплификации гена CCNE1; и (iii) введение субъекту-человеку ингибитора CDK2.

В описании также представлен способ прогнозирования реакции субъекта-человека, имеющего, подозреваемого в наличии или подверженного риску развития заболевания или нарушения, связанного с CDK2, на ингибитор CDK2, включающий: (i) определение по биологическому образцу, полученному от субъекта-человека: (a) нуклеотидной последовательности гена CDKN2A, (b) присутствия гена CDKN2A, в котором отсутствует одна или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых

кислот, и/или (с) присутствия белка p16; и (ii) определение по биологическому образцу, полученному от субъекта-человека: (а) числа копий гена CCNE1 и/или (б) уровня экспрессии CCNE1, причем (1) (а) наличия гена CDKN2A, кодирующего белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, (б) наличия гена CDKN2A, в котором отсутствует одна или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот, и/или (с) присутствие белка p16, и (2) (а) амплификация гена CCNE1 и/или (б) уровень экспрессии CCNE1, который выше, чем контрольный уровень экспрессии CCNE1, позволяет прогнозировать, что субъект-человек будет реагировать на ингибитор CDK2. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет заболевание или нарушение, связанное с CDK2. В некоторых вариантах осуществления у субъекта подозревают наличие или риск развития заболевания или нарушения, связанного с CDK2. В некоторых вариантах осуществления способ включает: (i) определение по биологическому образцу, полученному от субъекта-человека: (а) нуклеотидной последовательности гена CDKN2A и/или (б) присутствия гена CDKN2A, не содержащего одной или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот; и (ii) определение по биологическому образцу, полученному от субъекта-человека: (а) числа копий гена CCNE1, причем (1) (а) наличие гена CDKN2A, кодирующего белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1 и/или (б) наличие гена CDKN2A, в котором отсутствует одна или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот, и (2) (а) амплификация гена CCNE1, предсказывает, что субъект-человек будет реагировать на лечение ингибитором CDK2.

В конкретных вариантах осуществления (i) определение (а) нуклеотидной последовательности гена CDKN2A, (б) наличия гена CDKN2A, в котором отсутствует одна или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот, и/или (с) присутствие белка p16 определяется за (например, по меньшей мере 1 день, по меньшей мере 2 дня, по меньшей мере 3 дня, по меньшей мере 4 дня, по меньшей мере 5 дней, по меньшей мере 6 дней, по меньшей мере 7 дней, по меньшей мере 2 недели, по меньшей мере 3 недели или по меньшей мере 4 недели, или от 6 часов до 16 часов, от 6 часов до 20 часов, или от 6 часов до 24 часов, от 2 дней до 3 дней, от 2 дней до 4 дней, от 2 дней до 5 дней, от 2 дней до 6 дней, от 2 дней до 7 дней, от 1 недели до 2 недель, от 1 недели до 3 недель или от 1 недели до 4 недель до) введения субъекту-человеку ингибитора CDK2. В конкретных вариантах осуществления (ii) определение (а) числа копий гена CCNE1 и/или (б) уровня экспрессии CCNE1 в биологическом образце, полученном от субъекта-человека, выполняется за (например, по меньшей мере 1 день, по меньшей мере 2 дня, по меньшей мере 3 дня, по меньшей мере 4 дня, по меньшей мере 5 дней, по меньшей мере 6 дней, по меньшей мере 7 дней, по меньшей мере 2 недели, по меньшей мере 3 недели или по меньшей мере 4 недели, или от 6 часов до 16 часов, от 6 часов до 20 часов, или от 6 часов до 24 часов, от 2 дней до 3 дней, от 2 дней до 4 дней, от 2 дней до 5 дней, от 2 дней до 6 дней, от 2 дней до 7 дней, от 1 недели до 2 недель, от 1 недели до 3 недель или от 1 недели до 4 недель до) введения субъекту-человеку ингибитора CDK2.

Амплификация гена CCNE1 и/или уровень экспрессии CCNE1, который выше контрольного уровня экспрессии CCNE1, в комбинации с присутствием гена CDKN2A, кодирующего белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, наличие гена CDKN2A, в котором отсутствует одна или более замен и/или делеций инактивирующих нуклеиновых кислот, и/или присутствие белка p16 (например, белка p16, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1), является индикативным/прогностическим, что субъект-человек, имеющий, подозреваемый в наличии или подверженный риску развития заболевания или нарушения, связанного с CDK2, будет реагировать на лечение ингибитором CDK2.

В некоторых вариантах осуществления ген CCNE1 амплифицирован до числа копий гена от 3 до 25. В конкретных вариантах осуществления ген CCNE1 амплифицирован до числа копий гена по меньшей мере 3. В конкретных вариантах осуществления ген CCNE1 амплифицирован до числа копий гена по меньшей мере 5. В конкретных вариантах осуществления ген CCNE1 амплифицирован до числа копий гена по меньшей мере 7. В конкретных вариантах осуществления ген CCNE1 амплифицирован до числа копий гена по меньшей мере 10. В конкретных вариантах осуществления ген CCNE1 амплифицирован до числа копий гена по меньшей мере 12. В конкретных вариантах осуществления ген CCNE1 амплифицирован до числа копий гена по меньшей мере 14. В конкретных вариантах осуществления ген CCNE1 амплифицирован до числа копий гена по меньшей мере 21.

В конкретных вариантах осуществления уровень экспрессии CCNE1 представляет собой уровень мРНК CCNE1. В конкретных вариантах осуществления уровень экспрессии CCNE1 представляет собой уровень белка CCNE1.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов контрольный уровень экспрессии CCNE1 представляет собой заранее установленное пороговое значение. В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов контрольный уровень экспрессии CCNE1 представляет собой уровень экспрессии CCNE1 в образце или образцах, полученных от одного или более субъектов, которые не реагировали на лечение ингибитором CDK2.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов уровень экспрессии CCNE1 представляет собой уровень экспрессии мРНК CCNE1. В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов уровень экспрессии CCNE1 представляет собой уровень экспрессии белка CCNE1. В некоторых вариантах осуществления, в которых уровень экспрессии CCNE1 представляет собой уровень экспрессии мРНК CCNE1, уровень экспрессии CCNE1 измеряют путем секвенирования РНК, количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР), гибридизации *in situ*, массива нуклеиновых кислот или секвенирования РНК. В некоторых вариантах осуществления, в которых уровень экспрессии CCNE1 представляет собой уровень экспрессии белка CCNE1, уровень экспрессии CCNE1 измеряют с помощью вестерн-блоттинга, иммуноферментного анализа или иммуногистохимического окрашивания.

Rb S780

В изобретении также представлен способ оценки гена CDKN2A и гена CCNE1, включающий определение из биологического образца или биологических образцов, полученных от субъекта-человека, страдающего заболеванием или нарушением, связанным с CDK2, (i) (a) нуклеотидной последовательности гена CDKN2A или (b) наличия гена CDKN2A, в котором отсутствует одна или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот, и (ii) числа копий гена CCNE1.

В изобретении также представлен способ оценки реакции субъекта-человека, имеющего, подозреваемого в наличии или подверженного риску развития заболевания или нарушения, связанного с CDK2, на ингибитор CDK2, включающий: (a) введение ингибитора CDK2 субъекту-человеку, при этом субъект-человек был ранее определен как имеющий амплификацию гена CCNE1 и/или уровень экспрессии CCNE1, который выше контрольного уровня экспрессии CCNE1; (b) измерения в биологическом образце, полученном от субъекта после введения на стадии (a), уровня фосфорилирования белка ретинобластомы (Rb) по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, причем пониженный уровень фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, по сравнению с контрольным уровнем фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3, является показателем того, что субъект-человек реагирует на лечение ингибитором CDK2. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет заболевание или нарушение, связанное с CDK2. В некоторых вариантах осуществления у субъекта подозревают наличие или риск развития заболевания или нарушения, связанного с CDK2. В некоторых вариантах осуществления, биологический образец включает образец крови или образец биопсии опухоли.

Фосфорилирование Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO:3 (именуемый в настоящем документе как «Ser780» или «S780»), было идентифицировано в примерах как фармакодинамический маркер, полезный для оценки реакции (например, ингибирование посредством CDK2) субъекта-человека, страдающего заболеванием или нарушением, имеющим амплификацию CCNE1, на лечение ингибитором CDK2.

Rb представляет собой регулятор клеточного цикла и действует как супрессор опухолей. Rb активируется при фосфорилировании циклином D-CDK4/6 по Ser780 и Ser795 и циклином E/CDK2 по Ser807 и Ser811. Rb кодируется геном *транскрипционного корепрессора 1* («RB1») RB (номер доступа в GenBank NM_000321). Аминокислотная последовательность Rb человека представлена ниже (номер доступа в GenBank NP_000312 /номер доступа UniProtKB P06400) (S780 выделен жирным шрифтом и подчеркнут):

1 MPPKTPRKTA ATAAAAAAEP PAPPPPPPE EDPEQDSGPE DLPLVRLEFE
ETEPPDFTAL

61 CQKLKIPDHV RERAWLTWEK VSSVDGVLGG YIQKKKELWG ICIFIAAVDL
DEMSFTFTEL

121 QKNIEISVHK FFNLLKEIDT STKVDNAMSR LLKKYDVLFA LFSKLERTCE
LIYLTQPSSS

181 ISTEINSALV LKVSWITFL AKGEVLQMED DLVISFQLML CVLDYFIKLS
PPMLLKEPYK

241 TAVIPINGSP RTPRRGQNRS ARIAKQLEND TRIIEVLCKE HECNIDEVKN
VYFKNFIPFM

301 NSLGLVTSNG LPEVENLSKR YEEIYLKNKD LDARLFLDHD KTLQTDSDS
FETQRTPRKS

361 NLDEEVNVIP PHTPVRTVMN TIQQLMMILN SASDQPSNL ISYFNNCTVN
PKESILKRVK

421 DIGYIFKEKF AKAVGQGCVE IGSQRYKLG V RLYYRVMESM LKSEEERLSI
QNFSKLLNDN

481 IFHMSLLACA LEVVMATYSR STSQNLDSGT DLSFPWILNV LNLKAFDFYK
VIESFIKAEG

541 NLTREMIKHL ERCEHRIMES LAWLSDSPLF DLIKQSKDRE GPTDHLESAC
PLNLPLQNNH

601 TAADMYLSPV RSPKKKGSTT RVNSTANAET QATSAFQTQK PLKSTSLSLF
YKKVYRLAYL

661 RLNTLCERLL SEHPELEHII WTLFQHTLQN EYELMRDRHL DQIMMCSMYG
ICKVKNIDLK

721 FKIIVTAYKD LPHAVQETFK RVLIKEEEYD SIIVFYNSVF MQRLKTNILQ
YASTRPPTLS

781 PIPHIPRSPY KFPSSPLRIP GGNIYISPLK SPYKISEGLP TPTKMTPRSR
ILVSIGESFG

841 TSEKFQKINQ MVCNSDRVLK RSAEGSNPPK PLKKLRFDIE GSDEADGSKH
LPGESKFQKK

901 LAEMTSTRTR MQKQKMNDMS DTSNKEEK (SEQ ID NO:3).

Как указано выше, в примерах показано, что нокдаун CDK2 ингибирует пролиферацию в CCNE1-амплифицированных клеточных линиях, но не в CCNE1-неамплифицированных клеточных линиях. Примеры дополнительно демонстрируют, что нокдаун или ингибирование CDK2 блокирует фосфорилирование Rb по S780 в CCNE1-амплифицированных клеточных линиях, но не в CCNE1-неамплифицированных клеточных линиях. Соответственно, фосфорилирование Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO: 3, является фармакодинамическим маркером для оценки ответа на ингибирование CDK2 в раковых CCNE1-амплифицированных клеточных линиях, или у пациентов с заболеваниями или нарушениями, имеющими амплификацию CCNE1. Таким образом, в данном документе представлены способы, относящиеся к использованию уровня фосфорилирования Rb по

серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, у субъекта-человека, имеющего, подозреваемого или подверженного риску развития заболевания или нарушения, ассоциированного с CDK2 в качестве маркера для индикации ответа субъекта-человека на ингибитор CDK2, при этом субъект-человек имеет повышенный уровень экспрессии CCNE1.

Таким образом, в изобретении раскрыт способ измерения количества белка в образце, включающий: (а) предоставление биологического образца, полученного от субъекта-человека, страдающего заболеванием или нарушением, связанным с CDK2; и (b) измерение уровня фосфорилирования белка Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3 в биологическом образце. В некоторых вариантах осуществления биологический образец включает образец крови или образец биопсии опухоли. В конкретном варианте осуществления в данном документе представлен способ оценки реакции субъекта-человека, имеющего, подозреваемого в наличии или подверженного риску развития заболевания или нарушения, связанного с CDK2, на ингибитор CDK2, включающий: (а) введение ингибитора CDK2 субъекту-человеку, при этом субъект-человек был ранее определен как имеющий амплификацию гена CCNE1 и/или уровень экспрессии CCNE1, превышающий контрольный уровень экспрессии CCNE1; и (b) измерение в биологическом образце, полученном от субъекта-человека после введения на стадии (а), уровня фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, причем пониженный уровень фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, по сравнению с контрольным уровнем фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, является показателем того, что субъект-человек реагирует на лечение ингибитором CDK2. В конкретных вариантах осуществления субъект-человек страдает заболеванием или нарушением, связанным с CDK2.

Сниженный уровень фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, по сравнению с контрольным уровнем фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, в комбинации с амплификацией гена CCNE1 и/или уровень экспрессии CCNE1, который выше контрольного уровня экспрессии CCNE1, свидетельствует о том, что субъект-человек, имеющий, подозреваемый или подверженный риску развития заболевания или нарушения, связанного с CDK2, отвечает на лечение ингибитором CDK2. Например, у субъекта, имеющего амплификацию гена CCNE1 и/или уровень экспрессии CCNE1, который выше контрольного уровня экспрессии CCNE1, биологический образец, полученный от субъекта после лечения ингибитором CDK2, имеет низкие (например, сниженные по сравнению с контролем) или неопределяемые уровни фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3,

что указывают на то, что субъект реагирует на лечение ингибитором CDK2.

Биологический образец, полученный от субъекта после введения субъекту ингибитора CDK2, имеющий пониженный уровень фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, по сравнению с контрольным уровнем фосфорилирования Rb по серину, соответствующем положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, в комбинации с: (i) амплификацией гена CCNE1 и/или уровнем экспрессии CCNE1, который выше контрольного уровня экспрессии CCNE1, и (ii) присутствием гена CDKN2A, кодирующего белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, наличием гена CDKN2A, в котором отсутствует одна или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот, и/или присутствием белка p16 (например, белка p16, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1), указывает на то, что субъект-человек, имеющий, подозреваемый или подверженный риску развития заболевания или нарушения, связанного с CDK2, реагирует на лечение ингибитором CDK2. Например, у субъекта-человека, имеющего (i) амплификацию гена CCNE1 и/или уровень экспрессии CCNE1, который выше контрольного уровня экспрессии CCNE1, и (ii) наличие гена CDKN2A, кодирующего белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, наличие гена CDKN2A, в котором отсутствуют одна или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот, и/или присутствие белка p16 (например, белка p16, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1), биологический образец, полученный от субъекта-человека после введения ингибитора CDK2 субъекту, имеющего низкие (например, сниженные по сравнению с контролем) или неопределяемые уровни фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, указывает на то, что субъект-человек реагирует на лечение ингибитором CDK2.

В некоторых вариантах осуществления ген CCNE1 амплифицирован до числа копий гена от 3 до 25. В конкретных вариантах осуществления ген CCNE1 амплифицирован до числа копий гена по меньшей мере 3. В конкретных вариантах осуществления ген CCNE1 амплифицирован до числа копий гена по меньшей мере 5. В конкретных вариантах осуществления ген CCNE1 амплифицирован до числа копий гена по меньшей мере 7. В конкретных вариантах осуществления ген CCNE1 амплифицирован до числа копий гена по меньшей мере 10. В конкретных вариантах осуществления ген CCNE1 амплифицирован до числа копий гена по меньшей мере 12. В конкретных вариантах осуществления ген CCNE1 амплифицирован до числа копий гена по меньшей мере 14. В конкретных вариантах осуществления ген CCNE1 амплифицирован до числа копий гена по меньшей мере 21. В конкретных вариантах осуществления уровень экспрессии CCNE1 представляет собой уровень мРНК CCNE1. В конкретных вариантах осуществления уровень экспрессии CCNE1 представляет собой уровень белка CCNE1.

Средства контроля

Как описано выше, способы, относящиеся к биомаркерам и фармакодинамическим

маркерам, могут включать измерение одного или более маркеров (например, биомаркера или фармакодинамического маркера, например, амплификацию гена CCNE1, уровня экспрессии CCNE1, наличия гена CDKN2A, кодирующего белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, наличия гена CDKN2A, в котором отсутствует одна или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот, присутствие белка p16 (например, белка p16, содержащего аминокислоту последовательность SEQ ID NO:1) и фосфорилирование Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3) в биологическом образце от субъекта-человека, имеющего, подозреваемого или подверженного риску развития заболевания или нарушения, связанного с CDK2. В конкретных вариантах осуществления, субъект-человек страдает заболеванием или нарушением, связанным с CDK2. В конкретных вариантах осуществления, у субъекта-человека подозревают наличие или риск развития заболевания или нарушения, связанного с CDK2. В определенных аспектах уровень (например, амплификация (например, для гена CCNE1), уровень экспрессии (например, для белка CCNE1 или p16) или уровень фосфорилирования (например, для Rb)) одного или более биомаркеров по сравнению с контрольным уровнем одного или более биомаркеров предсказывает/указывает ответ субъекта-человека на лечение, включающее ингибитор CDK2. В некоторых вариантах осуществления, когда (i) ген CCNE1 амплифицирован и/или уровень экспрессии CCNE1 выше контрольного уровня экспрессии CCNE1, и (ii) ген CDKN2A, кодирующий белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, присутствует, ген CDKN2A, в котором отсутствует одна или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот, и/или белок p16 (например, белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1), субъект-человек идентифицируется как такой, который, вероятно, реагирует на лечение ингибитором CDK2. В других вариантах осуществления, когда (i) ген CCNE1 амплифицирован и/или уровень экспрессии CCNE1 выше контрольного уровня экспрессии CCNE1, и (ii) в биологическом образце от субъекта-человека после того, как человек был подвергнут введению ингибитора CDK2 уровень фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO:3, ниже контрольного уровня фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, субъект-человек идентифицируется как реагирующий на лечение ингибитором CDK2. В еще одном варианте осуществления, когда (i) ген CCNE1 амплифицирован и/или уровень экспрессии CCNE1 выше контрольного уровня экспрессии CCNE1, (ii) ген CDKN2A, кодирующий белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, присутствует, ген CDKN2A, в котором отсутствует одна или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот, и/или белок p16 (например, белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1) присутствует, и (iii) в биологическом образце от субъекта-человека после того, как субъекту-человеку был введен ингибитор

CDK2, уровень фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO:3, ниже контрольного уровня фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению аминокислоты 780 SEQ ID NO:3, субъект-человек идентифицируется как реагирующий на лечение ингибитором CDK2. В этом контексте термин «контроль» включает образец (из того же типа ткани), полученный от субъекта-человека, о котором известно, что он не реагирует на лечение ингибитором CDK2. Термин «контроль» также включает образец (из того же типа ткани), полученный в прошлом от субъекта-человека, о котором известно, что он не реагирует на ингибитор CDK2, и используемый в качестве эталона для будущих сравнений с исследуемыми образцами, взятыми у субъектов-людей, для которых следует прогнозировать терапевтическую чувствительность. «Контрольный» уровень (например, число копий гена, уровень экспрессии или уровень фосфорилирования) для конкретного биомаркера (например, фосфорилирование CCNE1, p16 или Rb) в конкретном типе клеток или ткани может быть предварительно установлен путем анализа уровня биомаркера (например, уровень экспрессии или уровень фосфорилирования) в одном или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35 или 40 или более) субъектов-людей, которые не ответили на лечение ингибитором CDK2. Это предварительно установленное контрольное значение (которое может быть средним или медианным уровнем (например, числом копий гена, уровнем экспрессии или уровнем фосфорилирования), полученным от нескольких субъектов-людей, которые не отреагировали на терапию), затем можно использовать для «контрольного» уровня биомаркера (например, фосфорилирование CCNE1, p16 или Rb) при сравнении с исследуемым образцом. В таком сравнении прогнозируется, что субъект-человек будет реагировать на лечение ингибитором CDK2, если ген CCNE1 амплифицирован и/или уровень экспрессии CCNE выше, чем предварительно установленный стандарт, и присутствует ген CDKN2A, кодирующий белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, присутствует ген CDKN2A, в котором отсутствуют одна или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот, и/или присутствует белок p16 (например, белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1). В другом таком сравнении прогнозируется, что субъект-человек будет реагировать на лечение ингибитором CDK2, если (i) ген CCNE1 амплифицирован и/или уровень экспрессии CCNE выше, чем предварительно установленный стандарт, и (ii) после введения субъекту-человеку ингибитора CDK2 уровень фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO:3, ниже, чем предварительно установленный стандарт. В еще одном таком сравнении показано, что субъект-человек отвечает на лечение ингибитором CDK2, если (i) ген CCNE1 амплифицирован и/или уровень экспрессии CCNE выше предварительно установленного стандарта, (ii) присутствует ген CDKN2A, кодирующий белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, присутствует ген CDKN2A, в котором отсутствует одна или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот,

и/или белок p16 (например, белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1), и (iii) после введения субъекту-человеку ингибитора CDK2 уровень фосфорилирования Rb по серину, соответствующему аминокислотному положению 780 SEQ ID NO:3, ниже, чем предварительно установленный стандарт.

«Контрольный» уровень для конкретного биомаркера в конкретном типе клеток или ткани может быть альтернативно предварительно установлен путем анализа уровня биомаркера у одного или более субъектов-людей, которые отреагировали на лечение ингибитором CDK2. Это заранее установленное стандартное значение (которое может быть средним или медианным уровнем (например, уровнем экспрессии или уровнем фосфорилирования), полученным от нескольких человек, которые отреагировали на терапию) может затем использоваться как «контрольный» уровень (например, уровень экспрессии или уровень фосфорилирования) при сравнении с исследуемым образцом. В таком сравнении показано, что субъект-человек реагирует на ингибитор CDK2, если его уровень (например, число копий гена CCNE1, уровень экспрессии CCNE1, уровень экспрессии p16 или уровень фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3) анализируемого биомаркера равен или сопоставим (например, по меньшей мере 85%, но менее 115% от) предварительно установленного стандарта.

В некоторых вариантах осуществления, «контроль» представляет собой предварительно установленное пороговое значение. Пороговое значение обычно представляет собой уровень (например, число копий, уровень экспрессии или уровень фосфорилирования) биомаркера выше или ниже которого, как считается, можно предсказать реакцию человека на интересующую терапию. Таким образом, в соответствии со способами и композициями, описанными в данном документе, контрольный уровень (например, число копий гена CCNE1, экспрессия CCNE1, экспрессия p16 или фосфорилирование Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO:3) определяется как пороговое значение, выше или ниже которого прогнозируется ответная реакция к ингибитору CDK2. Пороговые значения, определенные для использования в описанных в данном документе способах, можно сравнить, например, с опубликованными диапазонами концентраций, но могут быть индивидуализированы в зависимости от используемой методологии и выборки пациентов.

В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии CCNE1 повышен по сравнению с уровнем экспрессии CCNE1 в контроле. Например, анализируемый уровень экспрессии CCNE1 может составлять по меньшей мере в 1,5, по меньшей мере в 2, по меньшей мере в 3, по меньшей мере в 4, по меньшей мере в 5, по меньшей мере в 6, по меньшей мере в 7, по меньшей мере в 8, по меньшей мере в 9, по меньшей мере в 10, по меньшей мере в 20, по меньшей мере в 25, по меньшей мере в 50, по меньшей мере в 75 или по меньшей мере в 100 раз выше, или по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по

меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 100%, по меньшей мере на 200%, по меньшей мере на 300%, по меньшей мере на 400%, по меньшей мере на 500%, по меньшей мере на 600%, по меньшей мере на 700%, по меньшей мере на 800%, по меньшей мере на 900%, по меньшей мере на 1000%, по меньшей мере на 1500%, по меньшей мере на 2000%, по меньшей мере на 2500%, по меньшей мере на 3000%, по меньшей мере на 3500%, по меньшей мере на 4000%, по меньшей мере на 4500% или по меньшей мере на 5000% выше, чем уровень экспрессии CCNE1 в контроле.

Белок p16 присутствует, если белок можно обнаружить с помощью любого анализа, известного в данной области техники или описанного в данном документе, такого как, например, вестерн-блоттинг, иммуногистохимия, сортировка клеток с активацией флуоресценции и иммуноферментный анализ. В некоторых вариантах осуществления белок p16 присутствует на уровне экспрессии, который находится в пределах по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20% или по меньшей мере 30% от уровня экспрессии p16 в здоровом контроле.

В некоторых вариантах осуществления уровень фосфорилирования Rb по серину, соответствующему аминокислотному положению 780 анализируемой SEQ ID NO:3, снижен по сравнению с уровнем фосфорилирования Rb по серину, соответствующему аминокислотному положению 780 SEQ ID NO:3 в контроле. Например, уровень фосфорилирования Rb по серину, соответствующему аминокислотному положению 780 анализируемой SEQ ID NO:3, может составлять по меньшей мере в 1,5, по меньшей мере в 2, по меньшей мере в 3, по меньшей мере в 4, по меньшей мере в 5, по меньшей мере в 6, по меньшей мере в 7, по меньшей мере в 8, по меньшей мере в 9, по меньшей мере в 10, по меньшей мере в 20, по меньшей мере в 25, по меньшей мере в 50, по меньшей мере в 75 или по меньшей мере в 100 раз ниже, или по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90% или на 100% ниже, чем уровень фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3 в контроле.

Биологические образцы

Подходящие биологические образцы для описанных в данном документе способов включают любой образец, который содержит кровь или опухолевые клетки, полученные или происходящие от субъекта-человека, нуждающегося в лечении. Например, биологический образец может содержать опухолевые клетки из биопсии пациента, страдающего солидной опухолью. Биопсию опухоли можно получить различными способами, известными в данной области техники. Альтернативно, образец крови может быть получен от пациентов, страдающих гематологическим онкологическим заболеванием.

Биологический образец может быть получен от человека, имеющего,

подозреваемого в наличии или подверженного риску развития заболевания или нарушения, связанного с CDK2. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение, связанное с CDK2, представляет собой рак (например, описанный *выше*).

Способы получения и/или хранения образцов, которые сохраняют активность или целостность молекул (например, нуклеиновых кислот или белков) в образце, хорошо известны специалистам в данной области техники. Например, биологический образец может быть дополнительно приведен в контакт с одним или более дополнительными агентами, такими как буферы и/или ингибиторы, включая один или более ингибиторов нуклеаз, протеаз и фосфатаз, которые сохраняют или минимизируют изменения молекул в образце.

Оценка биомаркеров и фармакодинамических маркеров

Уровни экспрессии CCNE1 или p16 можно определить как, например, экспрессию РНК целевого гена (т.е. генов, кодирующих CCNE1 или p16). То есть уровень экспрессии (количество) CCNE1 или p16 может быть определен путем обнаружения и/или измерения уровня экспрессии мРНК гена, кодирующего CCNE1. Альтернативно, уровни экспрессии CCNE1 или p16 могут быть определены, например, как экспрессия белка целевого гена (т.е. генов, кодирующих CCNE1 или p16). То есть уровень экспрессии (количество) CCNE1 или p16 можно определить путем обнаружения и/или измерения уровня экспрессии белка генов, кодирующих CCNE1 или p16.

В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии CCNE1 или p16 определяется путем измерения уровней РНК. Для обнаружения и/или измерения уровня экспрессии мРНК гена может быть использовано множество подходящих способов. Например, экспрессию мРНК можно определить с использованием нозерн-блоттинга или дот-блот-анализа, обратной транскриптазы-ПЦР (ОТ-ПЦР; например, количественная ОТ-ПЦР), гибридизации *in situ* (например, количественной гибридизации *in situ*), массива нуклеиновых кислот (например, массивы олигонуклеотидов или генных чипов) и анализа секвенирования РНК. Подробности таких способов описаны ниже и, например, в Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual Second Edition* vol. 1, 2 и 3. Cold Spring Harbor Laboratory Press: Cold Spring Harbor, New York, USA, Nov. 1989; Gibson et al. (1999) *Genome Res.*, 6(10):995-1001; и Zhang et al. (2005) *Environ. Sci. Technol.*, 39(8):2777-2785; публикации США № 2004086915; европейском патенте № 0543942; и патенте США № 7101663; Kukurba et al. (2015) *Cold Spring Harbor Protocols.*, 2015 (11): 951-69; описания каждой из которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

В одном примере присутствие или количество одной или более дискретных популяций мРНК в биологическом образце может быть определено путем выделения общей мРНК из биологического образца (см., например, Sambrook et al. (*выше*) и патент США № 6812341) и нанесения выделенной мРНК на агарозный гель для разделения мРНК с помощью электрофореза по размеру. Затем разделенные по размеру мРНК переносят (например, путем диффузии) на твердую основу, такую как нитроцеллюлозная мембрана. Присутствие или количество одной или более популяций мРНК в биологическом образце

затем может быть определено с использованием одного или более детектируемых меченых полинуклеотидных зондов, комплементарных интересующей последовательности мРНК, которые связываются и, таким образом, делают детектируемыми соответствующие популяции мРНК. Детектируемые метки включают, например, флуоресцентные (например, умбеллиферон, флуоресцеин, флуоресцеинизотиоцианат, родамин, дихлортриазиниламин флуоресцеин, дансилхлорид, аллофикоцианин или фикоэритрин), люминесцентные (например, европий, тербий, наночастицы Qdot™, поставляемые корпорацией Quantum Dot, Пало-Альто, Калифорния), радиологические (например, ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S , ^{32}P , ^{33}P или ^3H) и ферментативные (пероксидаза хрена, щелочная фосфатаза, бета-галактозидаза или ацетилхолинэстераза) метки.

В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии CCNE1 или p16 определяется путем измерения уровней белка. Для обнаружения и/или измерения уровня экспрессии белков целевых генов можно использовать множество подходящих способов. Например, экспрессию белка CCNE1 или p16 можно определить с помощью вестерн-блоттинга, иммуноферментного анализа («ИФА»), сортировки клеток с активированной флуоресценцией или иммуногистохимического анализа (например, с использованием CCNE1-специфических или p16-специфических антител соответственно). Подробности таких способов описаны ниже и, например, в Sambrook et al., выше.

В одном примере присутствие или количество одной или более дискретных белковых популяций (например, CCNE1 или p16) в биологическом образце может быть определено с помощью вестерн-блоттинг анализа, например, путем выделения общего белка из биологического образца (см., например, Sambrook et al. (см. выше)) и нанесения выделенного белка на агарозный гель для разделения белка с помощью электрофореза по размеру. Затем разделенные по размеру белки переносят (например, путем диффузии) на твердую основу, такую как нитроцеллюлозная мембрана. Присутствие или количество одной или более популяций белков в биологическом образце затем может быть определено с использованием одного или более зондов антител, например, первого антитела, специфичного для интересующего белка (например, CCNE1 или p16), и второго антитела, меченного детектируемой меткой, специфичной для первого антитела, которая связывается с соответствующей популяцией белков и, таким образом, делает ее детектируемой. Детектируемые метки, подходящие для использования в анализе вестерн-блоттинга, известны в данной области техники.

Способы обнаружения или измерения экспрессии гена (например, экспрессии мРНК или белка) могут необязательно выполняться в форматах, которые позволяют быстро подготовить, обработать и проанализировать несколько образцов. Это могут быть, например, аналитические планшеты с несколькими лунками (например, 96 или 386 лунок) или матрицы (например, чипы нуклеиновых кислот или белковые чипы). Исходные растворы для различных реагентов могут быть предоставлены вручную или с помощью роботов, а также последующая подготовка образцов (например, ОТ-ПЦР, маркировка или

фиксация клеток), пипетирование, разбавление, смешивание, распределение, промывка, инкубирование (например, гибридизация), считывание образцов, сбор данных (оптические данные) и/или анализ (компьютерный анализ изображений) может выполняться роботами с использованием коммерчески доступного программного обеспечения для анализа, робототехники и средств обнаружения, способных обнаруживать сигнал, генерируемый в результате анализа. Примеры таких детекторов включают, но не ограничиваются ими, спектрофотометры, люминометры, флуориметры и устройства, измеряющие распад радиоизотопа. Типовые высокопроизводительные исследования на клетках (например, определение присутствия или уровня целевого белка в клетке) могут использовать технологию ArrayScan® VTI HCS Reader или KineticScan® HCS Reader (Cellomics Inc., Питтсбург, Пенсильвания).

В некоторых вариантах осуществления наличие гена CDKN2A, кодирующего белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, и/или наличие гена CDKN2A, в котором отсутствует одна или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот, определяется путем оценки последовательности ДНК гена CDKN2A (например, геномная ДНК или кДНК) или путем оценки последовательности РНК гена CDKN2A (например, РНК, например, мРНК). Способы выполнения анализов секвенирования нуклеиновых кислот известны в данной области техники и описаны выше. Неограничивающие примеры инактивации замен и/или делеций нуклеиновых кислот, препятствующих кодированию гена CDKN2A белка, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, описаны в таблице А выше. В конкретных вариантах реализации, одна или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот в гене CDKN2A описаны в Yarbrough et al., *Journal of the National Cancer Institute*, 91(18):1569-1574, 1999; Liggett and Sidransky, *Biology of Neoplasia, Journal of Oncology*, 16(3):1197-1206, 1998, и Cairns et al., *Nature Genetics*, 11:210-212, 1995, каждая из которых полностью включена в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии гена или присутствие гена, в котором отсутствуют одна или более инактивирующих замен или делеций нуклеиновых кислот, определяют путем оценки вариации числа копий (ВЧК) гена. ВЧК генов (например, гена CCNE1 и/или гена CDKN2A) можно определить/идентифицировать различными подходящими способами. Например, ВЧК можно определить с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), мультиплексной амплификации лигированных зондов (MLPA), матричной сравнительной геномной гибридизации (aCGH), массива однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) и технологии секвенирования следующего поколения (NGS).

В одном примере вариация числа копий одного или более дискретных генов в биологическом образце может быть определена с помощью MLPA, например, путем извлечения образцов ДНК из биологического образца (см., например, Sambrook et al. (выше) и патент США № 6812341) и амплификации представляющей интерес последовательности ДНК (например, CCNE1 или CDKN2A) с использованием смеси

зондов MLPA. Каждый зонд MLPA состоит из двух олигонуклеотидов, которые гибридизируются с непосредственно соседней последовательностью ДНК-мишени (например, CCNE1 или CDKN2A) для лигирования в один зонд. Лигированные зонды амплифицируются посредством ПЦР с одним флуоресцентно-меченным праймером для ПЦР, что позволяет визуализировать продукты амплификации во время разделения фрагментов с помощью капиллярного электрофореза. Присутствие, отсутствие или амплификацию одного или более представляющих интерес генов в биологическом образце рассчитывают путем измерения флуоресценции, полученной с помощью ПЦР, количественного определения количества продукта ПЦР после нормализации и сравнения его с контрольными образцами ДНК.

Уровень фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, может быть определен с помощью множества подходящих способов. Например, статус фосфорилирования может быть определен с помощью вестерн-блоттинга, ИФА, сортировки флуоресцентно-активированных клеток или иммуногистохимического анализа. Подробности таких способов описаны ниже и, например, в Sambrook et al., *выше*.

Как и в случае способов обнаружения или измерения экспрессии гена (*выше*), способы обнаружения или измерения уровня фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO:3, могут необязательно выполняться в форматах, позволяющих быстро подготовить, обработать и проанализировать несколько образцов.

Изобретение будет описано более подробно на конкретных примерах. Следующие ниже примеры предложены в иллюстративных целях и никоим образом не предназначены для ограничения изобретения. Специалисты в данной области техники легко распознают множество не критических параметров, которые могут быть изменены или модифицированы для получения практически тех же результатов.

ПРИМЕРЫ

Экспериментальные процедуры для соединений по изобретению представлены ниже. Подготовительную очистку некоторых полученных соединений методом ЖХ-МС проводили на системах масс-направленного фракционирования Waters. Базовая настройка оборудования, протоколы и управляющее программное обеспечение для работы этих систем подробно описаны в литературе. См., например, "Two-Pump At - Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, J. Combi. Chem., 4, 295 (2002); "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, J. Combi. Chem., 5, 670 (2003); и "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Combi. Chem., 6, 874-883 (2004). Разделенные соединения обычно подвергали аналитической жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ЖХ-МС) для проверки чистоты в следующих условиях: прибор: Agilent 1100 серии ЖХ/МСД; колонка: Waters SunfireTM C₁₈, размер частиц 5 мкм, 2,1×5,0 мм;

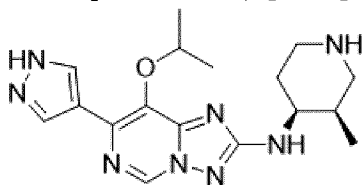
буферы: подвижная фаза А: 0,025% ТФУ в воде и подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент от 2% до 80% В за 3 минуты со скоростью 2,0 мл/мин.

Некоторые из полученных соединений также разделяли в препаративном масштабе с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (RP-HPLC) с МС-детектором или флэш-хроматографии (силикагель), как указано в примерах. Типичные условия колонки для препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (RP-HPLC) следующие:

pH=2 очистки: Waters Sunfire™ C₁₈ с размером частиц 5 мкм, колонка 19×100 мм, элюирование подвижной фазой А: 0,1% ТФУ (трифторуксусная кислота) в воде и подвижной фазой В: ацетонитрил; скорость потока составляла 30 мл/мин, градиент разделения оптимизировали для каждого соединения с использованием протокола оптимизации метода для конкретного соединения, как описано в литературе (см. "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization," K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)). Обычно скорость потока, используемая с колонкой 30×100 мм, составляла 60 мл/мин.

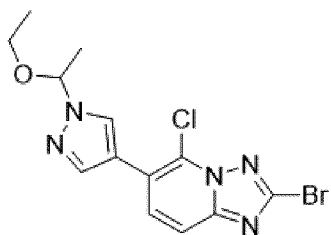
pH=10 очистки: Waters XBridge C₁₈ 5 мкм размер частиц, колонка 19×100 мм, элюирование подвижной фазой А: 0,15% NH₄OH в воде и подвижной фазой В: ацетонитрил; скорость потока составляла 30 мл/мин, градиент разделения оптимизировали для каждого соединения с использованием протокола оптимизации метода для конкретного соединения, как описано в литературе (см. "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization," K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)). Обычно скорость потока, используемая с колонкой 30×100 мм, составляла 60 мл/мин.

Промежуточное соединение 1. 8-Изопропокси-N-((3R,4S)-3-метилпиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин

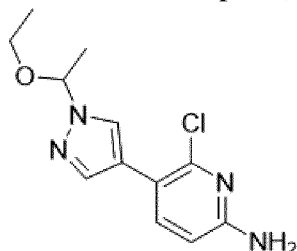


К смеси *трет*-бутил-(3R,4S)-4-((7-(1-(1-этоксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-8-изопропокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)амино)-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (Пример 33, Стадия 3, 528,7 мг, 1,00 ммоль) в MeOH (5,0 мл) добавляли 4 М раствор HCl в 1,4-диоксане (5,0 мл, 20 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением целевого продукта в виде его HCl соли. Полученный неочищенный материал использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₁₇H₂₅N₈O (M+H)⁺: m/z=357,2; найдено 357,1.

Промежуточное соединение 2. 2-Бром-5-хлор-6-(1-(1-этоксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин

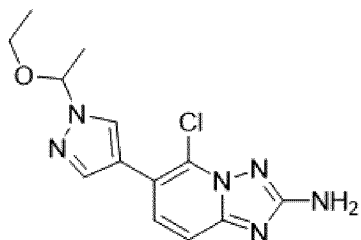


Стадия 1: 6-хлор-5-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин



Смесь 5-бром-6-хлорпиридин-2-амин (25,0 г, 121 ммоль), 1-(1-этоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (32,1 г, 121 ммоль), аддукт Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (4,92 г, 6,03 ммоль) и трехосновный фосфат калия (51,1 г, 241 ммоль) в 1,4-диоксане (502 мл) и воду (100 мл) продували азотом и перемешивали при 100°C в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разводили водой и экстрагировали CH₂Cl₂. Объединенную органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный материал использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₁₂H₁₆ClN₄O (M+H)⁺: m/z=267,1; найдено 267,1.

Стадия 2: 5-Хлор-6-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-амин



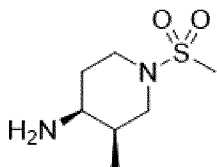
К смеси 6-хлор-5-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин (*стадия 1*) в CH₃CN (603 мл) добавляли О-этилкарбонизотиоцианатидат (21,3 мл, 181 ммоль), и реакционную смесь продували азотом и перемешивали при 90 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*, и к неочищенному остатку добавляли смесь гидрохлорида гидроксилamina (25,1 г, 362 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (63,1 мл, 362 ммоль) в MeOH (301 мл) и EtOH (301 мл) ,и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 90°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH₄Cl и экстрагировали CH₂Cl₂. Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный материал использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₁₃H₁₆ClN₆O

(M+H)⁺: m/z=307,1; найдено 307,1.

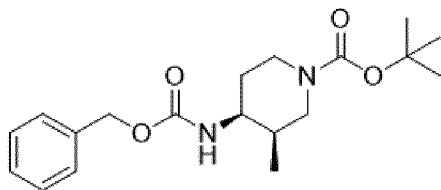
Стадия 3: 2-Бром-5-хлор-6-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин

Смесь бромид меди(II) (26,9 г, 121 ммоль) и *трет*-бутилнитрита (90 мас.%, 38,2 мл, 289 ммоль) в CH₃CN (603 мл) нагревали до 60 °С в течение 30 мин. Смесь выливали в смесь 5-хлор-6-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-амина (стадия 2) в CH₃CN (603 мл), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут, а затем нагревали до 60 °С в течение 30 минут. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли насыщ. водн. NaHCO₃ и экстрагировали CH₂Cl₂. Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄ и фильтровали через слой SiO₂ (25 г). Фильтровальный осадок промывали CH₂Cl₂ и фильтрат концентрировали. Полученный неочищенный остаток очищали колоночной. Было проведено флэш-хроматографией (330 г SiO₂, EtOAc/гексаны) с получением 2-бром-5-хлор-6-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина. ЖХ-МС рассчитано для C₁₃H₁₄BrClN₅O (M+H)⁺: m/z=370,0; найдено 370,0.

Промежуточное соединение 3. (3R,4S)-3-Метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амин

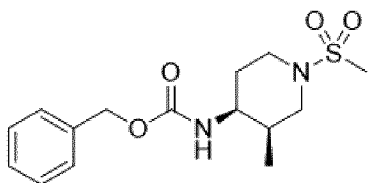


Стадия 1: *трет*-Бутил-(3R,4S)-4-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метилпиперидин-1-карбоксилат



Перемешиваемую смесь *трет*-бутил-(3R,4S)-4-амино-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (1,072 г, 5,00 ммоль) в CH₂Cl₂ (10,0 мл) и насыщенном водном растворе NaHCO₃ (10,0 мл) охлаждали до 0 °С перед добавлением по каплям бензилкарбонохлоридата (1,43 мл, 10,0 ммоль), и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры на ночь. Органическую фазу собирали, а водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ (3×5 мл). Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, концентрировали и неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (20 г SiO₂, EtOAc/гексаны). ЖХ-МС рассчитано для C₁₅H₂₁N₂O₄ (M+H)⁺: m/z=293,1; найдено 293,1.

Стадия 2: Бензил ((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)карбамат

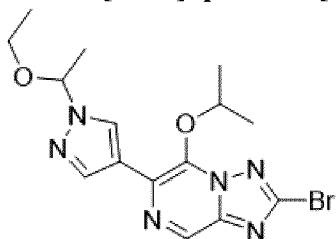


К смеси *трет*-бутил-(3*R*,4*S*)-4-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (*стадия 1*) в MeOH (20,0 мл) добавляли 4 М раствор HCl в 1,4-диоксане (10,0 мл, 40,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. в течение 6 ч, после чего смесь концентрировали *в вакууме*. Перемешиваемую смесь неочищенного остатка в CH₂Cl₂ (25 мл) и насыщенном водном NaHCO₃ (25 мл) охлаждали до 0 °С, затем по каплям добавляли метансульфонилхлорид (0,78 мл, 10,0 ммоль) ,и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры на ночь. Органическую фазу собирали, а водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ (3×5 мл). Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄ и концентрировали. Остаток растирали с гексаном, получая бензил ((3*R*,4*S*)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)карбамат в виде белого твердого вещества. Полученный неочищенный материал использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₁₅H₂₃N₂O₄S (M+H)⁺: m/z=327,1; найдено 327,1. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 7,42-7,28 (м, 6H), 5,08-5,00 (м, 2H), 3,74-3,68 (м, 1H), 3,17-3,02 (м, 3H), 2,97-2,91 (м, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,02-1,93 (м, 1H), 1,71-1,62 (м, 2H), 0,83 (д, J=6,9 Гц, 3H).

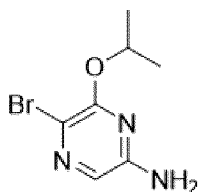
Стадия 3: (3R,4S)-3-Метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амин

К смеси бензил-((3*R*,4*S*)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)карбамата (*стадия 2*) в MeOH (20,0 мл) добавляли Pd/C (10 мас.%, 1,065 г , 1,00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали под баллоном водорода при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, и фильтровальный осадок промывали MeOH (5 мл) и CH₂Cl₂ (2×5 мл), и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в CH₃CN и H₂O, и полученную смесь замораживали и лиофилизировали с получением (3*R*,4*S*)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амин в виде белого твердого вещества. Полученный неочищенный материал использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₇H₁₇N₂O₂S (M+H)⁺: m/z=193,1; найдено 193,1.

Промежуточное соединение 4. 2-Бром-6-(1-(1-этоксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)-5-изопропокси-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин

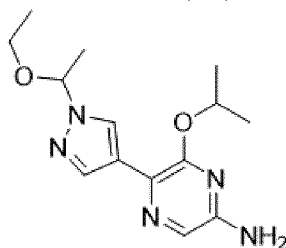


Стадия 1: 5-Бром-6-изопропоксипиразин-2-амин



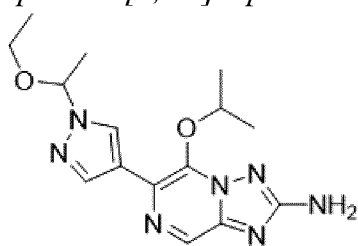
В высушенный в микроволновой печи сосуд с мешалкой к смеси пропан-2-ола (0,764 мл, 10,0 ммоль) в 1,4-диоксане (10,0 мл) порциями добавляли NaH (240 мг, 10,00 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли 5-бром-6-хлорпирозин-2-амин (2,084 г, 10,0 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 15 мин, затем смесь облучали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc и CH₂Cl₂. Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, концентрировали, и неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (SiO₂, EtOAc/гексаны). ЖХ-МС рассчитано для C₇H₁₁BrN₃O (M+H)⁺: m/z=232,0; найдено 232,1.

Стадия 2: 5-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-6-изопропоксипирозин-2-амин



Смесь 5-бром-6-изопропоксипирозин-2-амин (*стадия 1*), 1-(1-этоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (2,93 г, 11,0 ммоль), аддукта Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (817 мг, 1,00 ммоль) и трехосновного фосфата калия (4,24 г, 20,0 ммоль) в CH₃CN (41,7 мл) и H₂O (8,33 мл) продували азотом и перемешивали при 90°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разводили водой и экстрагировали CH₂Cl₂. Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, концентрировали, и неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (SiO₂, EtOAc/гексаны). ЖХ-МС рассчитано для C₁₄H₂₂N₅O₂ (M+H)⁺: m/z=292,2; найдено 292,1.

Стадия 3: 6-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-5-изопропокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пирозин-2-амин



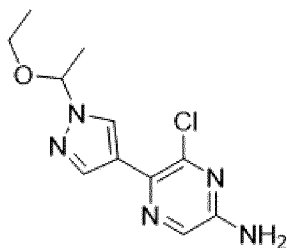
К смеси 5-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-6-изопропоксипирозин-2-амин

(стадия 2) в CH_3CN (50,0 мл) добавляли О-этилкарбонизотиоцианатидат (2,66 мл, 15,0 ммоль), и реакционную смесь продували азотом и перемешивали при 90 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*, и к неочищенному остатку добавляли смесь гидрохлорида гидроксилamina (2,084 г, 30,0 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (5,24 мл, 30,0 ммоль) в MeOH (25,0 мл) и EtOH (25,0 мл) ,и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 90°С в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли насыщенным водным NH_4Cl и экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный материал использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{O}_2$ (M+H)⁺: m/z=332,2; найдено 332,1.

Стадия 4: 2-Бром-6-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-5-изопропокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пирозин

К смеси бромида меди(II) (2,23 г, 10,0 ммоль) в CH_3CN (50,0 мл) добавляли *трет*-бутилнитрит (90 мас.%, 3,17 мл, 24,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°С в течение 30 минут. Затем смесь выливали в смесь 6-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-5-изопропокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пирозин- 2-амин (*стадия 3*) в CH_3CN (50,0 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли насыщенным водным NaHCO_3 и CH_2Cl_2 и смесь фильтровали через слой целита. Затем фильтрат экстрагировали CH_2Cl_2 , и объединенные органические фазы сушили над MgSO_4 , концентрировали, и неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (SiO_2 , EtOAc/гексаны). ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BrN}_6\text{O}_2$ (M+H)⁺: m/z=395,1; найдено 395,1.

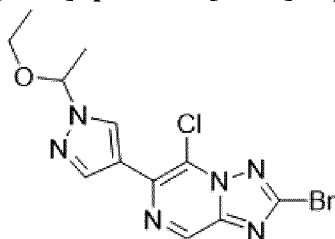
Промежуточное соединение 5. 6-Хлор-5-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)пирозин-2-амин



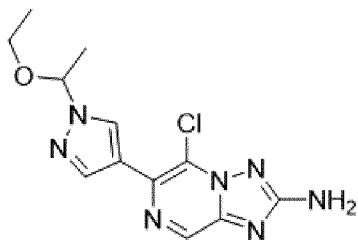
Смесь 5-бром-6-хлорпирозин-2-амин (5,00 г, 24,0 ммоль), 1-(1-этоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (6,38 г, 24,0 ммоль), аддукта $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ CH_2Cl_2 (0,980 г, 1,20 ммоль) и трехосновного фосфата калия (10,18 г, 48,0 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) и воде (20,0 мл) продували азотом и перемешивали при 90°С в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разводили водой и экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (120 г SiO_2 , EtOAc/гексаны) с получением 6-хлор-5-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)пирозин-2-амин (5,07 г, выход 79%) в виде светло-

желтого воскообразного твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{11}H_{15}ClN_5O$ ($M+H$)⁺: $m/z=268,1$; найдено 268,1.

Промежуточное соединение 6. 2-Бром-5-хлор-6-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин



Стадия 1: 5-Хлор-6-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-амин



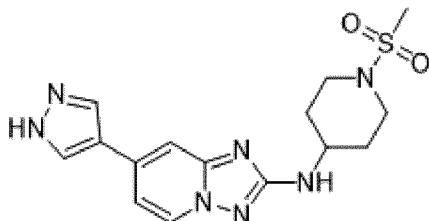
К смеси 6-хлор-5-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)пиразин-2-амин (*Промежуточное соединение 5*, 5,07 г, 18,9 ммоль) в CH_3CN (95 мл) добавляли О-этилкарбонизотиоцианатидат (3,35 мл, 28,4 ммоль), и реакцию смесь продували азотом и перемешивали при 90°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*, и к остатку добавляли смесь гидрохлорида гидроксиламина (3,95 г, 56,8 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (9,92 мл, 56,8 ммоль) в MeOH (47,3 мл) и EtOH (47,3 мл), и реакцию смесь перемешивали в атмосфере азота при 90°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь разбавляли насыщенным водным NH_4Cl и экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный материал использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{12}H_{15}ClN_7O$ ($M+H$)⁺: $m/z=308,1$; найдено 308,2.

Стадия 2: 2-Бром-5-хлор-6-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин

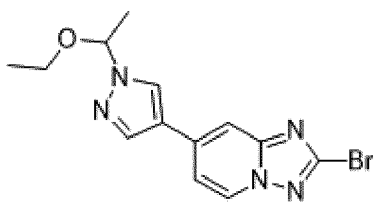
Смесь бромид меди(II) (4,23 г, 18,94 ммоль) и *трет*-бутилнитрита (90 мас.%, 6,01 мл, 45,5 ммоль) в CH_3CN (95 мл) перемешивали при 60 °C в течение 30 мин. Смесь выливали в смесь 5-хлор-6-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-амин (*стадия 1*) в CH_3CN (95 мл), и реакцию смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут, а затем нагревали до 60°C в течение 30 минут. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь разбавляли насыщ. водн. $NaHCO_3$ и экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$ и фильтровали через слой SiO_2 (5 г). Фильтровальный осадок промывали CH_2Cl_2 , и фильтрат концентрировали. Полученный неочищенный остаток

очищали колоночной флэш-хроматографией (120 г SiO₂, EtOAc/гексаны). Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали, остаток растворяли в минимальном количестве ТГФ с последующим медленным добавлением гексанов, и полученную смесь суспендировали в течение 30 мин. Твердый осадок собирали фильтрованием, промывали гексаном и сушили на воздухе с получением 2-бром-5-хлор-6-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для C₁₂H₁₃BrClN₆O (M+H)⁺: m/z=371,0; найдено 371,0.

Пример 1. N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин



Стадия 1: 2-бром-7-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



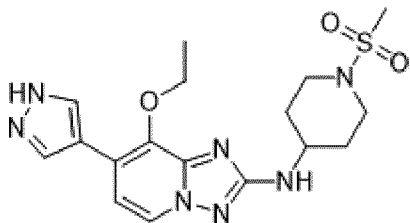
К раствору 2,7-дибром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (AstaTech, № по каталогу 67344: 60,0 мг, 0,217 ммоль), 1-(1-этоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (AstaTech, № по каталогу 67344: 57,7 мг, 0,217 ммоль) и фосфата калия (138 мг, 0,65 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,4 мл) добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2-(2'-амино-1,1'-бифенил))палладий(II) (17,05 мг, 0,022 ммоль). Сосуд продували азотом, и реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водным раствором NH₄OH и затем экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₁₃H₁₅BrN₅O (M+H)⁺: m/z=336,1, 338,1; найдено 336,2, 338,2.

Стадия 2: N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин

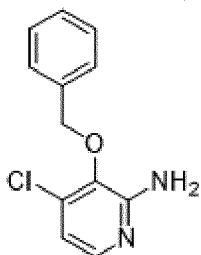
К раствору 2-бром-7-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (27,4 мг, 0,082 ммоль), 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амина (Combi-Blocks, № по каталогу ST-7136: 16 мг, 0,09 ммоль) и *трет*-бутоксид натрия (31,4 мг, 0,326 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли AdBrettPhos Pd G3 (7 мг, 0,0008 ммоль). Сосуд продували азотом, и реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 5 часов. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли 1 М водный

раствор HCl (1 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли. ЖХ-МС рассчитано для $C_{15}H_{20}N_7O_2S$ (M+H)⁺: m/z=362,1; найдено 362,1.

Пример 2. 8-этокси-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-амин

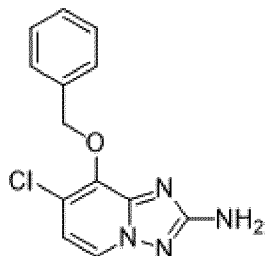


Стадия 1: 3-(бензилокси)-4-хлорпиридин-2-амин



К раствору *трет*-бутил-4-хлор-3-гидроксипиридин-2-илкарбамата (Matrix, № по каталогу 032309: 1,0 г, 4,09 ммоль) и (бромметил)бензола (699 мг, 4,09 ммоль) в ТГФ (14 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 196 мг, 4,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором NH₄OH и затем экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали, и концентрировали. Неочищенный остаток затем растворяли в диоксане (10 мл). Добавляли HCl (4 М в диоксане, 2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще 2 часа. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный остаток использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{12}H_{12}ClN_2O$ (M+H)⁺: m/z=235,1; найдено 235,1.

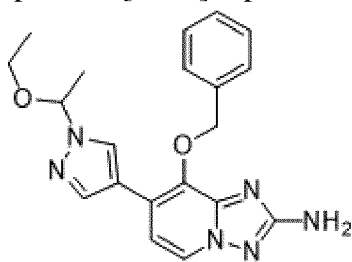
Стадия 2: 8-(бензилокси)-7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-амин



К раствору 3-(бензилокси)-4-хлорпиридин-2-амин (939 мг, 4,0 ммоль) и О-этилкарбонизотиоцианатидата (525 мг, 4,0 ммоль) в диоксане (16 мл) добавляли DIPEA (0,7 мл, 4,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь затем гасили водным раствором NH₄OH и экстрагировали

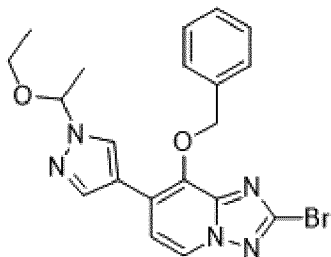
этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали, и концентрировали. Неочищенный остаток затем растворяли в этаноле (15 мл). В отдельном сосуде гидрохлорид гидроксилamina (1,39 г, 20,0 ммоль) и DIPEA (2,1 мл, 12 ммоль) перемешивали в этаноле (10 мл) в течение 5 мин при комнатной температуре. Затем две реакционные смеси объединяли и перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь затем гасили водным раствором NH_4OH и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали, и концентрировали. неочищенный остаток использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClN}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=275,1$; найдено 275,1.

Стадия 3: 8-(бензилокси)-7-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин



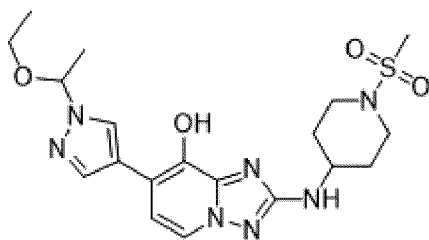
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для примера 1, стадия 1 с использованием 8-(бензилокси)-7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин вместо 2,7-дибром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=379,2$; найдено 379,2.

Стадия 4: 8-(бензилокси)-2-бром-7-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



К смеси 8-(бензилокси)-7-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин (568,0 мг, 1,5 ммоль) и Cu(II)Br_2 (335 мг, 1,5 ммоль) в ацетонитриле (7,5 мл) добавляли трет-бутилнитрит (0,428 мл, 3,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разбавляли DCM и промывали водой и рассолом. Органическую фазу сушили над MgSO_4 , фильтровали и затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 5% MeOH в ДХМ, с получением целевого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{BrN}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=442,1$, 444,1; найдено 442,1, 444,1.

Стадия 5: 7-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-иламино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ол

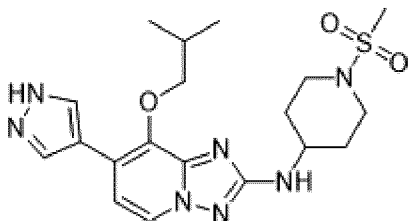


Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для *примера 1, стадия 2* с использованием 8-(бензилокси)-2-бром-7-(1-(1-этоксипропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина, вместо 2-бром-7-(1-(1-этоксипропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина. Стадия сочетания по Бухвальду позволила получить 8-(бензилокси)-7-(1-(1-этоксипропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин. Однако, в условиях реакции около 40% исходного продукта превращалось в депротектированный спирт. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 5% MeOH в ДХМ, с получением целевого спиртового продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{19}H_{28}N_7O_4S$ ($M+H$)⁺: $m/z=450,2$; найдено 450,2.

Стадия 6: 8-этоксипропан-2-ил-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин

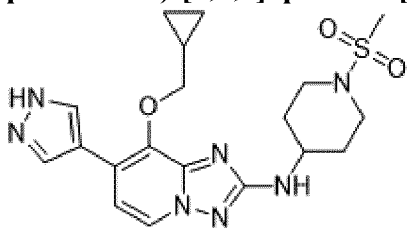
К раствору 7-(1-(1-этоксипропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-иламино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ола (33,0 мг, 0,073 ммоль) и йодэтана (11,5 мг, 0,073 ммоль) в сухом ДМФ (1,0 мл) добавляли CS_2CO_3 (36 мг, 0,110 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 50 °C в течение 1 часа. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли 1 М водный раствор HCl (0,5 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли. ЖХ-МС рассчитано для $C_{17}H_{24}N_7O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=406,2$; найдено 406,2.

Пример 3. 8-изобутоксипропан-2-ил-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин

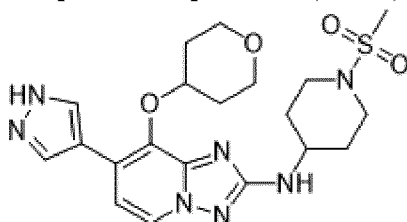


Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для *примера 2, стадия 6* с использованием 1-бром-2-метилпропана вместо йодэтана. Реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли. ЖХ-МС рассчитано для $C_{19}H_{28}N_7O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=434,2$; найдено 434,2.

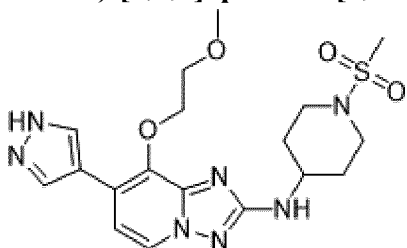
Пример 4. 8-(циклопропилметокси)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-

(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин

Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для *примера 2, стадия 6* с использованием (бромметил)циклопропана вместо йодэтана. Реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли. ЖХ-МС рассчитано для $C_{19}H_{26}N_7O_3S$ (M+H)⁺: m/z=432,2; найдено 432,2.

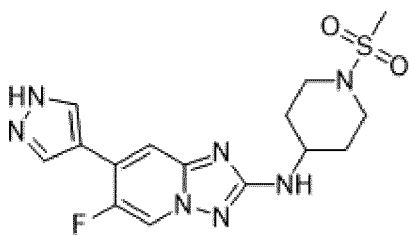
Пример 5. N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-8-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин

Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для *примера 2, стадия 6* с использованием 4-бромтетрагидро-2H-пирана вместо йодэтана. Реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли. ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{28}N_7O_4S$ (M+H)⁺: m/z=462,2; найдено 462,2.

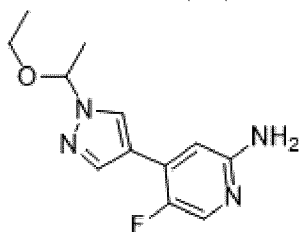
Пример 6. 8-(2-метоксиэтокси)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин

Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для *примера 2, стадия 6* с использованием 1-бром-2-метоксиэтана вместо йодэтана. Реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли. ЖХ-МС рассчитано для $C_{18}H_{26}N_7O_4S$ (M+H)⁺: m/z=436,2; найдено 436,2.

Пример 7. 6-фтор-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин

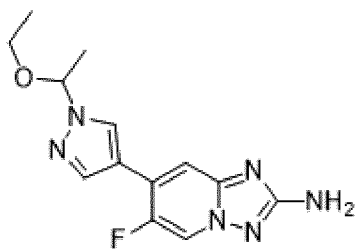


Стадия 1: 4-(1-(1-этоксиэтил)-1H-тиразол-4-ил)-5-фтортиридин-2-амин



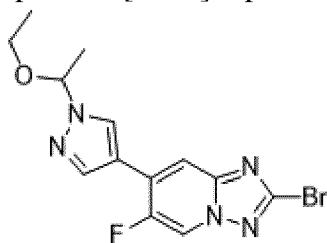
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для *примера 1, стадия 1* с использованием 5-фтор-4-йодпиридин-2-амина вместо 2,7-дибром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина. ЖХ-МС рассчитано для $C_{12}H_{16}FN_4O$ ($M+H$)⁺: $m/z=251,2$; найдено 251,2.

Стадия 2: 7-(1-(1-этоксиэтил)-1H-тиразол-4-ил)-6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]тиридин-2-амин



Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для *примера 2, стадия 2* с использованием 4-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-5-фторпиридин-2-амина вместо 3-(бензилокси)-4-хлорпиридин-2-амина. ЖХ-МС рассчитано для $C_{13}H_{16}FN_6O$ ($M+H$)⁺: $m/z=291,2$; найдено 291,2.

Стадия 3: 2-бром-7-(1-(1-этоксиэтил)-1H-тиразол-4-ил)-6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]тиридин

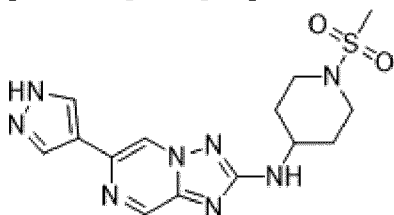


Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для *примера 2, стадия 4* с использованием 7-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амина вместо 8-(бензилокси)-7-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амина. ЖХ-МС рассчитано для $C_{13}H_{14}BrFN_5O$ ($M+H$)⁺: $m/z=354,1$, 356,1; найдено 354,1, 356,1.

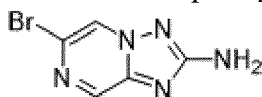
Стадия 4: 6-фтор-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин

Это соединение получали, с использованием процедур, аналогичных описанным для *примера 1, стадия 2* с использованием 2-бром-7-(1-(1-этоксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина вместо 2-бром-7-(1-(1-этоксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина. Реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли. ЖХ-МС рассчитано для $C_{15}H_{19}FN_7O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=380,2$; найдено 380,2.

Пример 8. N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиазин-2-амин

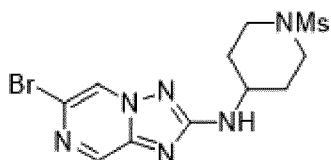


Стадия 1: 6-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиазин-2-амин



К раствору 5-бромпиразин-2-амина (500 мг, 2,87 ммоль) (Ark Pharm, № по каталогу 187079) в 1,4-диоксане (14,4 мл) добавляли О-этилкарбонизотиоцианатидат (356 мкл, 3,02 ммоль) (Aldrich, № по каталогу 226327). Полученный раствор перемешивали в течение 18 часов и затем концентрировали досуха. Добавляли MeOH (12 мл), DIPEA (1,51 мл, 8,62 ммоль) и гидрохлорид гидроксилamina (998 мг, 14,4 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь нагревали при 60 °C еще 3 часа до разбавления H₂O (100 мл). Реакционную смесь фильтровали через воронку из пористого стекла, и фильтровальный осадок промывали водой (5 мл x 3) и сушили в вакууме с получением продукта в виде белого порошка (441 мг, 72%). ЖХ-МС рассчитано для $C_5H_5BrN_5$ ($M+H$)⁺: $m/z=214,0$, 216,0; найдено 214,1, 216,1.

Стадия 2: 6-бром-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиазин-2-амин



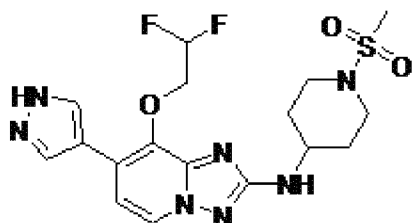
К раствору 6-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиазин-2-амина (50 мг, 0,234 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-он (41,4 мг, 0,234 ммоль) и НОAc (10 мкл). Через 30 минут добавляли триацетоксиборгидрид натрия (99 мг, 0,467 ммоль). Через 1 час к реакционной смеси добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ (2 мл) с последующей экстракцией дихлорметаном (1 мл x 5). Объединенные органические слои

сушили Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{BrN}_6\text{O}_2\text{S}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=375,0$; найдено 375,1.

Стадия 3: N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пирозин-2-амин

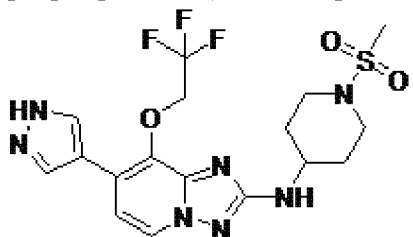
К раствору указанного выше неочищенного продукта *трет*-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (137 мг, 0,467 ммоль) и карбоната натрия (49,5 мг, 0,467 ммоль) в диоксане (1,6 мл) и воде (0,4 мл) добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (38,2 мг, 0,047 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100 °C. Через 12 часов к реакционной смеси добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл). Через 3 часа реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=363,1$; найдено 363,2.

Пример 9. 8-(2,2-дифторэтокси)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин



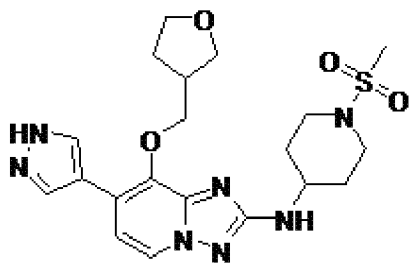
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для *примера 2, стадия 6* с использованием 1,1-дифтор-2-йодэтана вместо йодэтана. Реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=442,2$; найдено 442,2.

Пример 10. N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-8-(2,2,2-трифторэтокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин



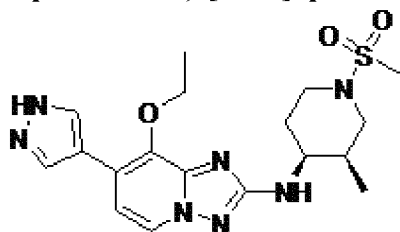
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для *примера 2, стадия 6* с использованием 1,1,1-трифтор-2-йодэтана вместо йодэтана. Реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=460,2$; найдено 460,2.

Пример 11. N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-8-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин

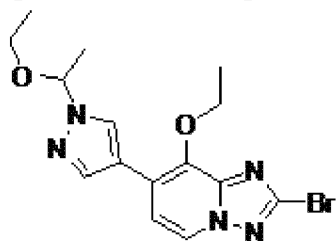


Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для *примера 2, стадия 6* с использованием 3-(йодметил)тетрагидрофурана вместо йодэтана. Реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли. ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{28}N_7O_4S$ (M+H)⁺: m/z=462,2; найдено 462,2.

Пример 12. 8-этокси-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-амин

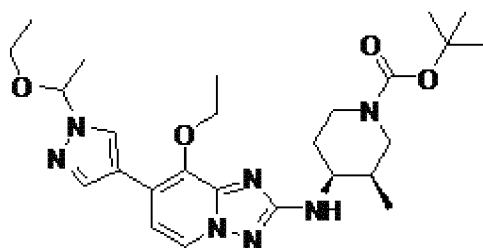


Стадия 1: 2-бром-8-этокси-7-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин



Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для *примера 2, стадии 1-4*, с йодэтаном вместо (бромметил)бензола на *стадии 1*. ЖХ-МС рассчитано для $C_{15}H_{19}BrN_5O_2$ (M+H)⁺: m/z=380,1, 382,1; найдено 380,2, 382,2.

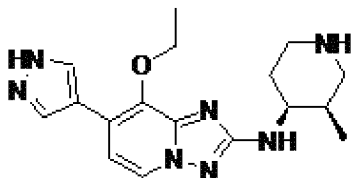
Стадия 2: трет-бутил-(3R,4S)-4-((8-этокси-7-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил)амино)-3-метилпиперидин-1-карбоксилат



Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для *примера 1, стадия 2* с использованием 2-бром-8-этокси-7-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина вместо 2-бром-7-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина, и трет-бутил (3R,4S)-4-амино-3-

метилпиперидин-1-карбоксилата (J & W PharmLab, № по каталогу 60R1020) вместо 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амин. ЖХ-МС рассчитано для $C_{26}H_{40}N_7O_4$ $(M+H)^+$: $m/z=514,3$; найдено 514,4.

Стадия 3: 8-этокси-N-((3R,4S)-3-метилпиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-амин

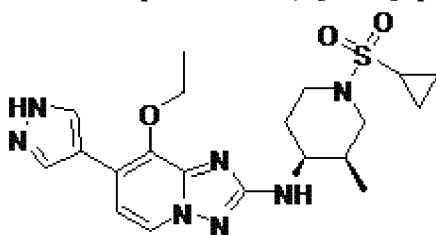


Неочищенный образец трет-бутил-(3R,4S)-4-((8-этокси-7-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил)амино)-3-метилпиперидин-1-карбоксилата растворяли в 10% ТФУ в ДХМ. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли. ЖХ-МС рассчитано для $C_{14}H_{24}N_7O$ $(M+H)^+$: $m/z=342,2$; найдено 342,3.

Стадия 4: 8-этокси-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-амин

К раствору 8-этокси-N-((3R,4S)-3-метилпиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-амин (5,0 мг, 0,015 ммоль) и DIPEA (5,12 мкл, 0,029 ммоль) в MeCN (1,0 мл) добавляли метансульфонилхлорид (1,020 мкл, 0,013 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли. ЖХ-МС рассчитано для $C_{18}H_{26}N_7O_3S$ $(M+H)^+$: $m/z=420,2$; найдено 420,2. ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,31 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,22 (с, 2H), 7,17 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,74 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,52 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,86 (м, 1H), 3,25 (ддд, J=12,0, 8,5, 3,5 Гц, 1H), 3,17-3,06 (м, 3H), 2,86 (с, 3H), 2,18 (м, 1H), 1,84 (дтд, J=13,5, 6,9, 3,6 Гц, 1H), 1,75 (дтд, J=12,7, 8,0, 3,9 Гц, 1H), 1,35 (т, J=7,0 Гц, 3H), 0,92 (д, J=6,9 Гц, 3H).

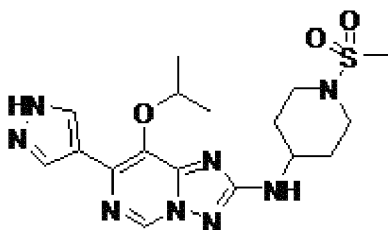
Пример 13. N-((3R,4S)-1-(циклопропилсульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-8-этокси-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-амин



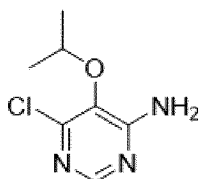
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для *примера 12, стадия 4*, с использованием циклопропансульфонилхлорида вместо метансульфонилхлорида. Реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением целевого продукта в

виде его ТФУ соли. ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{28}N_7O_3S$ $(M+H)^+$: $m/z=446,2$; найдено 446,3.

Пример 14. 8-изопропокси-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиридин-2-амин

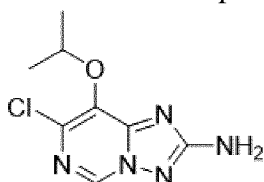


Стадия 1: 6-хлор-5-изопропоксипиримидин-4-амин



Раствор 4-амино-6-хлорпиримидин-5-ола (Aldlab, № по каталогу AP95670: 200 мг, 1,4 ммоль), 2-йодпропана (0,27 мл, 2,75 ммоль) и K_2CO_3 (380 мг, 2,75 ммоль) в безводном ДМФ (4,58 мл, 0,3 М) перемешивали при 60 °С в течение 1 часа. Затем к реакционной смеси добавляли EtOAc и H_2O . Органический слой промывали 10%-ным LiCl (водн) (2х) и рассолом, сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-хлор-5-изопропоксипиримидин-4-амин в виде твердого вещества кремового цвета (246,4 мг, выход 96%). ЖХ-МС рассчитано для $C_7H_{11}ClN_3O$ $(M+H)^+$: $m/z=188,1$; найдено 188,0.

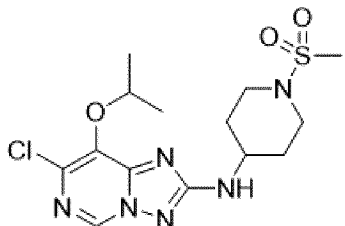
Стадия 2: 7-хлор-8-изопропокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин



Раствор 6-хлор-5-изопропоксипиримидин-4-амин (246,4 мг, 1,3 ммоль) и этоксикарбонилизотиоцианата (0,16 мл, 1,4 ммоль) в безводном диоксане (4,4 мл) перемешивали при 60 °С в течение ночи. Затем реакционную смесь нагревали до 100 °С и перемешивали при 100 °С в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали, промывали H_2O , экстрагировали EtOAc 3 раза, сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в безводном метаноле (3 мл) и этаноле (3 мл) и затем добавляли гидрохлорид гидроксиламина (456,0 мг, 6,6 ммоль) и DIPEA (0,69 мл, 3,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 5 часов. Реакцию охлаждали и к реакционной смеси добавляли воду. Раствор экстрагировали в EtOAc 3 раза, сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали при пониженном давлении с получением 7-хлор-8-изопропокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин в виде в виде твердого вещества кремового цвета (187,3 мг, выход 63%). ЖХ-МС

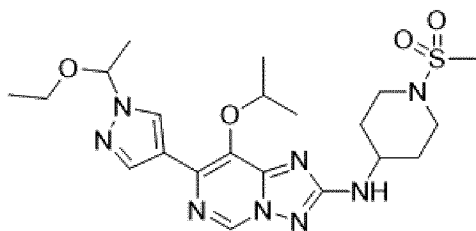
рассчитано для $C_8H_{11}ClN_5O$ ($M+H$)⁺: $m/z=228,1$; найдено 228,0.

Стадия 3: 7-хлор-8-изопропокси-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин



Раствор 7-хлор-8-изопропокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин (30,0 мг, 0,13 ммоль) и 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-она (70,0 мг, 0,4 ммоль) в ДМФ (0,3 мл)/ТФУ (0,3 мл) (1:1) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Затем при комнатной температуре по каплям добавляли раствор триацетоксиборгидрида натрия (98,0 мг, 0,46 ммоль) в ДМФ (0,3 мл)/ТФУ (0,3 мл) (1:1), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли дополнительное количество 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-она (35 мг). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили H_2O и насыщали $NaHCO_3$. Раствор экстрагировали в EtOAc 3 раза, промывали 10% LiCl (водн.) и рассолом, сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (ISCO, 4 г диоксида кремния, от 0 до 100% EtOAc в гексанах) с получением 7-хлор-8-изопропокси-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин в виде прозрачного масла (33,8 мг, выход 66%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{14}H_{22}ClN_6O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=389,1$; найдено 389,3.

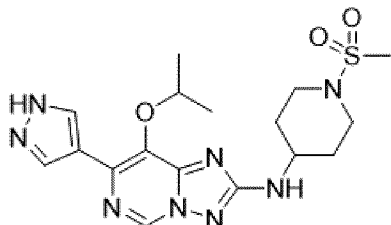
Стадия 4: 7-(1-(1-этоксиэтил)-1H-тиразол-4-ил)-8-изопропокси-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин



Смесь 7-хлор-8-изопропокси-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин (33,8 мг, 0,09 ммоль) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2-(2'-амино-1,1'-бифенил))палладий(II) (6,8 мг, 8,7 мкмоль), 1-(1-этоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (35,0 мг, 0,1 ммоль) и фосфата калия (55,0 мг, 0,261 ммоль) добавляли в 4-драмовый сосуд. Сосуд продували азотом 3х и затем добавляли диоксан (2,6 мл) и воду (0,6 мл). Раствор нагревали до 100 °С, и реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и добавляли EtOAc и H_2O . Раствор экстрагировали в EtOAc 3 раза, промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной

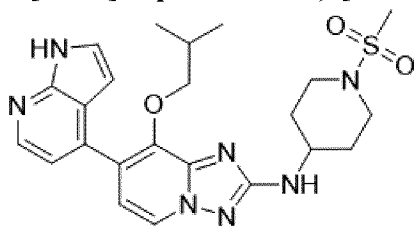
хроматографией (ISCO, 4 г диоксида кремния, от 0 до 100% EtOAc в гексанах) с получением 7-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-8-изопропокси-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин в виде светло-желтого масла (16,8 мг, выход 39%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{21}H_{33}N_8O_4S$ ($M+H$)⁺: $m/z=493,2$; найдено 493,2.

Стадия 5: 8-изопропокси-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин

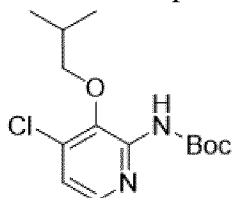


Раствор 7-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-8-изопропокси-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло [1,5-с]пиримидин-2-амин (16,8 мг, 0,03 ммоль) и 1M HCl (водный) (0,5 мл, 0,5 ммоль) в диоксане (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем реакционную смесь разбавляли $CH_3CN/MeOH$, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли. ЖХ-МС рассчитано для $C_{17}H_{25}N_8O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=421,2$; найдено 421,2. ¹H ЯМР (600 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,11 (с, 1H), 8,24 (с, 2H), 7,11 (с, 1H), 5,59-5,51 (м, 1H), 3,68-3,61 (м, 1H), 3,55-3,49 (м, 2H), 2,94-2,88 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,07-2,01 (м, 2H), 1,63-1,55 (м, 2H), 1,31 (д, J=6,2 Гц, 6H).

Пример 15. 8-изобутоксид-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-амин



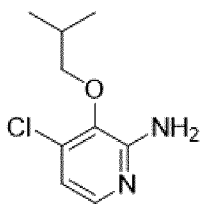
Стадия 1: трет-бутил(4-хлор-3-изобутоксипиридин-2-ил)карбамат



К раствору трет-бутил (4-хлор-3-гидроксипиридин-2-ил)карбамата (Adesis, № по каталогу 2-492: 1,20 г, 4,90 ммоль), 2-метилпропан-1-ола (0,727 г, 9,81 ммоль) и трифенилфосфина (0,058 г, 7,85 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли DEAD (1,242 мл, 7,85 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на флэш-

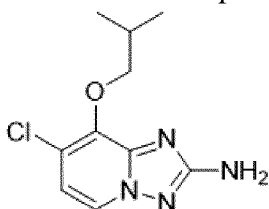
колонке с 0-20% ЭА в гексанах с получением целевого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{14}H_{22}ClN_2O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=301,1$; найдено 301,1.

Стадия 2: 4-хлор-3-изобутоксипиридин-2-амин



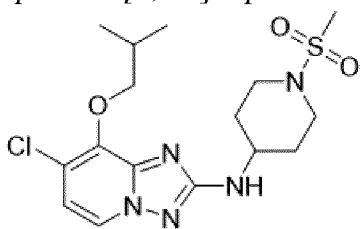
4N HCl в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли к *трет*-бутил(4-хлор-3-изобутоксипиридин-2-ил)карбамату (со *стадии 1*) в MeOH (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением целевого продукта в виде соли HCl. ЖХ-МС рассчитано для $C_9H_{14}ClN_2O$ ($M+H$)⁺: $m/z=201,1$; найдено 201,1.

Стадия 3: 7-хлор-8-изобутоксиди[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин



Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для *примера 2, стадия 2* с использованием 4-хлор-3-изобутоксипиридин-2-аминf вместо 3-(бензилокси)-4-хлорпиридин-2-аминa. ЖХ-МС рассчитано для $C_{10}H_{14}ClN_4O$ ($M+H$)⁺: $m/z=241,1$; найдено 241,0.

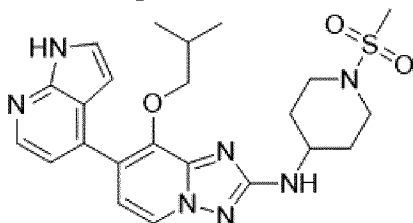
Стадия 4: 7-хлор-8-изобутоксиди-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин



Реакционную смесь 7-хлор-8-изобутоксиди[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-аминa (0,84 г, 3,49 ммоль) и 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-она (1,86 г, 10,47 ммоль) в ДМФ (6,0 мл) и ТФУ (6,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем при комнатной температуре по каплям добавляли раствор триацетоксиборгидрида натрия (2,56 г, 12,08 ммоль) в ДМФ (2 мл) и ТФУ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще 30 мин. Затем смесь гасили насыщенным водным $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на флэш-колонке с 0-10% этилацетата в ДХМ с получением целевого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{16}H_{25}ClN_5O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=402,1$; найдено

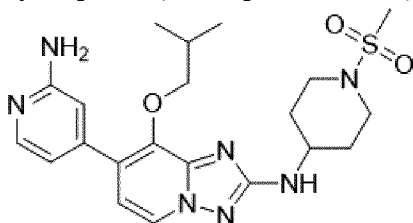
402,1.

Стадия 5: 8-изобутокси-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин



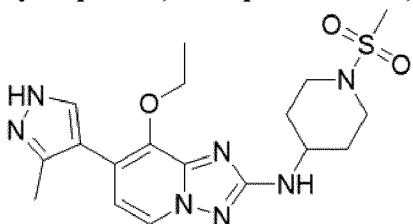
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для *примера 1*, *стадия 1* с использованием 7-хлор-8-изобутокси-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина, вместо 2,7-дибром-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина и 1-(1-этоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола. Реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли. ЖХ-МС рассчитано для C₂₃H₃₀N₇O₃S (M+H)⁺: m/z=484,2; найдено 484,2.

Пример 16. 7-(2-аминопиридин-4-ил)-8-изобутокси-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин

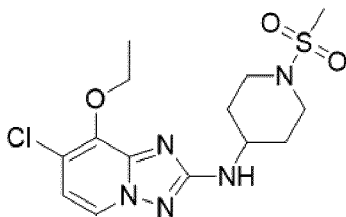


Это соединение получали, с использованием процедур, аналогичных описанным для *примера 1*, *стадия 1* с использованием 7-хлор-8-изобутокси-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин вместо 2,7-дибром-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина и 1-(1-этоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола. Реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли. ЖХ-МС рассчитано для C₂₁H₃₀N₇O₃S (M+H)⁺: m/z=460,2; найдено 460,2.

Пример 17. 8-этокси-7-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин



Стадия 1: 7-хлор-8-этокси-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин

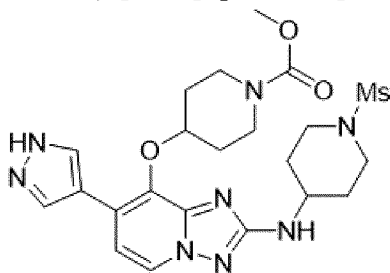


Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для примера 15, стадии 1-4 с использованием этанола вместо 2-метилпропан-1-ола на стадии 1. ЖХ-МС рассчитано для $C_{14}H_{21}ClN_5O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=374,1$; найдено 374,1.

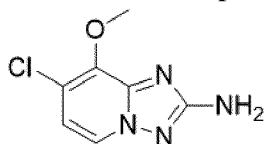
Стадия 2: 8-этокси-7-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин

Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для примера 1, стадия 1 с использованием 7-хлор-8-этокси-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин и 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола, вместо 2,7-дибром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина и 1-(1-этоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола. Реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли. ЖХ-МС рассчитано для $C_{18}H_{26}N_7O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=420,2$; найдено 420,2.

Пример 18. Метил 4-((2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат

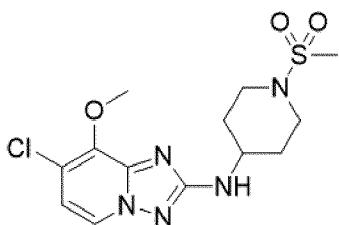


Стадия 1: 7-хлор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин



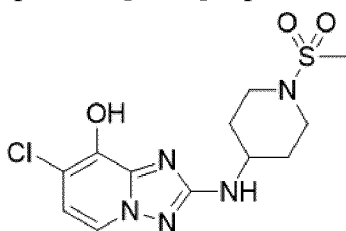
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для примера 2 стадии 1-2 с использованием метилиодида вместо (бромметил)бензола на стадии 1. ЖХ-МС рассчитано для $C_7H_8ClN_4O$ ($M+H$)⁺: $m/z=199,1$; найдено 199,1.

Стадия 2: 7-хлор-8-метокси-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин



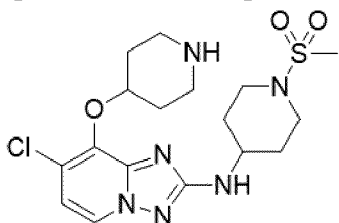
Это соединение получали, с использованием процедур, аналогичных описанным для *примера 15, стадия 4* с использованием 7-хлор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин вместо 7-хлор-8-изобутокс-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин. ЖХ-МС рассчитано для $C_{13}H_{19}ClN_5O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=360,1$; найдено 360,2.

*Стадия 3: 7-хлор-2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-8-ол*



В круглодонной колбе 7-хлор-8-метокси-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин (0,72 г, 2 ммоль) растворяли в 6,7 мл ДХМ. В колбу по каплям добавляли 1 М ВВг₃ в ДХМ (8 мл, 8 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 3 часов. Неочищенную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃, и смесь промывали этилацетатом. Водную фазу затем подкисляли 1 М водным раствором HCl и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{12}H_{17}ClN_5O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=346,1$; найдено 346,2.

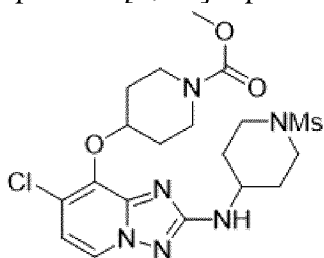
*Стадия 4: 7-хлор-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-8-(пиперидин-4-илокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин*



Вос-защищенный пиперидин получали, используя процедуры, аналогичные описанным для *примера 2, стадия 1*, с использованием *трет*-бутил-4-бромпиперидин-1-карбоксилата вместо (бромметил)бензола. Неочищенный остаток затем растворяли в диоксане. Добавляли 4 М HCl в диоксане, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще 2 часа. Реакционную смесь концентрировали, и неочищенный остаток использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной

очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{17}H_{26}ClN_6O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=429,2$; найдено 429,4.

Стадия 5: Метил-4-((7-хлор-2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат

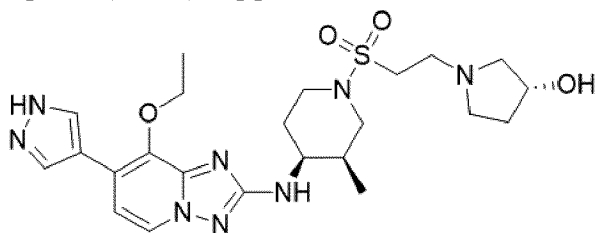


Это соединение получали с использованием процедур, подобных описанным для *примера 12*, *стадия 4* с использованием метилхлорформиата вместо метансульфонилхлорида. ЖХ-МС рассчитано для $C_{19}H_{28}ClN_6O_5S$ ($M+H$)⁺: $m/z=487,2$; найдено 487,3.

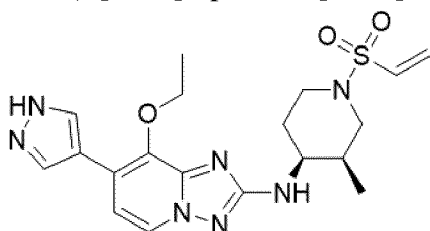
Стадия 6: 4-((2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-7-(1H-тиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат

Прекурсор готовили, используя процедуры, аналогичные описанным для *примера 1*, *стадия 1*, с использованием метил 4-((7-хлор-2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата вместо 2,7-дибром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли 1 М водный раствор HCl, и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли. ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{31}N_8O_5S$ ($M+H$)⁺: $m/z=519,2$; найдено 519,3.

Пример 19. (R)-1-(2-(((3R,4S)-4-((8-этокси-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)амино)-3-метилпиперидин-1-ил)сульфонил)этил)пирролидин-3-ол



Стадия 1: 8-этокси-N-((3R,4S)-3-метил-1-(винилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-тиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин



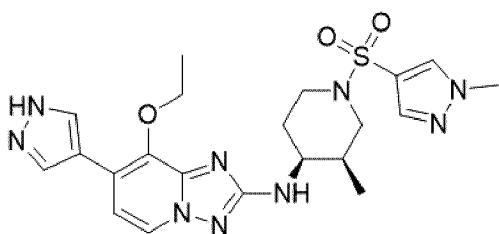
Это соединение получали с использованием процедур, подобных описанным для

примера 12, стадия 4 с использованием 2-хлорэтан-1-сульфонилхлорида вместо метансульфонилхлорида. ЖХ-МС рассчитано для $C_{19}H_{26}N_7O_3S$ $(M+H)^+$: $m/z=432,2$; найдено 432,3.

Стадия 2: (R)-1-(2-(((3R,4S)-4-((8-этокси-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил)амино)-3-метилпиперидин-1-ил)сульфонил)этил)пирролидин-3-ол

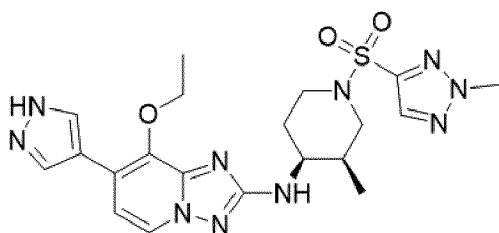
К неочищенной реакционной смеси со стадии 1 добавляли дополнительное количество DIPEA (2 экв) и (R)-пирролидин-3-ола (2 экв). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли. ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{35}N_8O_4S$ $(M+H)^+$: $m/z=519,3$; найдено 519,4.

Пример 20. 8-этокси-N-((3R,4S)-3-метил-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-амин



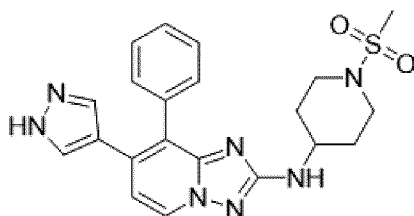
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для примера 12, стадия 4, с использованием 1-метил-1H-пиразол-4-сульфонилхлорида вместо метансульфонилхлорида. ЖХ-МС рассчитано для $C_{21}H_{28}N_9O_3S$ $(M+H)^+$: $m/z=486,2$; найдено 486,4.

Пример 21. 8-этокси-N-((3R,4S)-3-метил-1-((2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-амин

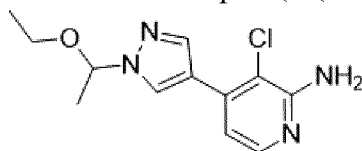


Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для примера 12, стадия 4, с использованием 2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-сульфонилхлорида вместо метансульфонилхлорида. ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{27}N_{10}O_3S$ $(M+H)^+$: $m/z=487,2$; найдено 487,4.

Пример 22. N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-8-фенил-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-амин

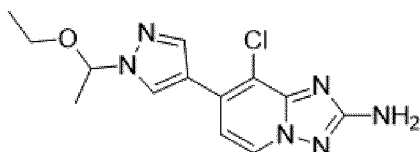


Стадия 1: 3-хлор-4-(1-(1-этоксипропил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин



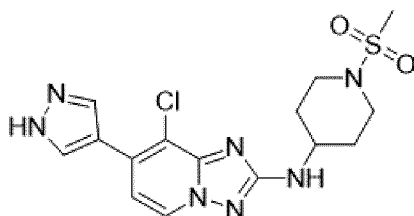
Реакционную смесь 3,4-дихлорпиридин-2-амин (440 мг, 2,70 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2-(2'-амино-1,1'-бифенил))палладия(II) (212 мг, 0,270 ммоль), фосфата калия (1719 мг, 8,10 ммоль), 1-(1-этоксипропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (790 мг, 2,97 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (5 мл) перемешивали в атмосфере N₂ при 60 °C в течение 2 часов. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на флэш-колонке 0-40% EtOAc в ДХМ с получением целевого продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₁₂H₁₆ClN₄O (M+H)⁺: m/z=267,1; найдено 267,1.

Стадия 2: 8-Хлор-7-(1-(1-этоксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-амин



К раствору вышеуказанного продукта 3-хлор-4-(1-(1-этоксипропил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин (0,70 г, 2,62 ммоль) в MeCN (20 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли O-этилкарбонизотиоцианатидат (0,464 мл, 3,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. В отдельной колбе гидрохлорид гидроксилamina (0,547 г, 7,87 ммоль) и DIPEA (1,375 мл, 7,87 ммоль) перемешивали в смеси метанола и этанола (v/v, 1:1, 20 мл) при комнатной температуре в течение 5 мин. Затем обе реакционные смеси объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем при 50°C еще 2 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, и остаток обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на флэш-колонке 0-5% MeOH в ДХМ с получением целевого продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₁₃H₁₆ClN₆O (M+H)⁺: m/z=307,1; найдено 307,1.

Стадия 3: 8-хлор-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-амин

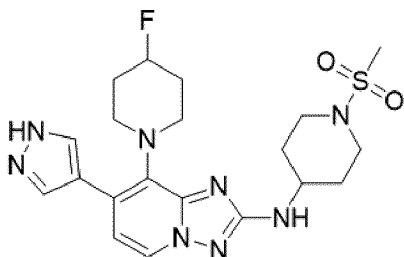


Реакционную смесь 8-хлор-7-(1-(1-этоксизтил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин и 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-она (0,698 г, 3,94 ммоль) в ДМФ/ТФУ (5 мл/4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По каплям добавляли раствор триацетоксиборгидрида натрия (0,890 г, 4,20 ммоль) в ДМФ/ТФУ (4 мл/3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на флэш-колонке 0-5% MeOH в ДХМ с получением целевого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClN}_7\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=396,1$; найдено 396,3.

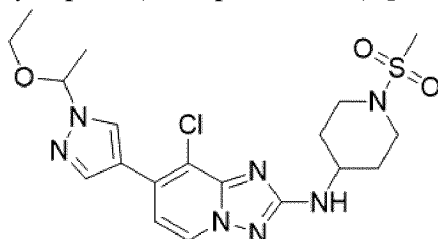
Стадия 4: N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-8-фенил-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин

Реакционную смесь 8-хлор-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин (10,0 мг, 0,025 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2-(2'-амино-1,1'-бифенил))палладия(II) (1,988 мг, 2,53 мкмоль), Na_2CO_3 (8,03 мг, 0,076 ммоль), фенилбороновой кислоты (4,62 мг, 0,038 ммоль в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,5 мл). перемешивали в атмосфере N_2 при 120°C в течение ночи. Смесь доводили до pH 2 с помощью ТФУ и очищали ВЭЖХ (pH 2) с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=438,2$; найдено 438,2.

Пример 23. 8-(4-фторпиперидин-1-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин



Стадия 1: 8-хлор-7-(1-(1-этоксизтил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин

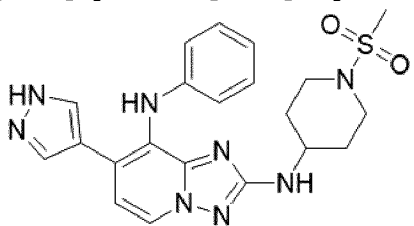


Реакционную смесь 8-хлор-7-(1-(1-этоксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин (*пример 22*, стадия 2, 0,35 г, 1,14 ммоль) и 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-она (607 мг, 3,42 ммоль) в ДМФ (1,9 мл) и ТФУ (1,9 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Затем при комнатной температуре по каплям добавляли раствор триацетоксиборогидрида натрия (725 мг, 3,42 ммоль) в ДМФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще 30 мин. Затем смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на флэш-колонке с получением целевого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=468,2$; найдено 468,2.

Стадия 2: 8-(4-фторпиперидин-1-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1*H*-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин

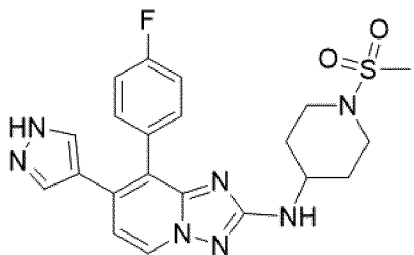
К раствору 8-хлор-7-(1-(1-этоксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин (20 мг, 0,043 ммоль), 4-фторпиперидина (4,41 мг, 0,043 ммоль) и *трет*-бутоксид натрия (16,43 мг, 0,171 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли RuPhos Pd G3 (1,8 мг, 0,002 ммоль). Сосуд продували азотом, и реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 12 часов. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли 1 М водный раствор HCl (1 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{FN}_8\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=463,2$; найдено 463,2.

Пример 24. N²-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-N⁸-фенил-7-(1*H*-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2,8-диамин



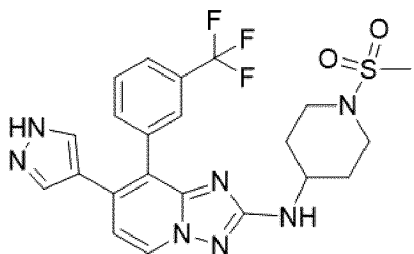
К раствору 8-хлор-7-(1-(1-этоксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин (*пример 23*, стадия 1, 20 мг, 0,043 ммоль), анилина (4 мг, 0,043 ммоль), ксанфоса (2,473 мг, 4,27 мкмоль) и Cs_2CO_3 (27,8 мг, 0,085 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3,91 мг, 4,27 мкмоль). Сосуд продували азотом, и реакционную смесь перемешивали при 120 °C в течение 12 часов. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли 1 М водный раствор HCl (1 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=453,2$; найдено 453,4.

Пример 25. 8-(4-фторфенил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин



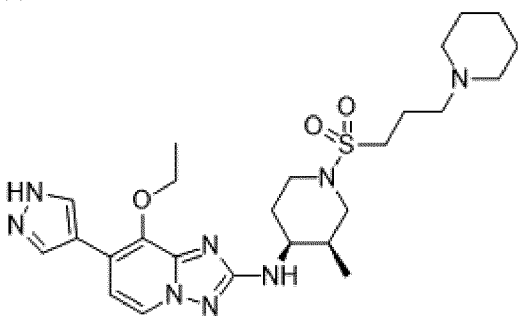
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для *примера 22, стадия 4* с использованием (4-фторфенил)борной кислоты в качестве борной кислоты. ЖХ-МС рассчитано для $C_{21}H_{23}FN_7O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=456,2$; найдено 456,1.

Пример 26. N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-8-(3-(трифторметил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин

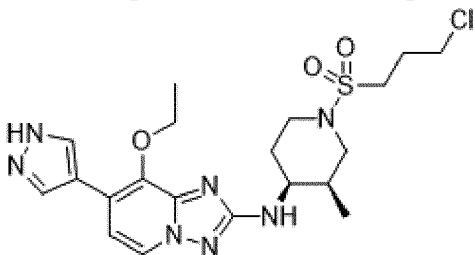


Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для *примера 22, стадия 4* с использованием (3-(трифторметил)фенил)борной кислоты в качестве борной кислоты. ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{23}F_3N_7O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=506,2$; найдено 506,1.

Пример 27. 8-этоксипиперидин-1-((3-(пиперидин-1-ил)пропил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин



Стадия 1: N-((3R,4S)-1-((3-хлорпропил)сульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-8-этоксипиперидин-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин

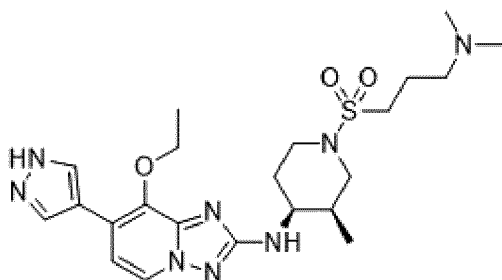


Это соединение получали, используя процедуры, аналогичные описанным для *примера 12, стадия 4*, с использованием 3-хлорпропан-1-сульфонилхлорид вместо метансульфонилхлорида. ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{29}ClN_7O_3S$ (M+H)⁺: m/z=482,2; найдено 482,1.

Стадия 2: 8-этоксид-N-((3R,4S)-3-метил-1-((3-(пиперидин-1-ил)пропил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-амин

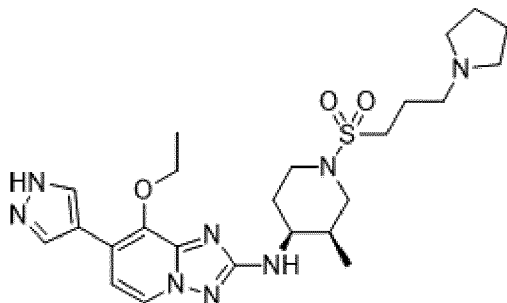
К неочищенной реакционной смеси со стадии 1 добавляли дополнительное количество DIPEA (2 экв) и пиперидина (2 экв). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли. ЖХ-МС рассчитано для $C_{25}H_{39}N_8O_3S$ (M+H)⁺: m/z=531,3; найдено 531,4.

Пример 28. N-((3R,4S)-1-((3-(диметиламино)пропил)сульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-8-этоксид-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-амин



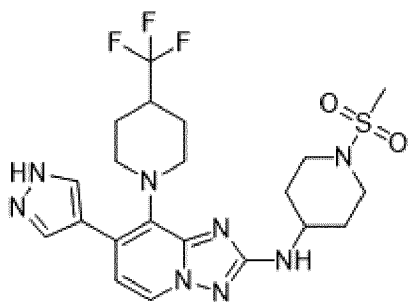
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для *примера 27*, с использованием диметиламина (2,0 М раствор ТГФ) вместо пиперидина на *стадии 2*. ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{35}N_8O_3S$ (M+H)⁺: m/z=491,3; найдено 491,2.

Пример 29. 8-этоксид-N-((3R,4S)-3-метил-1-((3-(пирролидин-1-ил)пропил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-амин



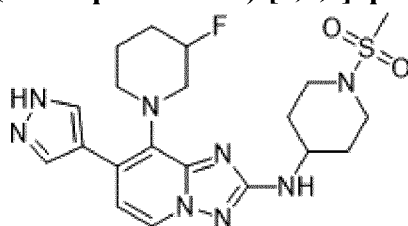
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для *примера 27*, с использованием пирролидина вместо пиперидина на *стадии 2*. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{37}N_8O_3S$ (M+H)⁺: m/z=517,3; найдено 517,3.

Пример 30. N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-8-(4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-амин



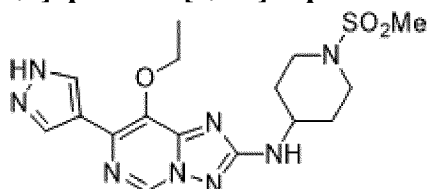
Это соединение получали аналогично *примеру 23*, с использованием 4-(трифторметил)пиперидина вместо 4-фторпиперидина на *стадии 2*. ЖХ-МС рассчитано для $C_{21}H_{28}F_3N_8O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=513,2$; найдено 513,2.

Пример 31. 8-(3-фторпиперидин-1-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-амин

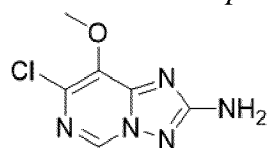


Это соединение получали аналогично *примеру 23*, с использованием 3-фторпиперидина вместо 4-фторпиперидина на *стадии 2*. ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{28}FN_8O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=463,2$; найдено 463,2.

Пример 32. 8-этокс-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-c]пиримидин-2-амин



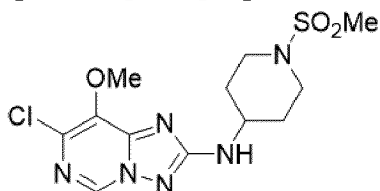
Стадия 1. 7-Хлор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин



Раствор 6-хлор-5-метоксипиримидин-4-амина (1,0 г, 6,3 ммоль) и О-этилкарбонизотиоцианатидата (0,8 мл, 6,6 ммоль) в безводном диоксане (12 мл) перемешивали при 80 °С в течение 30 мин. Добавляли дополнительное количество О-этилкарбоизотиоцианатидата (0,3 мл), и раствор перемешивали при 80°С в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Затем остаток растворяли в безводном метаноле/этаноле (об/об, 1:1, 6,6 мл). Добавляли гидрохлорид гидроксиламина (2,18 г, 31,3 ммоль) и основание Хюнига (2,2 мл, 12,5 ммоль). Раствор перемешивали при 60 °С в течение 90 мин. Реакционную смесь охлаждали и к реакционной смеси добавляли воду. Раствор экстрагировали этилацетатом 3 раза, сушили над сульфатом натрия и

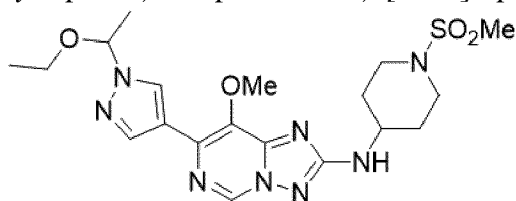
концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (0-100% этилацетата в гексанах) до целевого продукта в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_6H_7ClN_5O$ ($M+H$)⁺: $m/z=200,0$; найдено 200,0. ¹H ЯМР (400 МГц, дмсо-d₆) δ 9,05 (с, 1H), 6,62 (с, 2H), 4,20 (с, 3H).

Стадия 2. 7-хлор-8-метокси-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин



Раствор 7-хлор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин (1,69 г, 8,17 ммоль) и 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-она (4,34 г, 24,5 ммоль) в ДМФ (20 мл)/ТФУ (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Затем при комнатной температуре по каплям добавляли раствор триацетоксиборгидрида натрия (6,06 г, 28,6 ммоль) в ДМФ (20 мл)/ТФУ (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили по каплям водой и бикарбонатом натрия до pH 7, затем экстрагировали этилацетатом 3 раза, промывали 10% хлоридом лития (водн) и рассоом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Добавление дихлорметана и метанола привело к образованию светло-желтого твердого вещества, которое не растворялось. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали дихлорметаном и очищали с помощью Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (0-20% метанола в дихлорметане) с получением целевого продукта в виде твердого желтого вещества (1,99 г, 65%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{12}H_{18}ClN_6O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=361,1$; найдено 361,2.

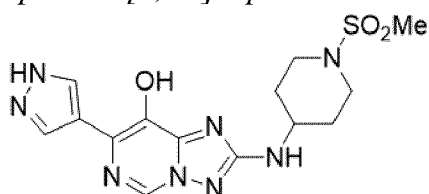
Стадия 3. 7-(1-(1-этоксипропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-8-метокси-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин



7-Хлор-8-метокси-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин (1,12 г, 3,10 ммоль), 1-(1-этоксипропан-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (1,24 г, 4,66 ммоль), XPhos Pd G2 (0,131 мг, 0,166 ммоль), и фосфат калия (2,12 г, 9,98 ммоль) добавляли в сосуд объемом 40 мл. [Были проведены три реакции с общим количеством 2,16 г 7-хлор-8-метокси-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин.] Флакон продували азотом 3 раза, а затем добавляли диоксан (1,3 мл) и воду (0,3 мл). Раствор перемешивали при 100 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и добавляли этилацетат и воду. Все реакционные смеси объединяли вместе для обработки и очистки.

Раствор фильтровали через целит, затем экстрагировали этилацетатом, промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью Teledyne ISCO CombiFlash[®] Rf+ (0-100% этилацетата в гексанах) с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (276,4 мг, общий выход 18%). ЖХ-МС рассчитано для C₁₉H₂₉N₈O₄S (M+H)⁺: m/z=465,2; найдено 465,4.

Стадия 4. 2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-8-ол



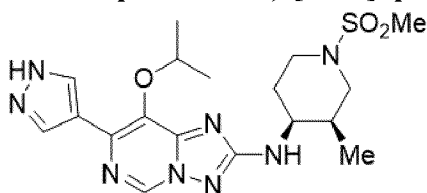
1,0 М раствор трибромида бора в дихлорметане (1,8 мл, 1,8 ммоль) по каплям добавляли к раствору 7-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-8-метокси-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин (0,276 г, 0,595 ммоль) в безводном дихлорметане (3,0 мл) при 0 °С в атмосфере азота. Раствор перемешивали при 0 °С в течение 90 мин. К реакционной смеси добавляли дополнительно 1,0 М раствор трибромида бора в дихлорметане (1,8 мл, 1,8 ммоль) при 0 °С. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов. К реакционной смеси добавляли дополнительно 1,0 М раствор трибромида бора в дихлорметане (1,8 мл, 1,8 ммоль). Раствор перемешивали в течение выходных при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли дополнительно 1,0 М раствор трибромида бора в дихлорметане (3 мл, 3 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли 1,0 М раствор трибромида бора в дихлорметане (3 мл), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 22 часов. К реакционной смеси добавляли дополнительно 1,0 М раствор трибромида бора в дихлорметане (6 мл), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли дополнительно 1,0 М раствор трибромида бора в дихлорметане (6 мл), и раствор оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Затем раствор охлаждали до 0 °С и гасили метанолом по каплям. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением продукта в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для C₁₄H₁₉N₈O₃S (M+H)⁺: m/z=379,1; найдено 379,1.

Стадия 5. 8-Этокси-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин

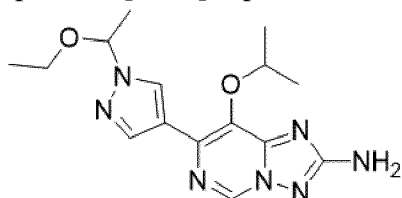
Раствор 2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-8-ол (0,150 г, 0,396 ммоль), йодэтан (0,03 мл, 0,4 ммоль), и карбонат калия (0,164 г, 1,19 ммоль) в безводном ДМФ (2,0 мл) перемешивали при 50 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали и затем очищали с помощью

препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества в виде его ТФУ соли. ЖХ-МС рассчитано для $C_{16}H_{23}N_8O_3S$ $(M+H)^+$: $m/z=407.2$; найдено 407.1. ^1H ЯМР (500 МГц, $dmso-d_6$) δ 9,11 (с, 1H), 8,22 (с, 2H), 7,12 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,62 (к, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,69-3,60 (м, 1H), 3,56-3,48 (м, 2H), 2,94-2,89 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,07-2,01 (м, 2H), 1,64-1,54 (м, 2H), 1,38 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Пример 33. 8-изопропокси-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин

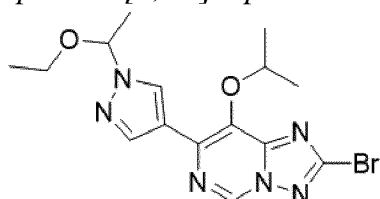


Стадия 1. 7-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-8-изопропокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин



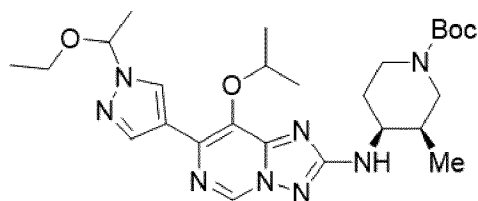
Смесь 7-хлор-8-изопропокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин (пример 14, стадия 2, 0,1 г, 0,44 ммоль) и хлор(2-дициклогексилфосфино -2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2-(2'-амино-1,1'-бифенил))палладий(II) (42,0 мг, 0,053 ммоль), 1-(1-этоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (0,213 г, 7,99 ммоль), и фосфат калия (0,339 г, 1,60 ммоль) добавляли в 40-драмовый сосуд. Сосуд продували азотом 3 раза, а затем добавляли диоксан (16 мл) и воду (4 мл). Раствор нагревали до 100 °С, и реакцию смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли этилацетат и воду. Раствор экстрагировали этилацетатом 3 раза, промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (0-100% этилацетата в гексанах) с получением целевого продукта в виде коричневого твердого вещества (47,4 мг, выход 32%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{15}H_{22}N_7O_2$ $(M+H)^+$: $m/z=332,2$; найдено 332,2.

Стадия 2. 2-бром-7-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-8-изопропокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин



Раствор бромиди меди(II) (0,030 г, 0,136 ммоль) и *трет*-бутилнитрита (0,039 мл, 0,326 ммоль) в безводном ацетонитриле (0,7 мл) нагревали до 60 °С в течение 10 мин. Затем раствор добавляли к раствору 7-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-8-изопропокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин (0,045 г, 0,136 ммоль) в безводном ацетонитриле (0,7 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. [Были проведены три реакции с общим количеством 127 мг 7-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-8-изопропокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин. Реакции объединяли для обработки.] Раствор разбавляли дихлорметаном, фильтровали через целит, промывали водой, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (0-100% этилацетата в гексанах) с получением целевого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (85,5 мг, выход 56%). ЖХ-МС рассчитано для C₁₁H₁₂BrN₆O (M+H-PG)⁺: m/z=323,0; найдено 323,0.

Стадия 3. *трет*-бутил-(3R,4S)-4-((7-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-8-изопропокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)амино)-3-метилпиперидин-1-карбоксилат



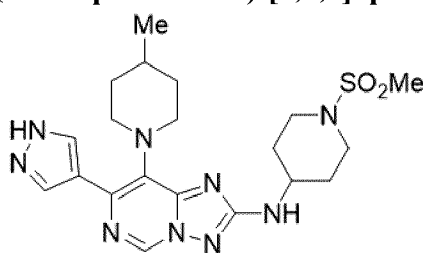
2-Бром-7-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-8-изопропокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин (0,0829 г, 0,210 ммоль), *трет*-бутил (3R,4S)-4-амино-3-метилпиперидин-1-карбоксилат (0,045 г, 0,210 ммоль), AdBrettPhos Pd G3 (10,6 мг, 10,5 мкмоль), и *трет*-бутоксид натрия (0,081 г, 0,839 ммоль) добавляли в 4-драмовый флакон. Флакон продували вакуумом/азотом 3 раза и добавляли безводный диоксан (3 мл). Раствор дегазировали продуванием азотом. Раствор добавляли в предварительно нагретую до 100 °С мешалку, и раствор перемешивали при 100 °С в течение 21 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и добавляли этилацетат и воду. Водный слой экстрагировали этилацетатом 3 раза. Органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (0-100% этилацетата в гексанах) с получением целевого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (11,5 мг, выход 10%). ЖХ-МС рассчитано для C₂₆H₄₁N₈O₄ (M+H)⁺: m/z=529,3; найдено 529,3.

Стадия 4. 8-изопропокси-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин

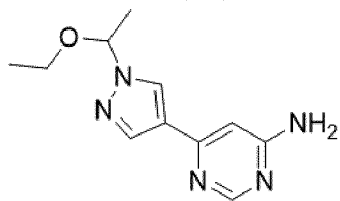
Раствор *трет*-бутил-(3R,4S)-4-((7-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-8-изопропокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)амино)-3-метилпиперидин-1-карбоксилат (19,4 мг, 0,037 ммоль) и 4 M HCl в диоксане (0,15 мл, 0,6 ммоль) в безводном метаноле (0,2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем

реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в безводном ТГФ (1 мл) и добавляли метансульфонилхлорид (2,86 мкл, 0,037 ммоль) и основание Хюнига (13 мкл, 0,073 ммоль) при 0 °С. Раствор перемешивали при 0 °С в течение 10 мин. Раствор разбавляли метанолом/ацетонитрилом, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества, в виде его ТФУ соли. ЖХ-МС рассчитано для $C_{18}H_{27}N_8O_3S$ (M+H)⁺: m/z=435,2; найдено 435,2.

Пример 34. 8-(4-метилпиперидин-1-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин

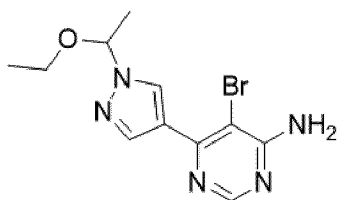


Стадия 1. 6-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-амин



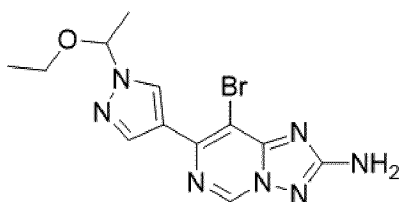
Смесь 6-хлорпиримидин-4-амин (0,5 г, 3,9 ммоль), 1-(1-этоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (1,54 г, 5,79 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2-(2'-амино-1,1'-бифенил))палладия(II) (0,304 г, 0,386 ммоль), и фосфата калия (2,45 г, 11,6 ммоль) добавляли в 40-мл сосуд. Сосуд продували азотом 3 раза, затем добавляли диоксан (10,3 мл)/воду (2,6 мл). [Проводили шесть реакций для получения в общей сложности 3,6 г 6-хлорпиримидин-4-амин.] Раствор перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли этил и воду. Все реакционные смеси объединяли вместе для обработки и очистки. Раствор экстрагировали этилацетатом 3 раза, промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью Teledyne ISCO CombiFlash™ RF+ (0-40% этилацетата в гексанах, затем 0-20% метанола в дихлорметане) с получением целевого продукта (3,34 г, общий выход 52%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{11}H_{16}N_5O$ (M+H)⁺: m/z=234,1; найдено 234,1. ¹H ЯМР (400 МГц, дмсо-d₆) δ 8,42 (с, 1H), 8,31 (д, J=0,98 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 6,74 (с, 2H), 6,60 (д, J=1,1 Гц, 1H), 5,58 (к, J=6,0 Гц, 1H), 3,49-3,39 (м, 1H), 3,26-3,15 (м, 1H), 1,61 (д, J=6,0 Гц, 3H), 1,04 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 2. 5-бром-6-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-амин



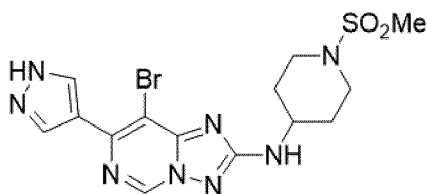
Раствор 6-(1-(1-этоксипропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-амина (0,879 г, 3,77 ммоль) и N-бромсукцинимид (0,704 г, 3,96 ммоль) в этаноле (5,62 мл) перемешивали при 82°C в течение 1 часа. [Проводили четыре реакции, для получения в общей сложности 3,34 г 6-(1-(1-этоксипропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-амина]. Затем реакционные смеси охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Четыре реакционные смеси объединяли для обработки. Остаток разбавляли водой и этилацетатом, экстрагировали этилацетатом 3 раза, промывали бикарбонатом натрия и рассолом и концентрировали при пониженном давлении. Органический остаток очищали с помощью Teledyne ISCO CombiFlash™ RF+ (0-100% этилацетата в гексанах) с получением целевого продукта (1,99 г, общий выход 45%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{11}H_{15}BrN_5O$ ($M+H$)⁺: $m/z=312,1$; найдено 312,1.

Стадия 3. 8-бром-7-(1-(1-этоксипропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин



Раствор 5-бром-6-(1-(1-этоксипропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-амина (1,99 г, 6,38 ммоль) и O-этилкарбонизотиоцианатидата (0,790 мл, 6,70 ммоль) в безводном диоксане (12,8 мл) перемешивали при 80 °C в течение ночи. [Проводили четыре реакции для получения в общей сложности 2,0 г 5-бром-6-(1-(1-этоксипропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-амина.] Добавляли дополнительное количество O-этилкарбонизотиоцианатидата (0,08 мл, 6,8 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Затем остаток растворяли в безводном метаноле/этаноле (об/об, 1:1, 2 мл). Добавляли гидрохлорид гидроксилamina (2,22 г, 31,9 ммоль) и основание Хюнига (3,3 мл, 19,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 1 часа. Затем реакционную смесь охлаждали, и к реакционной смеси добавляли воду. Раствор экстрагировали этилацетатом 3 раза, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью Teledyne ISCO CombiFlash™ RF+ (0-100% этилацетата в гексанах) с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (1,19 г, общий выход 53%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{12}H_{15}BrN_7O$ ($M+H$)⁺: $m/z=352,1$; найдено 352,1.

Стадия 4. 8-бром-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин

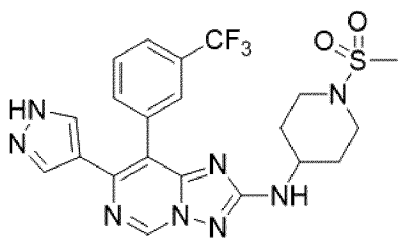


Раствор 8-бром-7-(1-(1-этоксипиперидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин (0,150 г, 0,426 ммоль) и 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-он (0,226 г, 1,28 ммоль) в ДМФ (1,1 мл)/ТФУ (1,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Затем при комнатной температуре по каплям добавляли раствор триацетоксиборгидрида натрия (0,316 г, 1,491 ммоль) в ДМФ (1,1 мл)/ТФУ (1 мл) и дополнительное количество 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-он (0,226 г, 1,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем к реакционной смеси добавляли дополнительное количество 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-он (100 мг, 0,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительного часа перед добавлением дополнительного количества 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-он (150 мг, 0,85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали еще в течение 2,5 ч, затем добавляли 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-он (150 мг, 0,85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение выходных. Затем реакцию гасили по каплям водой и насыщ. бикарбонатом натрия до pH 7, затем экстрагировали этилацетатом 3 раза, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. [Две реакционных смеси объединяли для обработки и получения выхода] Остаток очищали с помощью Teledyne ISCO CombiFlash™ RF+ (0-20% метанола в дихлорметане) с получением целевого продукта в виде желтого липкого остатка (135,4 мг, выход 33%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{14}H_{18}BrN_8O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=441,1$; найдено 441,1.

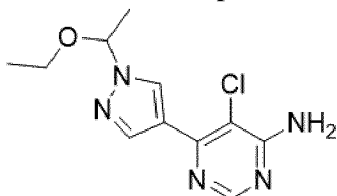
Стадия 5. 8-(4-метилпиперидин-1-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин

Раствор 8-бром-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин (0,017 г, 0,039 ммоль), 4-метилпиперидина (0,01 мл, 0,077 ммоль), и карбоната калия (10,7 мг, 0,085 ммоль) в безводном ДМСО (0,2 мл) перемешивали при 80 °С в течение 90 мин. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество 4-метилпиперидина (0,02 мл, 0,17 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 80°С в течение 1,5 часов. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество 4-метилпиперидина (0,01 мл, 0,077 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 80°С в течение ночи. Раствор охлаждали, разбавляли смесью метанол/ацетонитрил и фильтровали. Раствор очищали препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли. ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{30}N_9O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=460,2$; найдено 460,3.

Пример 35. N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-8-(3-(трифторметил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин

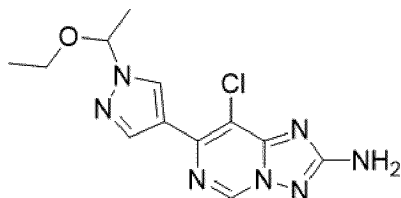


Стадия 1. 5-хлор-6-(1-(1-этоксизтил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-амин



Раствор 5,6-дихлорпиримидин-4-амина (450 мг, 2,74 ммоль), 1-(1-этоксизтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (803 мг, 3,02 ммоль), аддукта дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) с дихлорметаном (224 мг, 0,274 ммоль), и карбоната натрия (873 мг, 8,23 г) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2,5 мл) перемешивали в атмосфере азота при 80 °С в течение 2 часов. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (0-100% этилацетата в гексанах) с получением целевого продукта в виде твердого светло-желтого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{11}H_{15}ClN_5O$ ($M+H$)⁺: $m/z=268,1$; найдено 268,1.

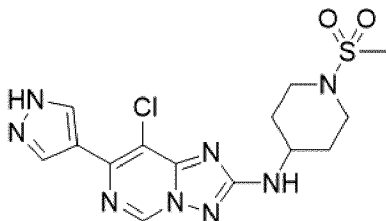
Стадия 2. 8-хлор-7-(1-(1-этоксизтил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин



О-Этилкарбонизотиоцианатидат (0,264 мл, 2,24 ммоль) добавляли краствору 5-хлор-6-(1-(1-этоксизтил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-амина (0,4 г, 1,5 ммоль) в ацетонитриле (15 мл), и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 5 часов. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Затем остаток растворяли в метаноле и этаноле (об/об, 1:1, 20 мл). Добавляли гидрохлорид гидроксиламина (0,311 г, 4,48 ммоль) и основание Хюнига (0,78 мл, 4,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 3 часов. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, и остаток обрабатывали водой и бикарбонатом натрия и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (0-5% метанола в дихлорметане) с получением целевого продукта в виде твердого светло-желтого вещества. ЖХ-МС

рассчитано для $C_{12}H_{15}ClN_7O$ ($M+H$)⁺: $m/z=308,1$; найдено 308,0.

Стадия 3. 8-хлор-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин

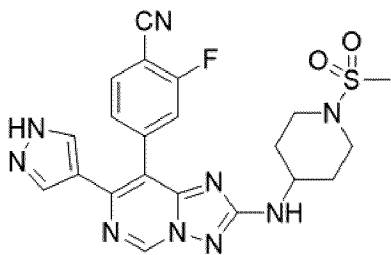


Раствор 8-хлор-7-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин (200 мг, 0,650 ммоль) и 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-он (173 мг, 0,975 ммоль) в ДМФ (2,2 мл)/ТФУ (1,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По каплям добавляли раствор триацетоксиборгидрида натрия (220 мг, 1,04 ммоль) в ДМФ (2,2 мл) и ТФУ (1,1 мл). К реакционной смеси добавляли воду (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили бикарбонатом натрия, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (0-5% метанол в дихлорметане) с получением целевого продукта в виде твердого светло-желтого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{14}H_{18}ClN_8O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=397,1$; найдено 397,1.

Стадия 4. N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-8-(3-(трифторметил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин

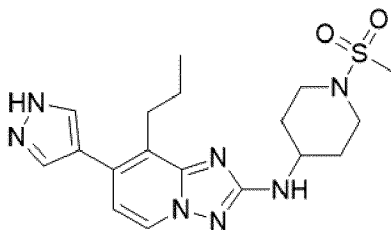
Смесь 8-хлор-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин (10 мг, 0,025 ммоль), (4-(гидроксиметил)фенил)бороной кислоты (7,66 мг, 0,050 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2-(2'-амино-1,1'-бифенил))палладия(II) (1,98 мг, 2,52 мкмоль) и карбоната натрия (8,01 мг, 0,076 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,5 мл) продували азотом, и реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 часов. Реакцию гасили насыщ. раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением целевого продукта в виде его соли с ТФУ. ЖХ-МС рассчитано для $C_{21}H_{22}F_3N_8O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=507,2$; найдено 507,2.

Пример 36. 2-фтор-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-8-ил)бензонитрил

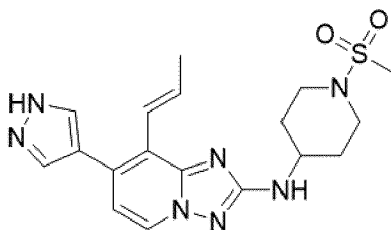


Это соединение получали аналогично *примеру 35, стадия 4* с использованием (3-циано-2-фторфенил)борной кислоты в качестве борной кислоты. ЖХ-МС рассчитано $C_{21}H_{21}FN_9O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=482,2$; найдено 482,1.

Пример 37. N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-8-пропил-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин



Стадия 1: (E)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-8-(проп-1-ен-1-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин



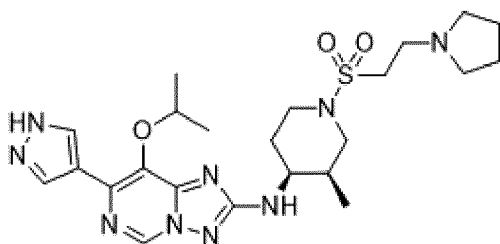
Смесь 8-хлор-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин (10,0 мг, 0,025 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2-(2'-амино-1,1'-бифенил))палладия(II) (1,988 мг, 2,53 мкмоль), Na_2CO_3 (8,03 мг, 0,076 ммоль), (E)-проп-1-ен-1-илборной кислоты (3,25 мг, 0,038 ммоль) в 1,4- диоксане (1 мл) и воде (0,5 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 120°C в течение ночи. Смесь доводили до pH 2 с помощью ТФУ и очищали ВЭЖХ (pH 2) с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли. ЖХ-МС рассчитано для $C_{18}H_{24}N_7O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=402,2$; найдено 402,2.

Стадия 2: N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-8-пропил-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин

Смесь (E)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-8-(проп-1-ен-1-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин (2,072 мг, 5,16 мкмоль) и Pd/C (1 мг) в MeOH (1,00 мл) перемешивали в атмосфере H_2 при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь фильтровали, доводили до pH 2 с помощью ТФУ и очищали ВЭЖХ (pH 2) с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли. ЖХ-МС рассчитано для $C_{18}H_{26}N_7O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=404,2$; найдено 404,2.

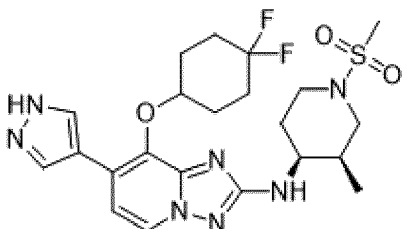
Пример 38. 8-изопропокси-N-((3R,4S)-3-метил-1-((2-(пирролидин-1-

ил)этил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин

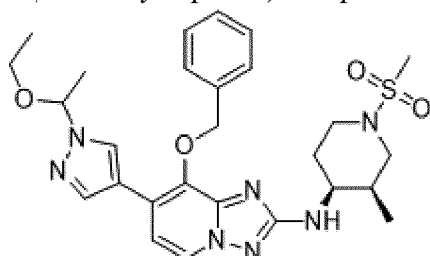


2-Хлорэтан-1-сульфонилхлорид (0,056 г, 0,343 ммоль) добавляли к раствору HCl соли 8-изопропокси-N-((3R,4S)-3-метилпиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин (0,080 г, 0,172 ммоль) и DIPEA (0,150 мл, 0,859 ммоль) в ацетонитриле/воде (10 мл /2 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин смесь гасили водным NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДМФ (1,0 мл). Добавляли пирролидин (0,043 мл, 0,515 ммоль) и DIPEA (0,090 мл, 0,515 ммоль), и смесь перемешивали при 110°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли. ЖХ-МС рассчитано для C₂₃H₃₆N₉O₃S (M+H)⁺: m/z=518,3; найдено 518,4.

Пример 39. 8-((4,4-дифторциклогексил)окси)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-2-амин



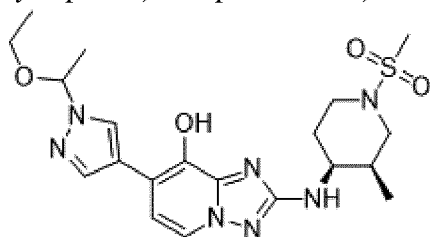
Стадия 1: 8-(бензилокси)-7-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-2-амин



К раствору 8-(бензилокси)-2-бром-7-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина (Пример 2, стадия 4, 325 мг, 0,735 ммоль), (3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амин (170 мг, 0,882 ммоль) и *трет*-бутоксид натрия (282 мг, 2,94 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли AdBrettPhos Pd G3 (37 мг, 0,037

ммоль). Сосуд продували азотом, и реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 4 часов. Затем реакционную смесь гасили водным раствором NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем с получением целевого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=554,2$; найдено 554,1.

Стадия 2: 7-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ол

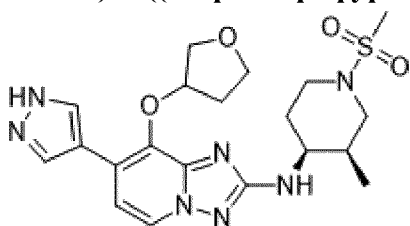


В раствор 8-(бензилокси)-7-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин (407 мг, 0,735 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли палладий на угле (10 мас.% загрузки, 40 мг). Смесь перемешивали под давлением водорода 4 бар при 50 °С в течение 48 часов. Полученную смесь фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем с получением целевого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=464,2$; найдено 464,1.

Стадия 3: 8-(((4,4-дифторциклогексил)окси)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин

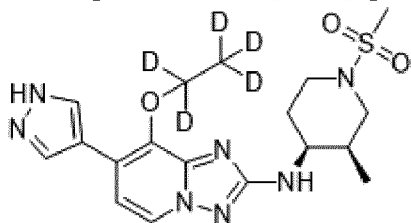
К раствору 7-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ола (5,0 мг, 0,011 ммоль) и 4-бром-1,1-дифторциклогексана (2,2 мг, 0,011 ммоль) в MeCN (0,5 мл) добавляли Cs_2CO_3 (10,5 мг, 0,032 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 50 °С в течение 1 часа. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли 1 М водный раствор HCl (0,5 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ ($\text{pH}=2$, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=510,2$; найдено 510,1.

Пример 40. N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-8-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин



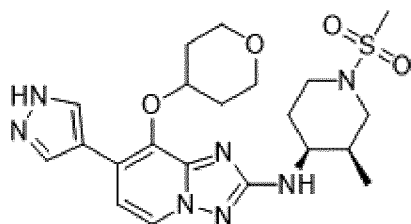
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным в *примере 39*, с использованием 3- 3-бромтетрагидрофурана вместо 4-бром-1,1-дифторциклогексана на *стадии 3*. ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{28}N_7O_4S$ $(M+H)^+$: $m/z=462,2$; найдено 461,1.

Пример 41. 8-(этокси-d5)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-амин



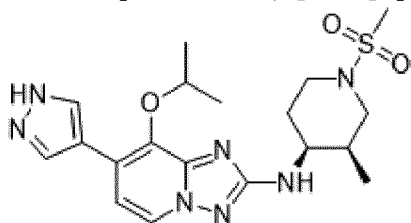
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для *примера 39*, с использованием иодэтана-d₅ вместо 4-бром-1,1-дифторциклогексана на *стадии 3*. ЖХ-МС рассчитано для $C_{18}H_{21}D_5N_7O_2S$ $(M+H)^+$: $m/z=425,2$; найдено 425,1.

Пример 42. N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-8-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-амин



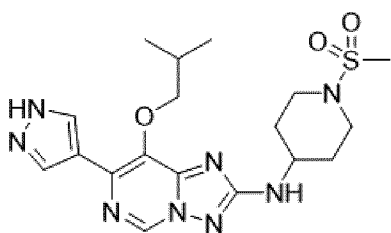
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным в *примере 39*, с использованием 4-бромтетрагидро-2H-пирана вместо 4-бром-1,1-дифторциклогексана на *стадии 3*. ЖХ-МС рассчитано для $C_{21}H_{30}N_7O_4S$ $(M+H)^+$: $m/z=476,2$; найдено 476,1.

Пример 43. 8-изопропокси-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-амин



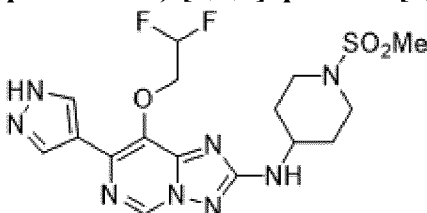
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для *примера 39*, с использованием 2-йодопропана вместо 4-бром-1,1-дифторциклогексана на *стадии 3*. ЖХ-МС рассчитано для $C_{19}H_{28}N_7O_3S$ $(M+H)^+$: $m/z=434,2$; найдено 434,1.

Пример 44. 8-Изобутокси-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-c]пиримидин-2-амин



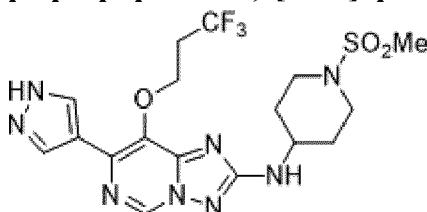
Это соединение получали аналогично *примеру 14*, с использованием 1-йод-2-метилпропана вместо 2-йодпропана на *стадии 1*, с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли, в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{18}H_{27}N_8O_3S$ $(M+H)^+$: $m/z=435,2$; найдено 435,2.

Пример 45. 8-(2,2-дифторэтокси)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин



Это соединение получали с использованием модифицированной процедуры для *примера 32*, с использованием 1,1-дифтор-2-йодэтана вместо йодэтана на *стадии 5*. Добавляли дополнительное количество карбоната калия (0,022 г, 0,159 ммоль, 2 экв) и 1,1-дифтор-2-йодэтана (0,02 мл, 2 экв), и реакционную смесь перемешивали еще 2 часа. Смесь разбавляли метанолом и ацетонитрилом, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (колонок XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,15% NH_4OH , при скорости потока 60 мл/мин). Фракции, содержащие целевой продукт, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (колонок XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли, в виде чистого осадка. ЖХ-МС рассчитано для $C_{16}H_{21}F_2N_8O_3S$ $(M+H)^+$: $m/z=443,1$; найдено 443,2.

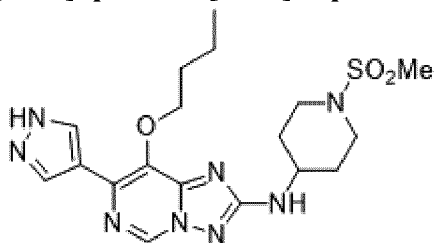
Пример 46. N-(1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-8-(3,3,3-трифторпропокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин



Это соединение получали с использованием модифицированной процедуры для *примера 32*, с использованием 1,1,1-трифтор-3-йодпропана вместо йодэтана на *стадии 5*. Добавляли дополнительное количество карбоната калия (0,022 г, 0,159 ммоль, 2 экв) и 1,1,1-трифтор-3-йодпропана (0,02 мл, 2 экв), и реакционную смесь перемешивали еще 2 часа. Смесь разбавляли метанолом и ацетонитрилом, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (колонок XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода,

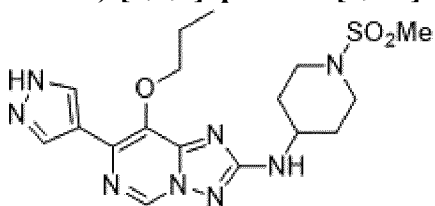
содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением целевого продукта в виде его ТФА соли в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{17}H_{22}F_3N_8O_3S$ (M+H)⁺: m/z=475,2; найдено 475,2.

Пример 47. 8-Бутоксi-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин



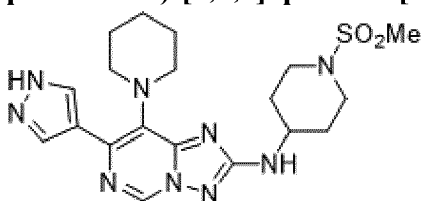
Это соединение получали аналогично *примеру 32*, с использованием 1-иодбутана вместо йодэтана на *стадии 5* с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{18}H_{27}N_8O_3S$ (M+H)⁺: m/z=435,2; найдено 435,2.

Пример 48. N-(1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-8-пропокси-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин

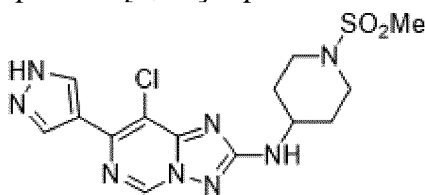


Это соединение получали аналогично *примеру 32*, с использованием 1-иодпропана вместо йодэтана на *стадии 5* с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{17}H_{25}N_8O_3S$ (M+H)⁺: m/z=421,2; найдено 421,2.

Пример 49. N-(1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-8-(пиперидин-1-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин



Стадия 1. 8-Хлор-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин



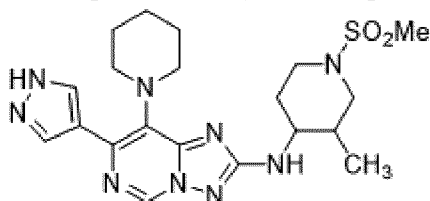
Раствор 8-хлор-7-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин (0,1515 г, 0,492 ммоль) и 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-она

(0,262 г, 1,477 ммоль) в ДМФ (1,2 мл)/ТФУ (1,2 мл) (1:1) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Затем при комнатной температуре по каплям добавляли раствор триацетоксиборгидрида натрия (0,365 г, 1,723 ммоль) в ДМФ (1,2 мл)/ТФУ (1,2 мл) (1:1). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Добавляли дополнительное количество 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-она (0,262 г, 1,477 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили по каплям водой и насыщ. бикарбонатом натрия (водн) до pH 7, затем экстрагировали этилацетатом 3 раза, промывали 10% хлоридом лития (водн) и рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (ISCO, 20 г диоксида кремния, 0-20% метанола в дихлорметане) с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (61,8 мг, 32%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{14}H_{18}ClN_8O_2S$ (M+H)⁺: m/z=397,1; найдено 397,1.

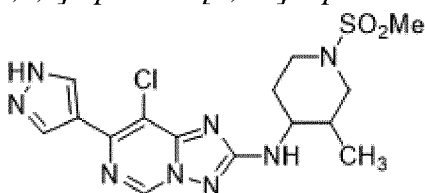
Стадия 2. N-(1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-8-(пиперидин-1-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин

Раствор 8-хлор-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидина-2-амин (0,015 г, 0,038 ммоль), пиперидина (10 мкл, 0,101 ммоль), и карбоната калия (10,45 мг, 0,076 ммоль) в безводном ДМСО (0,189 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество пиперидина (0,02 мл), и реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 90 мин. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество пиперидина (0,04 мл) и карбоната калия (10,45 мг, 0,076 ммоль) ,и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Раствор разбавляли метанолом и ацетонитрилом и фильтровали. Раствор очищали препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано $C_{19}H_{28}N_9O_2S$ (M+H)⁺: m/z=446,2; найдено 446,3.

Пример 50. N-(3-Метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-8-(пиперидин-1-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин



Стадия 1. 8-Хлор-N-(3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин

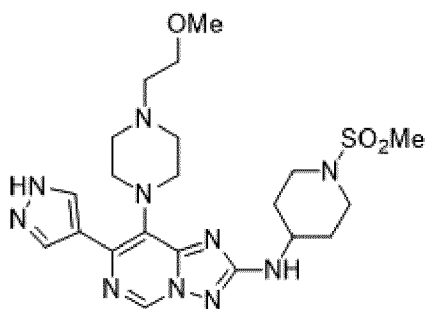


Это соединение получали аналогично *примеру 49*, с использованием 3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-она вместо 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-она на *стадии 1* с получением целевого продукта в виде твердого вещества кремового цвета (13,6 мг, 13%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{15}H_{20}ClN_8O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=411,1$; найдено 411,1.

Стадия 2. N-(3-Метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-8-(пиперидин-1-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин

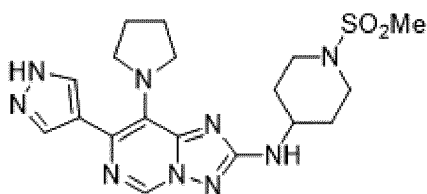
Раствор 8-хлор-N-(3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин (13,6 мг, 0,033 ммоль) и пиперидина (10 мкл, 0,101 ммоль) в безводном ДМСО (0,165 мл) перемешивали при 80 °С в течение 30 мин. Добавляли карбонат калия (9,15 мг, 0,066 ммоль), и раствор перемешивали при 80 °С в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество пиперидина (0,02 мл) и ДМСО (0,4 мл), и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество карбоната калия (9,15 мг, 0,066 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали и оставляли на два месяца при комнатной температуре, в течение которых происходило полное превращение в целевой продукт. Реакционную смесь разбавляли метанолом и ацетонитрилом и фильтровали. Раствор очищали препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{30}N_9O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=460,2$; найдено 460,4.

Пример 51. 8-(4-(2-Метоксиэтил)пиперазин-1-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин



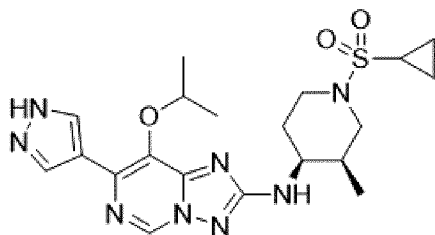
Это соединение получали аналогично *примеру 49*, с использованием 1-(2-метоксиэтил)пиперазина вместо пиперидина на *стадии 2* с получением целевого продукта в виде ТФУ соли в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{21}H_{33}N_{10}O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=505,3$; найдено 505,3.

Пример 52. N-(1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-8-(пиперидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин



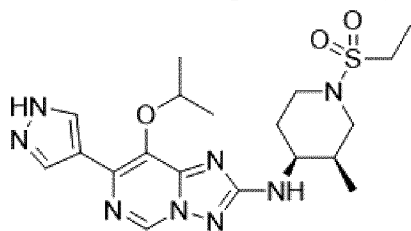
Это соединение получали аналогично *примеру 34*, с использованием пирролидина вместо 4-метилпиперидина на *стадии 5* с получением целевого продукта в виде ТФУ соли в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{18}H_{26}N_9O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=432,2$; найдено 432,3.

Пример 53. N-((3R,4S)-1-(циклопропилсульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-8-изопропокси-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидин-2-амин



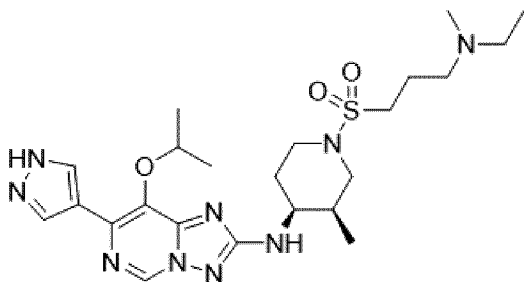
К смеси 8-изопропокси-N-((3R,4S)-3-метилпиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидин-2-амин гидрохлорида (*промежуточное соединение 1*, 547,5 мг, 1,39 ммоль) в CH_3CN (5,80 мл) и H_2O (1,16 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (487 мкл, 2,79 ммоль) с последующим добавлением по каплям циклопропансульфонилхлорида (196 мг, 1,39 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водой и ацетонитрилом и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли. ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{29}N_8O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=461,2$; найдено 461,2.

Пример 54. N-((3R,4S)-1-(этилсульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-8-изопропокси-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидин-2-амин



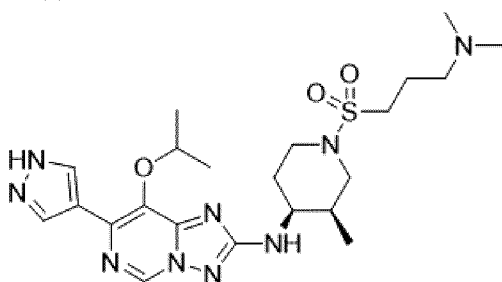
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в *примере 53*, с использованием этансульфонилхлорида вместо циклопропансульфонилхлорида. ЖХ-МС рассчитано для $C_{19}H_{29}N_8O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=449,2$; найдено 449,1.

Пример 55. N-((3R,4S)-1-((3-(этил(метил)амино)пропил)сульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-8-изопропокси-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидин-2-амин



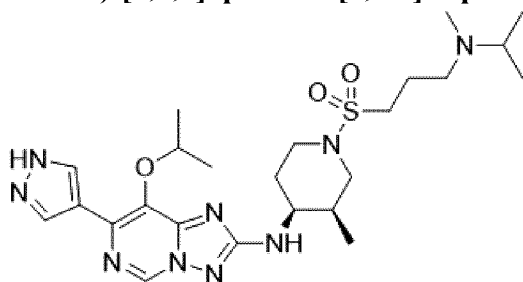
К смеси 8-изопропокси-N-((3R,4S)-3-метилпиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин гидрохлорида (*промежуточное соединение 1*, 392,9 мг, 1,00 ммоль) в CH_3CN (4,17 мл) и H_2O (0,833 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (348 мкл, 2,00 ммоль) с последующим добавлением по каплям 3-хлорпропан-1-сульфонилхлорида (177 мг, 1,00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли карбонат цезия (1,63 г, 5,00 ммоль), йодид калия (830 мг, 5,00 ммоль), и N-метилэтанамиин (296 мг, 5,00 ммоль) и реакционную смесь продували азотом и облучали в микроволновом реакторе при 130 °C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой и ацетонитрилом и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением желаемый продукт в виде его ТФУ соли. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_9\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=520,3$; найдено 520,2. ^1H ЯМР (соль ТФУ, 600 МГц, DMSO-d_6) δ 9,32 (уш. с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,24 (с, 2H), 7,15 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,59-5,52 (м, 1H), 3,93-3,86 (м, 1H), 3,40-3,32 (м, 1H), 3,28-3,07 (м, 9H), 2,78 (д, $J=4,9$ Гц, 3H), 2,24-2,15 (м, 1H), 2,13-1,99 (м, 2H), 1,88-1,72 (м, 2H), 1,34-1,28 (м, 6H), 1,21 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 0,92 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

Пример 56. N-((3R,4S)-1-((3-(диметиламино)пропил)сульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-8-изопропокси-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин



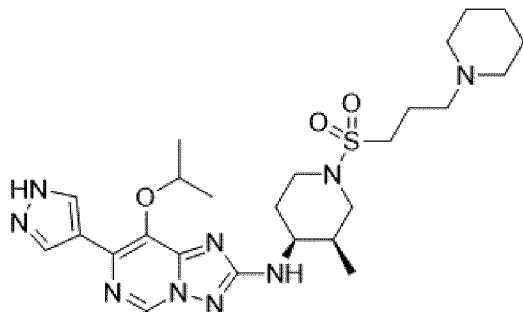
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в *примере 55*, с диметиламином (2,0 М раствор в ТГФ) вместо N-метилэтанамина. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_9\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=506,3$; найдено 506,3. ^1H ЯМР (соль ТФУ, 600 МГц, DMSO-d_6) δ 9,51 (уш. с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,24 (с, 2H), 7,14 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,60-5,52 (м, 1H), 3,93-3,86 (м, 1H), 3,40-3,32 (м, 1H), 3,28-3,10 (м, 7H), 2,81 (д, $J=4,6$ Гц, 6H), 2,24-2,15 (м, 1H), 2,10-2,02 (м, 2H), 1,88-1,72 (м, 2H), 1,34-1,29 (м, 6H), 0,92 (д, $J=6,9$ Гц, 3H).

Пример 57. 8-Изопропокси-N-((3R,4S)-1-((3-(изопропил(метил)амино)пропил)сульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в *примере 55*, с использованием N-метилпропан-2-амин вместо N-метилэтанамина. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{40}N_9O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=534,3$; найдено 534,3. ¹H ЯМР (соль ТФУ, 600 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,19 (уш. с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,24 (с, 2H), 7,15 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,59-5,52 (м, 1H), 3,93-3,87 (м, 1H), 3,60-3,54 (м, 1H), 3,40-3,33 (м, 1H), 3,28-3,11 (м, 6H), 3,11-3,03 (м, 1H), 2,71 (д, J=4,9 Гц, 3H), 2,24-2,16 (м, 1H), 2,15-2,00 (м, 2H), 1,88-1,80 (м, 1H), 1,80-1,72 (м, 1H), 1,34-1,29 (м, 6H), 1,24 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,21 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,92 (д, J=6,9 Гц, 3H).

Пример 58. 8-изопропокси-N-((3R,4S)-3-метил-1-((3-(пиперидин-1-ил)пропил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин



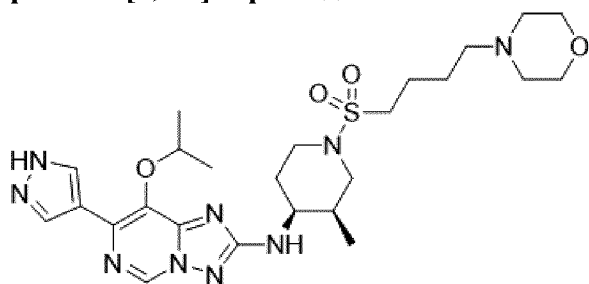
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в *примере 55*, с использованием пиперидина вместо N-метилэтанамина. ЖХ-МС рассчитано для $C_{25}H_{40}N_9O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=546,3$; найдено 546,4.

Таблица 1. Соединения в **таблице 1** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 55**, с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример	Название	Структура	Аналитические данные
--------	----------	-----------	----------------------

59	8-Изопропокси-N-((3R,4S)-3-метил-1-((3-(пирролидин-1-ил)пропил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин		ЖХ-МС найдено 532,3
60	N-((3R,4S)-1-((3-(диэтиламино)пропил)сульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-8-изопропокси-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин		ЖХ-МС найдено 534,4
61	8-Изопропокси-N-((3R,4S)-3-метил-1-((3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин		ЖХ-МС найдено 561,4
62	N-((3R,4S)-1-((3-(4-Этилпиперазин-1-ил)пропил)сульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-8-изопропокси-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин		ЖХ-МС найдено 575,4

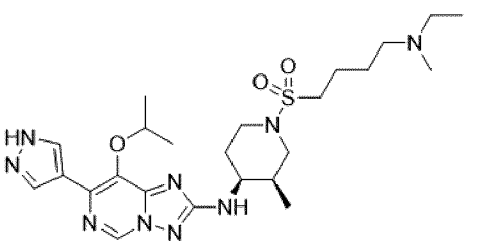
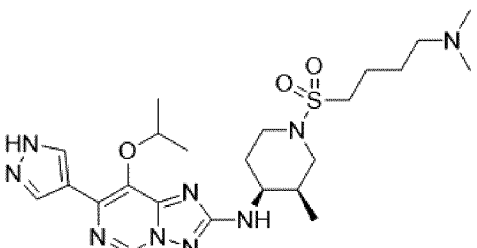
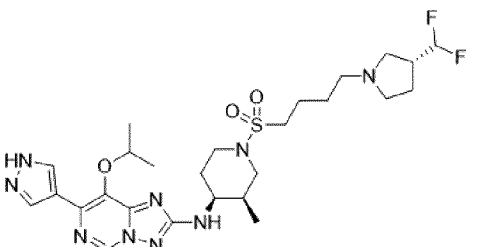
Пример 63. 8-Изопропокси-N-((3R,4S)-3-метил-1-((4-морфолинобутил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-

[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин

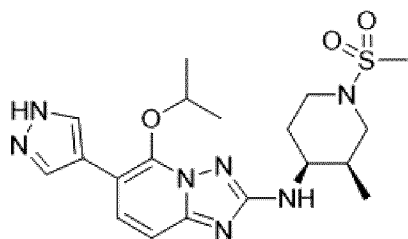
К смеси 8-изопропокси-N-((3R,4S)-3-метилпиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин гидрохлорида (*промежуточное соединение 1*, 47,2 мг, 0,120 ммоль) в CH₃CN (0,5 мл) и H₂O (0,1 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (41,7 мкл, 0,240 ммоль) затем 4-хлорбутан-1-сульфонилхлорид (22,9 мг, 0,120 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин перед нагреванием до 100 °С в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли карбонат цезия (195 мг, 0,599 ммоль), йодид калия (99,0 мг, 0,599 ммоль), и морфолин (52,2 мг, 0,599 ммоль), и реакционную смесь продували азотом и облучали в микроволновом реакторе. При 130 °С в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой и ацетонитрилом и очищали препаративной-ВЭЖХ (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли. ЖХ-МС рассчитано для C₂₅H₄₀N₉O₄S (M+H)⁺: m/z=562,3; найдено 562,3.

Таблица 2. Соединения в **таблице 2** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 63**, с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример	Название	Структура	Аналитические данные
64	N-((3R,4S)-1-((4-((2,2-дифторэтил)амино)бутил)сульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-8-изопропокси-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин		ЖХ-МС найдено 556,2

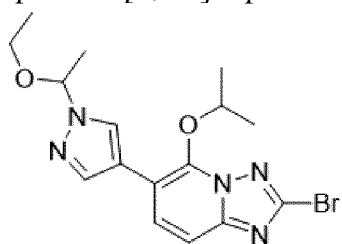
65	N-((3R,4S)-1-((4-(Этил(метил)амино)бутил)сульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-8-изопропокси-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-c]пиримидин-2-амин		ЖХ-МС найдено 534,2
66	N-((3R,4S)-1-((4-(диметиламино)бутил)сульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-8-изопропокси-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-c]пиримидин-2-амин		ЖХ-МС найдено 520,2
67	N-((3R,4S)-1-((4-((R)-3-(дифторметил)пирролидин-1-ил)бутил)сульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-8-изопропокси-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-c]пиримидин-2-амин		ЖХ-МС найдено 596,3

Пример 68. 5-Изопропокси-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-2-амин



Стадия 1: 2-Бром-6-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-5-изопропокси-

[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

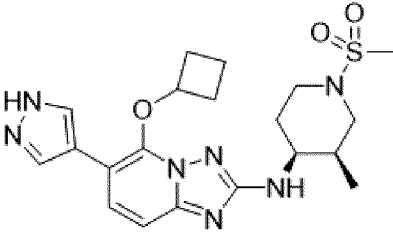
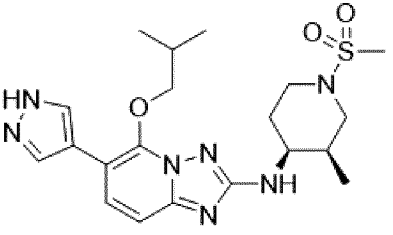
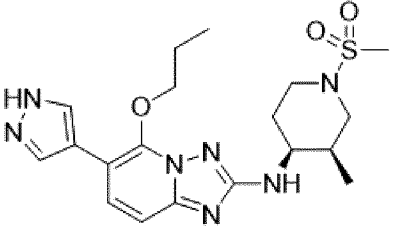
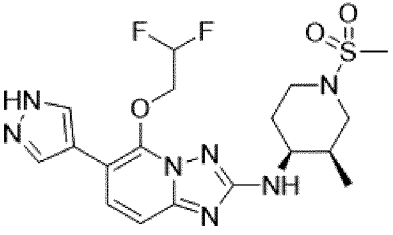


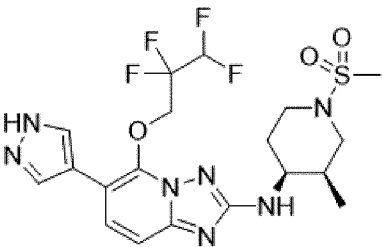
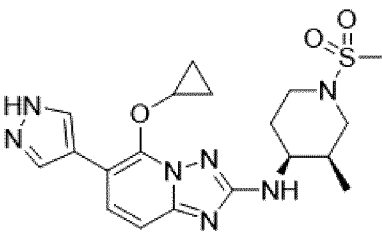
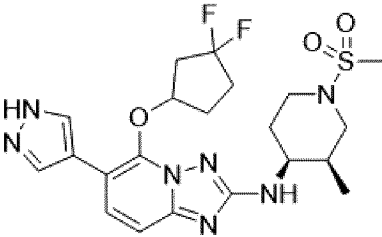
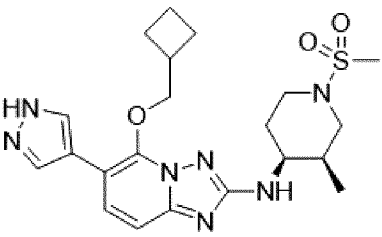
В высушенный в шкафу сосуд для микроволновой печи с мешалкой к смеси пропан-2-ола (60,3 мг, 1,00 ммоль) в 1,4-диоксане (2,0 мл) порциями добавляли NaH (24,1 мг, 1,00 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 15 мин. 2-Бром-5-хлор-6-(1-(1-этоксипропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (*промежуточное соединение 2*, 371,6 мг, 1,00 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 15 мин, затем смесь облучали в микроволновом реакторе при 150 °С в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали, и неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (SiO₂, EtOAc/гексан). ЖХ-МС рассчитано для C₁₆H₂₁BrN₅O₂ (M+H)⁺: m/z=394,1; найдено 394,1.

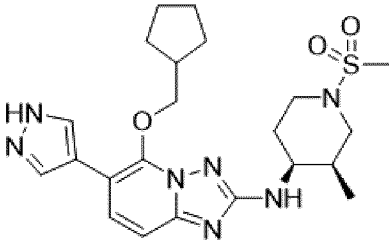
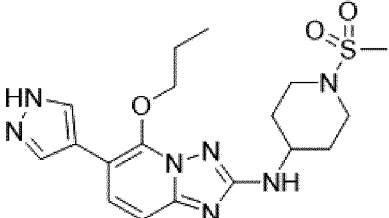
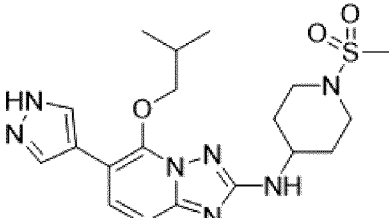
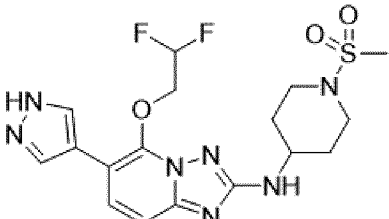
Стадия 2: 5-Изопропокси-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин

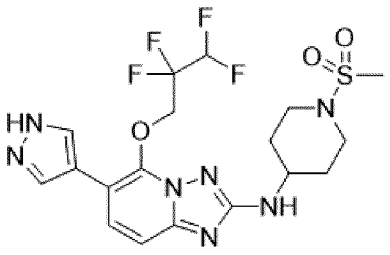
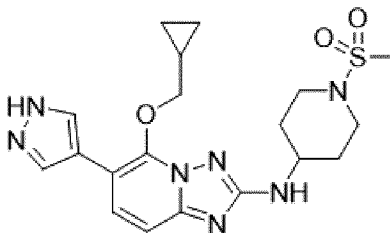
В высушенном в печи сосуде с мешалкой смесь 2-бром-6-(1-(1-этоксипропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-изопропокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (*стадия 1*), (3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амин (*промежуточное соединение 3*, 193 мг, 1,00 ммоль), метансульфонато[2-(ди 1-адамантилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-три-изо-пропил-1,1'-бифенил](2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия(II) (203 мг, 0,201 ммоль), и *трет*-бутоксид натрия (193 мг, 2,00 ммоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл) продували азотом и перемешивали при 110 °С в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли MeOH (5 мл) и фильтровали через тиоловый картридж SiliaPrep SPE на основе диоксида кремния (2 г). К фильтрату добавляли 4 М раствор HCl в 1,4-диоксане (2,5 мл, 10,0 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Смесь разбавляли водой, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (колонок Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ при скорости потока 60 мл/мин) с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли. ЖХ-МС рассчитано для C₁₉H₂₈N₇O₃S (M+H)⁺: m/z=434,2; найдено 434,3. ¹H ЯМР (соль ТФУ, 600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,07 (с, 2H), 7,81 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,19 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,87 (уш. с, 1H), 5,46-5,37 (м, 1H), 3,98-3,88 (м, 1H), 3,31-3,24 (м, 1H), 3,17-3,07 (м, 3H), 2,86 (с, 3H), 2,24-2,16 (м, 1H), 1,88-1,73 (м, 2H), 1,29-1,23 (м, 6H), 0,92 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Таблица 3. Соединения в **таблице 3** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 68**, с использованием соответствующих исходных материалов.

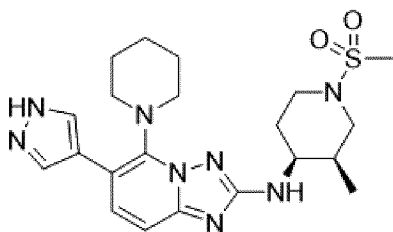
Пример	Название	Структура	Аналитические данные
69	5-Циклобутокси-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>α</i>]пиридин-2-амин		ЖХ-МС найдено 446,1. ¹ Н ЯМР (соль ТФУ, 600 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,09 (с, 2H), 7,81 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,20 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,88 (уш. с, 1H), 3,92 (с, 1H), 3,32-3,23 (м, 1H), 3,19-3,06 (м, 3H), 2,87 (с, 3H), 2,27-2,15 (м, 6H), 1,88-1,74 (м, 2H), 1,74-1,66 (м, 1H), 1,53-1,42 (м, 1H), 0,92 (д, J=6,9 Гц, 3H).
70	5-Изобутокси-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>α</i>]пиридин-2-амин		ЖХ-МС найдено 448,2
71	N-((3R,4S)-3-Метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-пропокси-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>α</i>]пиридин-2-амин		ЖХ-МС найдено 434,2
72	5-(2,2-Дифторэтокс)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>α</i>]пиридин-2-амин		ЖХ-МС найдено 456,1

	[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-2-амин		
73	N-((3R,4S)-3-Метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-5-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-2-амин		ЖХ-МС найдено 506,2
74	5-Циклопропокси-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-2-амин		ЖХ-МС найдено 432,1
75	5-((3,3-Дифторциклопентил)окси)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-2-амин		ЖХ-МС найдено 496,1
76	5-(Циклобутилметокси)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-2-амин		ЖХ-МС найдено 460,2

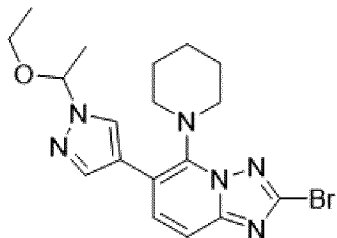
	(1H-пиразол-4-ил)- [1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-2-амин		
77	5- (Циклопентилмето кси)-N-((3R,4S)-3- метил-1- (метилсульфонил)п иперидин-4-ил)-6- (1H-пиразол-4-ил)- [1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-2-амин		ЖХ-МС найдено 474,2
78	N-(1- (Метилсульфонил) пиперидин-4-ил)-5- пропокси-6-(1H- пиразол-4-ил)- [1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-2- амин		ЖХ-МС найдено 420,2
79	5-Изобутокси-N-(1- (метилсульфонил)п иперидин-4-ил)-6- (1H-пиразол-4-ил)- [1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-2-амин		ЖХ-МС найдено 434,2
80	5-(2,2- Дифторэтокс)-N- (1- (метилсульфонил)п иперидин-4-ил)-6- (1H-пиразол-4-ил)- [1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-2-амин		ЖХ-МС найдено 442,1

81	N-(1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-5-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-2-амин		ЖХ-МС найдено 492,2
82	5-(Циклопропилметокси)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-2-амин		ЖХ-МС найдено 432,1

Пример 83. N-((3R,4S)-3-Метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(пиперидин-1-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин



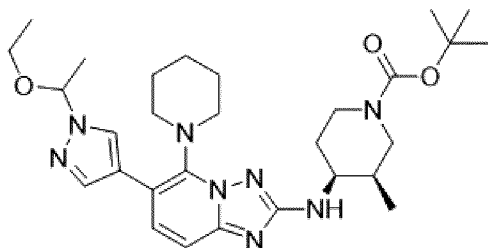
*Стадия 1: 2-Бром-6-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(пиперидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин*



К смеси 2-бром-5-хлор-6-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина (промежуточное соединение 2, 185,8 мг, 0,501 ммоль) в ДМСО (1,0 мл) добавляли пиперидин (42,7 мг, 0,501 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (175 мкл, 1,00 ммоль), и фторид цезия (76,0 мг, 0,501 ммоль), и реакционную смесь продували азотом и облучали в микроволновом реакторе при 150 °С в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разводили водой и

экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические фазы сушили над MgSO_4 , концентрировали, и неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г SiO_2 , EtOAc /гексаны). ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BrN}_6\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=419,1$; найдено 419,2.

Стадия 2: трет-бутил-(3R,4S)-4-((6-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(пиперидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)амино)-3-метилпиперидин-1-карбоксилат



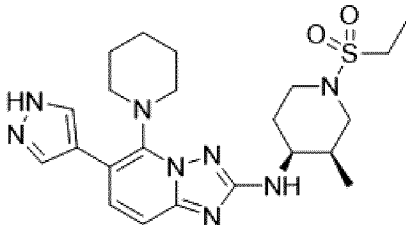
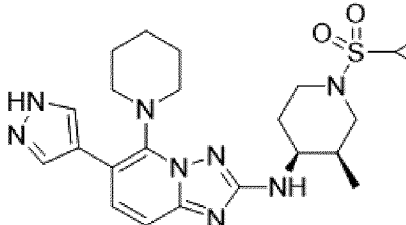
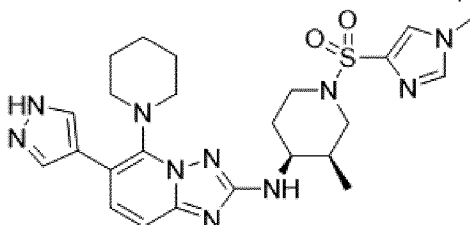
В высушенном в печи сосуде с мешалкой смесь 2-бром-6-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(пиперидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (64,1 мг, 0,153 ммоль), *трет*-бутил (3R,4S)-4-амино-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (32,8 мг, 0,153 ммоль), метансульфонато[2-(ди-1-адамантилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-три-*изо*-пропил-1,1'-бифенил](2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия(II) (30,9 мг, 0,031 ммоль), и *трет*-бутоксид натрия (29,4 мг, 0,306 ммоль) в 1,4-диоксане (0,76 мл) продуваали азотом и перемешивали при 110 °C в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические фазы сушили над MgSO_4 , концентрировали, и неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г SiO_2 , EtOAc /гексаны). ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{N}_8\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=553,4$; найдено 553,4.

Стадия 3: N-((3R,4S)-3-Метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(пиперидин-1-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин

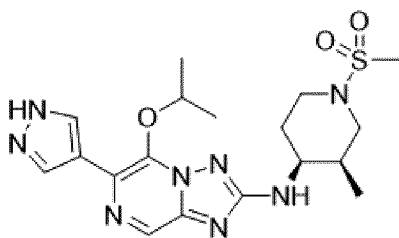
К смеси *трет*-бутил-(3R,4S)-4-((6-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(пиперидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)амино)-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (*Стадия 1*) в MeOH (0,76 мл) добавляли 4 М раствор HCl в 1,4-диоксане (0,76 мл, 3,0 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*, и к смеси неочищенного остатка в CH_3CN (637 мкл) и H_2O (127 мкл) добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (53 мкл, 0,30 ммоль) с последующим добавлением по каплям метансульфонилхлорида (17,5 мг, 0,153 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь разбавляли водой и ацетонитрилом и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка Sunfire C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ при скорости потока 60 мл/мин) с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=459,2$; найдено 459,2.

Таблица 4. Соединения в **таблице 4** получали в соответствии с протоколами

синтеза, изложенными в **примере 83**, с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример	Название	Структура	Аналитические данные
84	N-((3R,4S)-1-(этилсульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-5-(пиперидин-1-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-2-амин		ЖХ-МС найдено 473,2
85	N-((3R,4S)-1-(циклопропилсульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-5-(пиперидин-1-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-2-амин		ЖХ-МС найдено 485,2
86	N-((3R,4S)-3-Метил-1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(пиперидин-1-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-2-амин		ЖХ-МС найдено 525,2

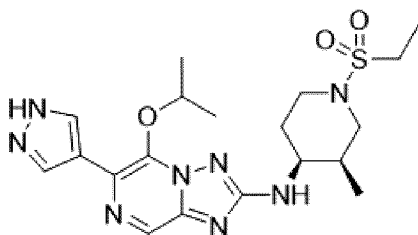
Пример 87. 5-Изопропокси-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пирозин-2-амин



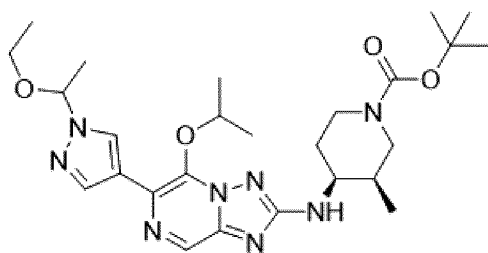
В высушенном в печи сосуде с мешалкой смесь 2-бром-6-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-5-изопропокси-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пирозина (*промежуточное соединение* 4, 908,4 мг, 2,30 ммоль), (3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амина

(промежуточное соединение 3, 442 мг, 2,30 ммоль), метансульфонато[2-(ди-1-адамантилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-три-*изо*-пропил-1,1'-бифенил](2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия(II) (465 мг, 0,460 ммоль), и *трет*-бутоксид натрия (442 мг, 4,60 ммоль) в 1,4-диоксане (11,5 мл) продували азотом и перемешивали при 110 °С в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли MeOH (11,5 мл) и фильтровали через тиоловый картридж SiliaPrep SPE на основе диоксида кремния (2 г). К фильтрату добавляли 4 М раствор HCl в 1,4-диоксане (5,75 мл, 23,0 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Смесь разбавляли водой, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли. ЖХ-МС рассчитано для C₁₈H₂₇N₈O₃S (M+H)⁺: m/z=435,2; найдено 435,3. ¹H ЯМР (соль ТФУ, 600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (с, 1H), 8,13 (с, 2H), 7,21 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,56-5,49 (м, 1H), 4,01-3,95 (м, 1H), 3,31-3,23 (м, 1H), 3,17-3,08 (м, 3H), 2,87 (с, 3H), 2,23-2,16 (м, 1H), 1,89-1,75 (м, 2H), 1,36-1,31 (м, 6H), 0,92 (д, J=6,9 Гц, 3H).

Пример 88. N-((3R,4S)-1-(этилсульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-5-изопропокси-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин



*Стадия 1: трет-бутил-(3R,4S)-4-(((6-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-5-изопропокси-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)амино)-3-метилпиперидин-1-карбоксилат*



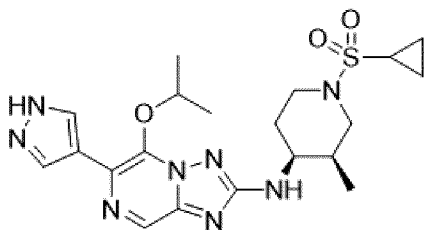
В высушенном в печи сосуде с мешалкой смесь 2-бром-6-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-5-изопропокси-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразина (промежуточное соединение 4, 110 мг, 0,278 ммоль), *трет*-бутил (3R,4S)-4-амино-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (59,6 мг, 0,278 ммоль), метансульфонато[2-(ди-1-адамантилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-три-*изо*-пропил-1,1'-бифенил](2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия(II) (56,3 мг, 0,056 ммоль), и *трет*-бутоксид натрия (53,5 мг, 0,557 ммоль) в 1,4-диоксане (1,39 мл) продували азотом и перемешивали при 110 °С в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали CH₂Cl₂. Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали.

Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (SiO_2 , EtOAc/гексаны). ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{N}_8\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=529,3$; найдено 529,3.

*Стадия 2: N-((3R,4S)-1-(этилсульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-5-изопропокси-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин*

К смеси *трет*-бутил-(3R,4S)-4-((6-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-5-изопропокси-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)амино)-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (*стадия 1*) в MeOH (1,39 мл) добавляли 4 М раствор HCl в 1,4-диоксане (696 мкл, 2,78 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2 часа. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*, и к смеси неочищенного остатка в CH_3CN (1,16 мл) и H_2O (232 мкл) добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (97 мкл, 0,557 ммоль), затем добавляли по каплям этансульфонилхлорид (35,8 мг, 0,278 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водой и ацетонитрилом и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=449,2$; найдено 449,2.

Пример 89. N-((3R,4S)-1-(циклопропилсульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-5-изопропокси-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин

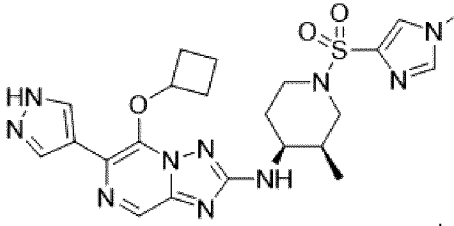
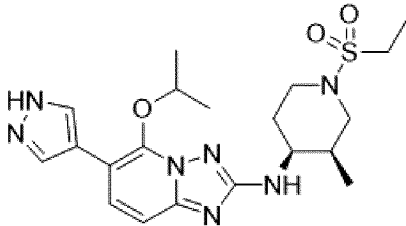
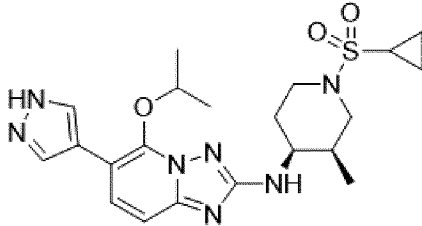
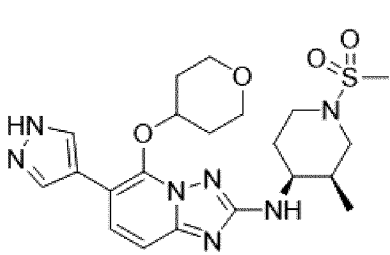
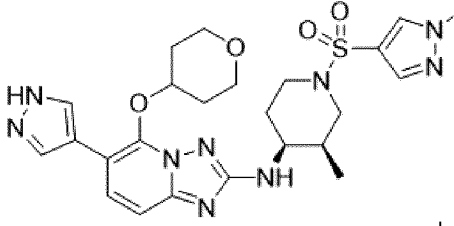


Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в *примере 88*, с использованием циклопропансульфонилхлорида вместо этансульфонилхлорид на *стадии 2*. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=461,2$; найдено 461,1.

Таблица 5. Соединения в **таблице 5** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 88**, с использованием соответствующих исходных материалов.

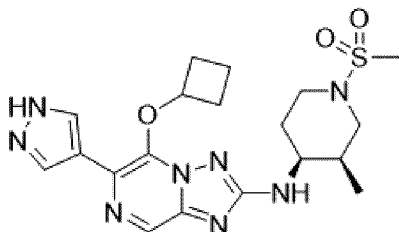
Пример	Название	Структура	Аналитические данные
90	N-((3R,4S)-3-Метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-5-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-[1,2,4]триазоло[1,5-		ЖХ-МС найдено 477,3

	α]пиразин-2-амин		
91	N-((3R,4S)-1-(этилсульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-5-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиразин-2-амин		ЖХ-МС найдено 491,2
92	N-((3R,4S)-1-(циклопропилсульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-5-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиразин-2-амин		ЖХ-МС найдено 503,2
93	5-Циклобutoкси-N-((3R,4S)-1-(этилсульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиразин-2-амин		ЖХ-МС найдено 461,1
94	5-Циклобutoкси-N-((3R,4S)-3-метил-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиразин-2-амин		ЖХ-МС найдено 513,1

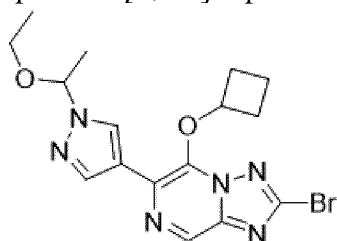
95	5-Циклобутокси-N-((3R,4S)-3-метил-1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиразин-2-амин		ЖХ-МС найдено 513,2
96	N-((3R,4S)-1-(этилсульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-5-изопропокси-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-2-амин		ЖХ-МС найдено 448,1
97	N-((3R,4S)-1-(циклопропилсульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-5-изопропокси-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-2-амин		ЖХ-МС найдено 460,1
98	N-((3R,4S)-3-Метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-5-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-2-амин		ЖХ-МС найдено 476,2
99	N-((3R,4S)-3-Метил-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-5-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-2-амин		ЖХ-МС найдено 542,3

	[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-2-амин		
--	---	--	--

Пример 100. 5-Циклобутокси-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин



*Стадия 1: 2-Бром-5-циклобутокси-6-(1-(1-этоксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин*



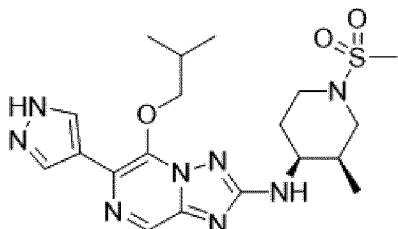
В высушенном в печи сосуде с мешалкой к смеси циклобутанола (72,1 мг, 1,00 ммоль) в 1,4-диоксане (2,00 мл) порциями добавляли NaH (24,0 мг, 1,00 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 15 мин. 2-Бром-5-хлор-6-(1-(1-этоксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин (*промежуточное соединение 6*, 371,6 мг, 1,00 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 15 мин, затем смесь облучали в микроволновом реакторе при 150 °С в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали, и неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (20 г SiO₂, EtOAc/гексан). ЖХ-МС рассчитано для C₁₆H₂₀BrN₆O₂ (M+H)⁺: m/z=407,1; найдено 407,1.

*Стадия 2: 5-Циклобутокси-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин*

В высушенном в печи сосуде с мешалкой смесь 2-бром-5-циклобутокси-6-(1-(1-этоксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразина (*стадия 1*), (3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амина (*промежуточное соединение 3*, 192 мг, 1,00 ммоль), метансульфонато[2-(ди-1-адамантилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-три-*изо*-пропил-1,1'-бифенил](2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия(II) (202 мг, 0,200 ммоль), и *трет*-бутоксид натрия (192 мг, 2,00 ммоль) в 1,4-диоксане (5,00 мл) продували азотом и перемешивали при 110 °С в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли MeOH (5 мл) и фильтровали через тиоловый картридж SiliaPrep SPE на основе диоксида кремния (2 г). К фильтрату добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (2,5 мл, 10,0 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при

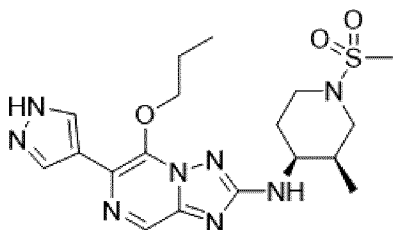
комнатной температуре в течение 15 мин. Смесь разбавляли водой, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением целевого продукта в виде его ТФУ соли. ЖХ-МС рассчитано для $C_{19}H_{27}N_8O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=447,2$; найдено 447,2.

Пример 101. 5-Изобутокси-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-амин



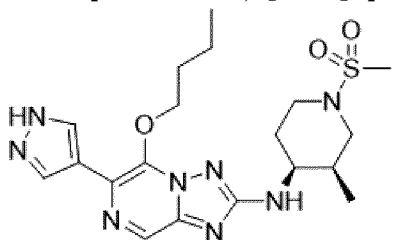
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в *примере* 100, с использованием 2-метилпропан-1-ола вместо циклобутанола на *стадии* 1. ЖХ-МС рассчитано для $C_{19}H_{29}N_8O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=449,2$; найдено 449,1.

Пример 102. N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-пропокси-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-амин



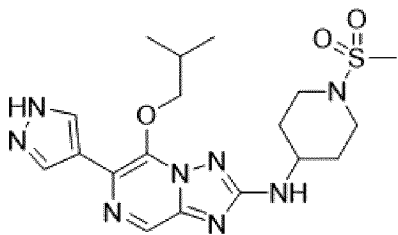
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в *примере* 100, с использованием пропан-1-ола вместо циклобутанола на *стадии* 1. ЖХ-МС рассчитано для $C_{18}H_{27}N_8O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=435,2$; найдено 435,2.

Пример 103. 5-Бутокси-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-амин



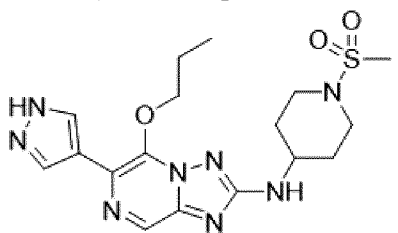
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в *примере* 100, с использованием бутан-1-ола вместо циклобутанола на *стадии* 1. ЖХ-МС рассчитано для $C_{19}H_{29}N_8O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=449,2$; найдено 449,2.

Пример 104. 5-Изобутокси-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-амин



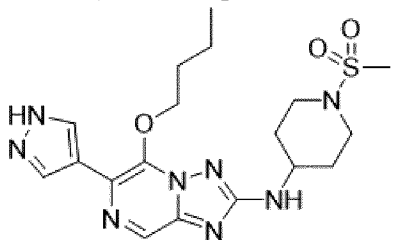
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в *примере 100*, с использованием 2-метилпропан-1-ола вместо циклобутанола на *стадии 1* и 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амин вместо (3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амин на *стадии 2*. ЖХ-МС рассчитано для $C_{18}H_{27}N_8O_3S$ $(M+H)^+$: $m/z=435,2$; найдено 435,2.

Пример 105. N-(1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-пропокси-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-2-амин



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в *примере 100*, с использованием пропан-1-ола вместо циклобутанола на *стадии 1* и 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амин вместо (3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амин на *стадии 2*. ЖХ-МС рассчитано для $C_{17}H_{25}N_8O_3S$ $(M+H)^+$: $m/z=421,2$; найдено 421,2.

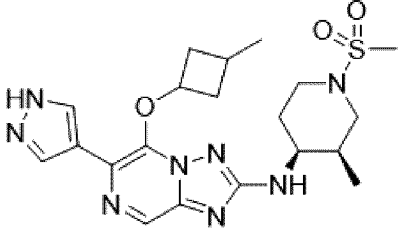
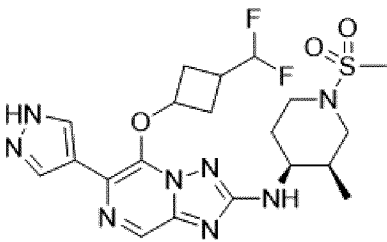
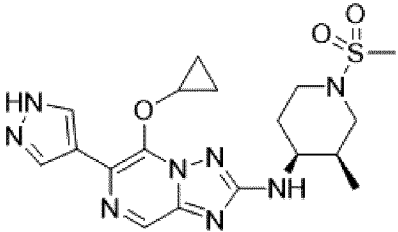
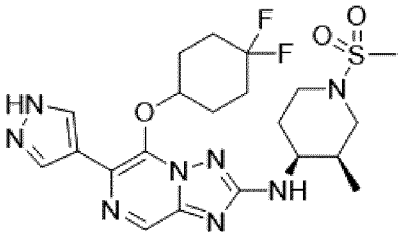
Пример 106. 5-Бутоксид-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-2-амин

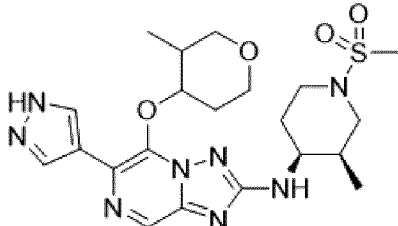
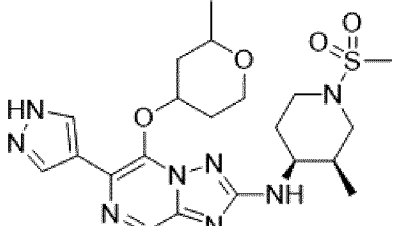
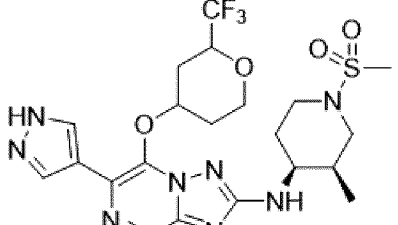
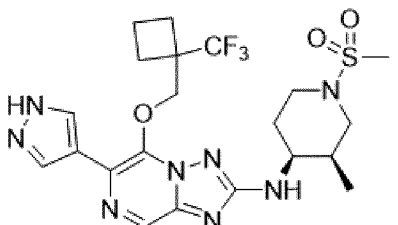


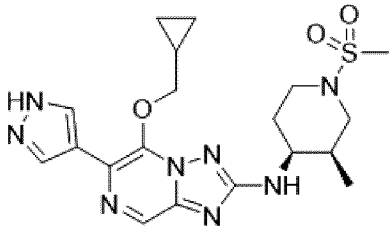
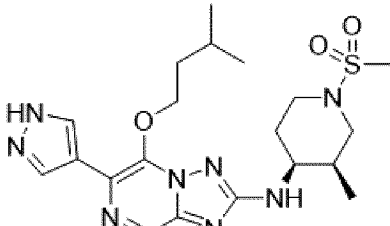
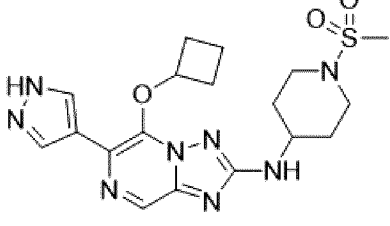
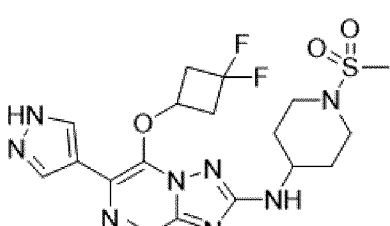
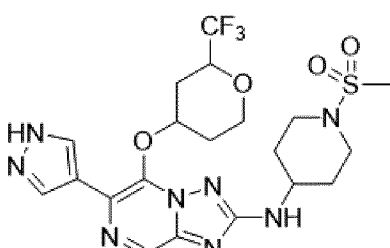
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в *примере 100*, с использованием бутан-1-ола вместо циклобутанола на *стадии 1* и 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амин вместо (3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амин на *стадии 2*. ЖХ-МС рассчитано для $C_{18}H_{27}N_8O_3S$ $(M+H)^+$: $m/z=435,2$; найдено 435,2.

Таблица 6. Соединения в **таблице 6** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 100**, с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример	Название	Структура	Аналитические
--------	----------	-----------	---------------

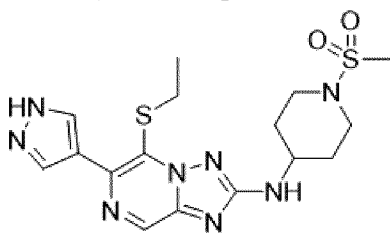
			данные
107	N-((3R,4S)-3-Метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(3-метилциклобутокси)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>α</i>]пиразин-2-амин		ЖХ-МС найдено 461,3
108	5-(3-(Дифторметил)циклобутокси)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>α</i>]пиразин-2-амин		ЖХ-МС найдено 497,2
109	5-Циклопропокси-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>α</i>]пиразин-2-амин		ЖХ-МС найдено 433,1
110	5-((4,4-Дифторциклогексил)окси)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>α</i>]пиразин-2-амин		ЖХ-МС найдено 511,2

111	N-((3R,4S)-3-Метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-((3-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиразин-2-амин		ЖХ-МС найдено 491,2
112	N-((3R,4S)-3-Метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-((2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиразин-2-амин		ЖХ-МС найдено 491,2
113	N-((3R,4S)-3-Метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-5-((2-(трифторметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиразин-2-амин		ЖХ-МС найдено 545,3
114	N-((3R,4S)-3-Метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-5-((1-(трифторметил)циклобутил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиразин-2-амин		ЖХ-МС найдено 529,2

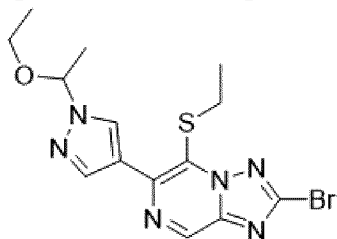
115	5-(Циклопропилметокси)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-амин		ЖХ-МС найдено 447,3
116	5-(Изопентилокси)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-yl)-6-(1H-пиразол-4-yl)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-амин		ЖХ-МС найдено 463,2
117	5-Циклобутокси-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-амин		ЖХ-МС найдено 433,3
118	5-(3,3-Дифторциклобутокси)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-амин		ЖХ-МС найдено 469,2
119	N-(1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-5-((2-(трифторметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-амин		ЖХ-МС найдено 531,3

	[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиразин-2-амин		
120	N-(1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-5-((1-(трифторметил)циклобутил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиразин-2-амин		ЖХ-МС найдено 515,2
121	5-(Изопентилокси)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиразин-2-амин		ЖХ-МС найдено 449,2
122	5-Этокси-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиразин-2-амин		ЖХ-МС найдено 407,2

Пример 123. 5-(Этилтио)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин



Стадия 1: 2-Бром-6-(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(этилтио)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин

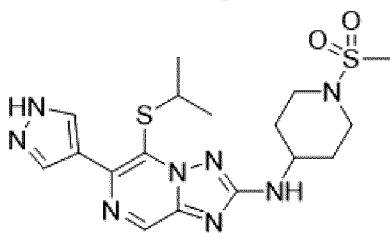


В высушенный в микроволновой печи сосуд с мешалкой к смеси этантиола (15,5 мг, 0,250 ммоль) в 1,4-диоксане (0,50 мл) порциями добавляли NaN (6,0 мг, 0,25 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли 2-Бром-5-хлор-6-(1-(1-этоксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин (*промежуточное соединение 6*, 92,9 мг, 0,250 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 15 мин, затем смесь облучали в микроволновом реакторе при 150 °C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали, и неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (SiO₂, EtOAc/гексаны). ЖХ-МС рассчитано для C₁₄H₁₈BrN₆OS (M+H)⁺: m/z=397,0; найдено 397,1.

Стадия 2: 5-(Этилтио)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-амин

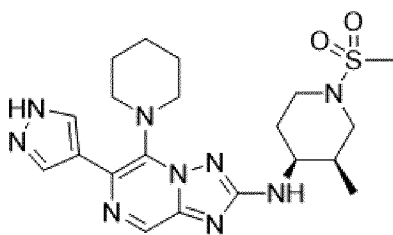
В высушенном в печи сосуде с мешалкой смесь 2-бром-6-(1-(1-этоксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(этилтио)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразина (*Стадия 1*), 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амин (44,6 мг, 0,250 ммоль), метансульфонато[2-(ди-1-адамантилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-три-*изо*-пропил-1,1'-бифенил](2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия(II) (50,5 мг, 0,050 ммоль), и трет-бутоксиданатрия (24,0 мг, 0,250 ммоль) в 1,4-диоксане (1,25 мл) продували азотом и перемешивали при 110 °C в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли MeOH (1,25 мл) и фильтровали через тиоловый картридж SiliaPrep SPE на основе диоксида кремния (500 мг). К фильтрату добавляли 4 М раствор HCl в 1,4-диоксане (625 мкл, 2,50 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Смесь разбавляли водой, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Sunfire C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением желаемого продукта в виде его ТФУ. соль. ЖХ-МС рассчитано для C₁₆H₂₃N₈O₂S₂ (M+H)⁺: m/z=423,1; найдено 423,1.

Пример 124. 5-(Изопропилтио)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-амин

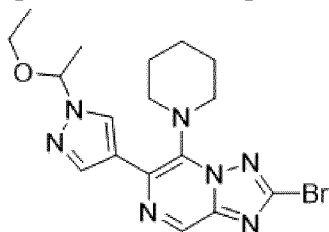


Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в *примере 123*, с использованием пропан-2-тиола вместо этантиола на *стадии 1*. ЖХ-МС рассчитано для C₁₇H₂₅N₈O₂S₂ (M+H)⁺: m/z=437,2; найдено 437,1.

Пример 125. N-((3R,4S)-3-Метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(пиперидин-1-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-амин



Стадия 1: 2-Бром-6-(1-(1-этоксизтил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(пиперидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пирозин



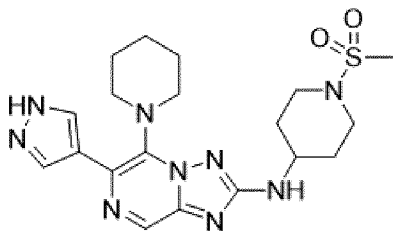
К смеси 2-бром-5-хлор-6-(1-(1-этоксизтил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пирозина (*промежуточное соединение 6*, 371,6 мг, 1,00 ммоль) в ДМСО (2,0 мл) добавляли пиперидин (85,0 мг, 1,00 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,35 мл, 2,0 ммоль), и CsF (152 мг, 1,00 ммоль), и реакционную смесь продували азотом и облучали в микроволновом реакторе при 150 °C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали CH₂Cl₂. Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, концентрировали, и неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (20 г SiO₂, EtOAc/гексаны). ЖХ-МС рассчитано для C₁₇H₂₃BrN₇O (M+H)⁺: m/z=420,1; найдено 420,2.

Стадия 2: N-((3R,4S)-3-Метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(пиперидин-1-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пирозин-2-амин

В высушенном в печи сосуде с мешалкой смесь 2-бром-6-(1-(1-этоксизтил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(пиперидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пирозина (*стадия 1*), (3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амин (*промежуточное соединение 3*, 192 мг, 1,00 ммоль), метансульфонато[2-(ди-1-адамантилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-три-изопропил-1,1'-бифенил](2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия(II) (202 мг, 0,200 ммоль), и трет-бутоксид натрия (192 мг, 2,00 ммоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл) продували азотом и перемешивали при 110 °C в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли MeOH (5 мл) и фильтровали через тиоловый картридж SiliaPrep SPE на основе диоксида кремния (2 г). К фильтрату добавляли 4 M раствор HCl в 1,4-диоксане (2,5 мл, 10,0 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь разбавляли водой, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением желаемого продукта в виде его ТФУ соли. ЖХ-МС рассчитано для C₂₀H₃₀N₉O₂S (M+H)⁺: m/z=460,2; найдено 460,2. ¹H ЯМР (соль ТФУ, 600 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,68 (с, 1H), 8,18 (с, 2H), 7,11 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,01-3,94 (м, 1H), 3,35-3,20 (м, 5H), 3,20-3,08 (м, 3H), 2,87 (с,

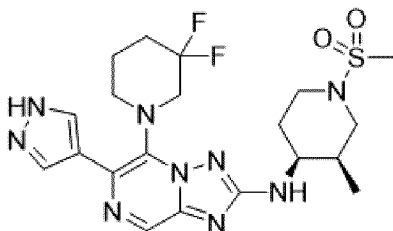
3H), 2,25-2,18 (м, 1H), 1,90-1,76 (м, 2H), 1,76-1,69 (м, 4H), 1,67-1,58 (м, 2H), 0,92 (д, J=6,9 Гц, 3H).

Пример 126. N-(1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(пиперидин-1-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-амин



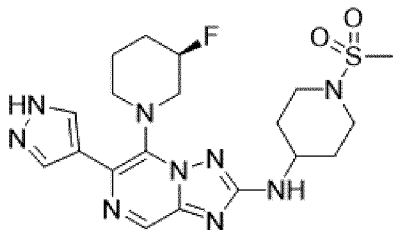
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в *примере* 125, с использованием 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амина вместо (3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амина на *стадии* 2. ЖХ-МС рассчитано для $C_{19}H_{28}N_9O_2S$ (M+H)⁺: m/z=446,2; найдено 446,2.

Пример 127. 5-(3,3-Дифторпиперидин-1-ил)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-амин



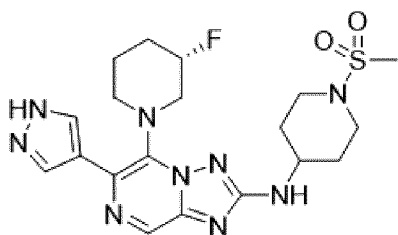
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в *примере* 125, с использованием 3,3-дифторпиперидин гидрохлорида, вместо пиперидина на *стадии* 1. ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{28}F_2N_9O_2S$ (M+H)⁺: m/z=496,2; найдено 496,3.

Пример 128. (R)-5-(3-Фторпиперидин-1-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-амин



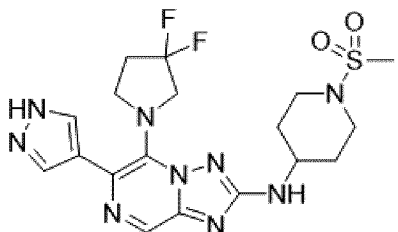
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в *примере* 125, с использованием (R)-3-фторпиперидин гидрохлорида вместо пиперидина на *стадии* 1 и 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амина вместо (3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амина на *стадии* 2. ЖХ-МС рассчитано для $C_{19}H_{27}FN_9O_2S$ (M+H)⁺: m/z=464,2; найдено 464,1.

Пример 129. (S)-5-(3-Фторпиперидин-1-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-амин



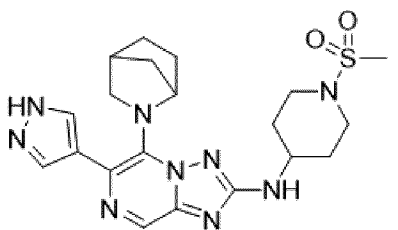
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в *примере 125*, с использованием (S)-3-фторпиперидин гидрохлорида вместо пиперидина на *стадии 1* и 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амин вместо (3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амин на *стадии 2*. ЖХ-МС рассчитано для $C_{19}H_{27}FN_9O_2S$ $(M+H)^+$: $m/z=464,2$; найдено 464,1.

Пример 130. 5-(3,3-Дифторпирролидин-1-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-амин



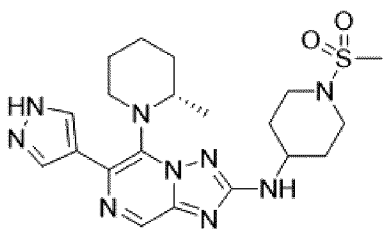
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в *примере 125*, с использованием 3,3-дифторпирролидина вместо пиперидина на *стадии 1* и 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амин вместо (3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амин на *стадии 2*. ЖХ-МС рассчитано для $C_{18}H_{24}F_2N_9O_2S$ $(M+H)^+$: $m/z=468,2$; найдено 468,3.

Пример 131. 5-(2-Азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-амин



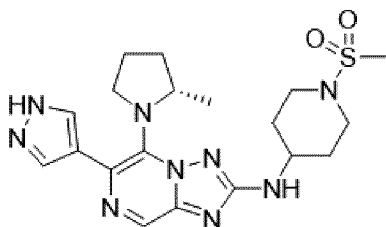
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в *примере 125*, с использованием 2-азабицикло[2.2.1]гептан гидрохлорида вместо пиперидина на *стадии 1* и 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амин вместо (3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амин на *стадии 2*. ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{28}N_9O_2S$ $(M+H)^+$: $m/z=458,2$; найдено 458,1.

Пример 132. (S)-5-(2-Метилпиперидин-1-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-амин



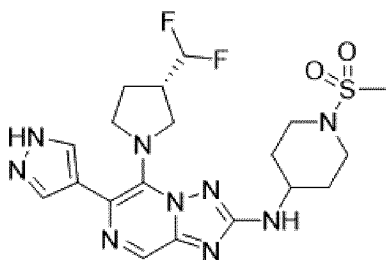
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в *примере* 125, с использованием (S)-2-метилпиперидина вместо пиперидина на *стадии* 1 и 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амина вместо (3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амина на *стадии* 2. ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{30}N_9O_2S$ $(M+H)^+$: $m/z=460,2$; найдено 460,2.

Пример 133. (S)-5-(2-Метилпирролидин-1-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1Н-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-2-амин



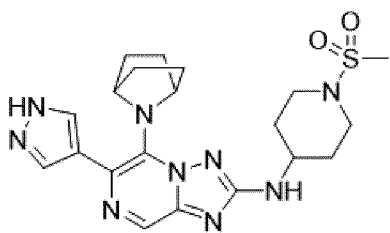
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в *примере* 125, с использованием (S)-2-метилпирролидина вместо пиперидина на *стадии* 1 и 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амина вместо (3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амина на *стадии* 2. ЖХ-МС рассчитано для $C_{19}H_{28}N_9O_2S$ $(M+H)^+$: $m/z=446,2$; найдено 446,1.

Пример 134. (S)-5-(3-(Дифторметил)пирролидин-1-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1Н-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-2-амин



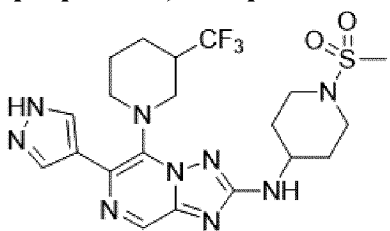
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в *примере* 125, с использованием (S)-3-(дифторметил)пирролидин гидрохлорида вместо пиперидина на *стадии* 1 и 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амина вместо (3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амина на *стадии* 2. ЖХ-МС рассчитано для $C_{19}H_{26}F_2N_9O_2S$ $(M+H)^+$: $m/z=482,2$; найдено 482,3.

Пример 135. 5-(7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1Н-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-2-амин



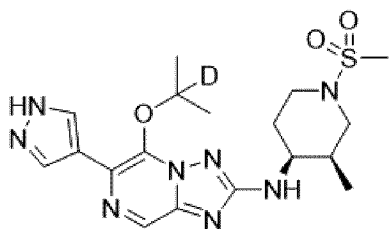
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в *примере 125*, с использованием 7-азабицикло[2.2.1]гептан гидрохлорида вместо пиперидина на *стадии 1* и 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амин вместо (3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амин на *стадии 2*. ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{28}N_9O_2S$ $(M+H)^+$: $m/z=458,2$; найдено 458,3.

Пример 136. N-(1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-5-(3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-амин



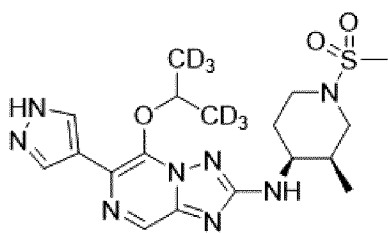
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в *примере 125*, с использованием 3-(трифторметил)пиперидина вместо пиперидина на *стадии 1* и 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амин вместо (3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амин на *стадии 2*. ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{27}F_3N_9O_2S$ $(M+H)^+$: $m/z=514,2$; найдено 514,2.

Пример 137. N-((3R,4S)-3-Метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-((пропан-2-ил-2-d)окси)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-амин



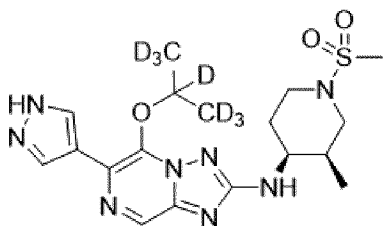
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в *примере 100*, с использованием пропан-2-d-2-ола вместо циклобутанола на *стадии 1*. ЖХ-МС рассчитано для $C_{18}H_{26}DN_8O_3S$ $(M+H)^+$: $m/z=436,2$; найдено 436,3.

Пример 138. N-((3R,4S)-3-Метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-((пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d₆)окси)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-амин



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в *примере 100*, с использованием пропан-1,1,1,3,3,3- d_6 -2-ола вместо циклобутанола на *стадии 1*. ЖХ-МС рассчитано для $C_{18}H_{21}D_6N_8O_3S$ ($M+H$) $^+$: $m/z=441,2$; найдено 441,4.

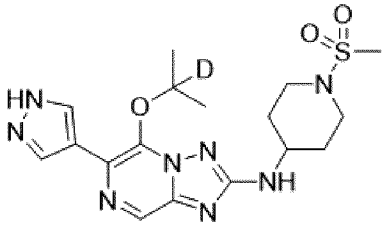
Пример 139. N-((3R,4S)-3-Метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-((пропан-2-ил- d_7)окси)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5- a]пиразин-2-амин



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в *примере 100*, с использованием пропан- d_7 -2-ола вместо циклобутанола на *стадии 1*. ЖХ-МС рассчитано для $C_{18}H_{20}D_7N_8O_3S$ ($M+H$) $^+$: $m/z=442,2$; найдено 442,3.

Таблица 7. Соединения в **таблице 7** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 100**, с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример	Название	Структура	Аналитические данные
140	5-(Циклопропокси)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5- a]пиразин-2-амин		ЖХ-МС найдено 461,1
141	5-Изопропокси-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5- a]пиразин-2-амин		ЖХ-МС найдено 421,2

142	N-(1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-((пропан-2-ил-2-d)окси)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-амин		ЖХ-МС найдено 422,3
-----	---	--	---------------------

Пример А. Анализ ферментативной активности CDK2/циклин E1 HTRF

Для анализа ферментативной активности CDK2/циклин E1 используется полноразмерный человеческий CDK2, коэкспрессированный в виде N-концевого GST-меченого белка с FLAG-циклином E1 в бакуловирусной системе экспрессии (Carna Product Number 04-165). Анализы проводили в белых 384-луночных полистироловых планшетах в конечном реакционном объеме 8 мкл. CDK2/циклин E1 (0,25 нМ) инкубировали с соединениями примеров (40 нл, серийно разведенные в ДМСО) в присутствии АТФ (50 мкМ или 1 мМ) и 50 нМ ULight™-меченого пептида eIF4E-связывающего белка 1 (THR37/46) (PerkinElmer) в буфере для анализа (содержащем 50 мМ HEPES pH 7,5, 1 мМ EGTA, 10 мМ MgCl₂, 2 мМ DTT, 0,05 мг/мл BSA и 0,01% Tween 20) в течение 60 минут при комнатной температуре. Реакции останавливали добавлением ЭДТА и меченого европием антитела против фосфо-4E-BP1 (PerkinElmer) до конечной концентрации 15 мМ и 1,5 нМ соответственно. Сигналы HTRF считывали через 1 час при комнатной температуре на планшет-ридере PHERAstar FS (BMG Labtech). Данные анализировали с помощью программного обеспечения IDBS XLFit и GraphPad Prism 5.0 с использованием трех- или четырехпараметрической кривой доза-ответ для определения IC₅₀ для каждого соединения. Данные IC₅₀, измеренные для соединений примеров при 1 мМ АТФ в анализе примера А, показаны в таблице 8.

Таблица 8

Пример	IC ₅₀ (нМ)
1	+
2	+
3	+
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+

11	+
12	+
13	+
14	+
15	+
16	+
17	+
18	+
19	+
20	+
21	+
22	+
23	+
24	+
25	+
26	+
27	+
28	+
29	+
30	+
31	+
32	+
33	+
34	+
35	+
36	+
37	+
38	+
39	+
40	+
41	+
42	+
43	+
44	+

45	+
46	+
47	+
48	+
49	+
50	+
51	+
52	+
53	+
54	+
55	+
56	+
57	+
58	+
59	+
60	+
61	+
62	+
63	+
64	+
65	+
66	+
67	+
68	+
69	+
70	+
71	+
72	+
73	+
74	+
75	+
76	+
77	+
78	+

79	+
80	+
81	+
82	+
83	+
84	+
85	+
86	+
87	+
88	+
89	+
90	+
91	+
92	+
93	+
94	+
95	+
96	+
97	+
98	+
99	+
100	+
101	+
102	+
103	+
104	+
105	+
106	+
107	+
108	+
109	+
110	+
111	+
112	+

113	+
114	+
115	+
116	+
117	+
118	+
119	+
120	+
121	+
122	+
123	+
124	+
125	+
126	+
127	+
128	+
129	+
130	+
131	+
132	+
133	+
134	+
135	+
136	+
137	+
138	+
139	+
140	+
141	+
142	+

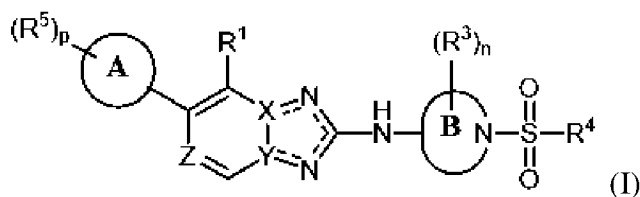
+ относится к ≤ 20 нМ

Различные модификации изобретения, в дополнение к описанным в данном документе, будут очевидны специалистам в данной области техники из вышеприведенного описания. Такие модификации также входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, включая все патенты, патентные заявки и

публикации, цитируемые в настоящей заявке, полностью включены в данный документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):

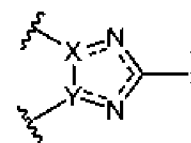


или его фармацевтически приемлемая соль, где:

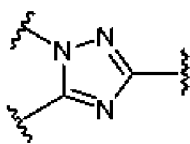
p равно 0, 1, 2, 3 или 4;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

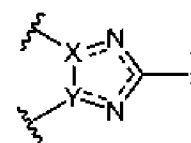
--- представляет собой одинарную или двойную связь;



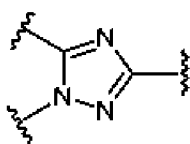
X представляет собой N, Y представляет собой C, и кольцо



представляет собой ; или



X представляет собой C, Y представляет собой N, и кольцо



представляет собой ;

Z представляет собой CR² или N;

Кольцевой фрагмент **A** выбран из C₃₋₁₀ циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила и 5-10-членного гетероарила;

Кольцевой фрагмент **B** представляет собой 4-10-членный гетероциклоалкил, где кольцевой фрагмент **B** присоединен к группе -NH- формулы (I) на кольцевом члене насыщенного или частично насыщенного кольца указанного 4-10-членного гетероциклоалкила;

R¹ независимо выбран из H, D, галогена, CN, NO₂, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, 6-10-членного арил-C₁₋₄ алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила, 5-10-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила, OR^{al}, SR^{al}, NHOR^{al}, C(O)R^{bl}, C(O)NR^{cl}R^{dl}, C(O)NR^{cl}(OR^{al}), C(O)OR^{al}, OC(O)R^{bl}, OC(O)NR^{cl}R^{dl}, NR^{cl}R^{dl}, NR^{cl}NR^{cl}R^{dl}, NR^{cl}C(O)R^{bl}, NR^{cl}C(O)OR^{al}, NR^{cl}C(O)NR^{cl}R^{dl}, C(=NR^{el})R^{bl}, C(=NR^{el})NR^{cl}R^{dl}, NR^{cl}C(=NR^{el})NR^{cl}R^{dl}, NR^{cl}C(=NR^{el})R^{bl}, NR^{cl}S(O)NR^{cl}R^{dl}, NR^{cl}S(O)R^{bl}, NR^{cl}S(O)₂R^{bl}, NR^{cl}S(O)(=NR^{el})R^{bl}, NR^{cl}S(O)₂NR^{cl}R^{dl},

$S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $OS(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, $OS(O)_2R^{b1}$, $S(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, SF_5 , $P(O)R^{f1}R^{g1}$, $OP(O)(OR^{h1})(OR^{i1})$, $P(O)(OR^{h1})(OR^{i1})$ и $BR^{j1}R^{k1}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 6-10-членный арил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 6-10-членный арил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

каждый R^{a1} , R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 6-10-членный арил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 6-10-членный арил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

или любые R^{c1} и R^{d1} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

каждый R^{b1} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

каждый R^{e1} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{f1} и R^{g1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{h1} и R^{i1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного

гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{j1} и R^{k1} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любые R^{j1} и R^{k1} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{1A} независимо выбран из H, D, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a11} , SR^{a11} , $NHOR^{a11}$, $C(O)R^{b11}$, $C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(O)NR^{c11}(OR^{a11})$, $C(O)OR^{a11}$, $OC(O)R^{b11}$, $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(O)R^{b11}$, $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$, $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(=NR^{e11})R^{b11}$, $C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(=NR^{e11})R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}S(O)R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)(=NR^{e11})R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)R^{b11}$, $S(O)NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)_2R^{b11}$, $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, $OS(O)(=NR^{e11})R^{b11}$, $OS(O)_2R^{b11}$, $S(O)(=NR^{e11})R^{b11}$, SF_5 , $P(O)R^{f11}R^{g11}$, $OP(O)(OR^{h11})(OR^{i11})$, $P(O)(OR^{h11})(OR^{i11})$ и $BR^{j11}R^{k11}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1B} ;

каждый R^{a11} , R^{c11} и R^{d11} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, , причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1B} ;

или любые R^{c11} и R^{d11} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1B} ;

каждый R^{b11} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1B} ;

каждый R^{e11} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила,

фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{f11} и R^{g11} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{h11} и R^{i11} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{j11} и R^{k11} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любые R^{j11} и R^{k11} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{1B} независимо выбран из H, D, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a12} , SR^{a12} , $NHOR^{a12}$, $C(O)R^{b12}$, $C(O)NR^{c12}R^{d12}$, $C(O)NR^{c12}(OR^{a12})$, $C(O)OR^{a12}$, $OC(O)R^{b12}$, $OC(O)NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}C(O)R^{b12}$, $NR^{c12}C(O)OR^{a12}$, $NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$, $C(=NR^{e12})R^{b12}$, $C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}C(=NR^{e12})R^{b12}$, $NR^{c12}S(O)NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}S(O)R^{b12}$, $NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$, $NR^{c12}S(O)(=NR^{e12})R^{b12}$, $NR^{c12}S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$, $S(O)R^{b12}$, $S(O)NR^{c12}R^{d12}$, $S(O)_2R^{b12}$, $S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$, $OS(O)(=NR^{e12})R^{b12}$, $OS(O)_2R^{b12}$, $S(O)(=NR^{e12})R^{b12}$, SF_5 , $P(O)R^{f12}R^{g12}$, $OP(O)(OR^{h12})(OR^{i12})$, $P(O)(OR^{h12})(OR^{i12})$ и $BR^{j12}R^{k12}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G ;

каждый R^{a12} , R^{c12} и R^{d12} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G ;

или любые R^{c12} и R^{d12} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G ;

каждый R^{b12} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G ;

каждый R^{e12} независимо выбран из H, OH, CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₇ циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, фенил-C₁₋₄ алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила и 5-6-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила;

каждый R^{f12} и R^{g12} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{h12} и Rⁱ¹² независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₇ циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, фенил-C₁₋₄ алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила и 5-6-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила;

каждый R^{j12} и R^{k12} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любые R^{j12} и R^{k12} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

R^2 независимо выбран из H, D, галогена, CN, OH, NO₂, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₂₋₄ алкенила, C₂₋₄ алкинила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкокси, амина, C₁₋₄ алкиламина, ди(C₁₋₄ алкил)amina, циано-C₁₋₄ алкила, HO-C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси-C₁₋₄ алкила, C₃₋₄ циклоалкила, тио, C₁₋₄ алкилтио, C₁₋₄ алкилсульфинила, C₁₋₄ алкилсульфонила, карбамина, C₁₋₄ алкилкарбамина, ди(C₁₋₄ алкил)карбамина, карбокси, C₁₋₄ алкилкарбонила, C₁₋₄ алкоксикарбонила, C₁₋₄ алкилкарбонилокси, C₁₋₄ алкилкарбониламина, C₁₋₄ алкоксикарбониламина, C₁₋₄ алкиламинокарбонилокси, C₁₋₄ алкилсульфониламина, аминосульфонил, C₁₋₄ алкиламиносульфонил, ди(C₁₋₄ алкил)аминосульфонил, аминосульфонилamina, C₁₋₄ алкиламиносульфонилamina, ди(C₁₋₄ алкил)аминосульфонилamina, аминакарбониламина, C₁₋₄ алкиламинокарбониламина и ди(C₁₋₄ алкил)аминикарбониламина;

каждый R^3 независимо выбран из H, D, галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4}

галогеналкила, C₂₋₄ алкенила, C₂₋₄ алкинила, ОН, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ галогеналкокси, amino, C₁₋₃ алкиламино, ди(C₁₋₃ алкил)амино, циано-C₁₋₄ алкила, НО-C₁₋₄ алкила, C₁₋₃ алкокси-C₁₋₄ алкила и C₃₋₄ циклоалкила;

R⁴ выбран из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, 6-10-членного арил-C₁₋₄ алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила и 5-10-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила, причем указанные C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 6-10-членный арил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, 6-10-членный арил-C₁₋₄ алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкил и 5-10-членный гетероарил-C₁₋₄ алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{4A} независимо выбран из H, D, галогена, CN, NO₂, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, 6-10-членного арил-C₁₋₄ алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила, 5-10-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила, OR^{a41}, SR^{a41}, NHOR^{a41}, C(O)R^{b41}, C(O)NR^{c41}R^{d41}, C(O)NR^{c41}(OR^{a41}), C(O)OR^{a41}, OC(O)R^{b41}, OC(O)NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}C(O)R^{b41}, NR^{c41}C(O)OR^{a41}, NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}, C(=NR^{e41})R^{b41}, C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}C(=NR^{e41})R^{b41}, NR^{c41}S(O)NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}S(O)R^{b41}, NR^{c41}S(O)₂R^{b41}, NR^{c41}S(O)(=NR^{e41})R^{b41}, NR^{c41}S(O)₂NR^{c41}R^{d41}, S(O)R^{b41}, S(O)NR^{c41}R^{d41}, S(O)₂R^{b41}, S(O)₂NR^{c41}R^{d41}, OS(O)(=NR^{e41})R^{b41}, OS(O)₂R^{b41}, S(O)(=NR^{e41})R^{b41}, SF₅, P(O)R^{f41}R^{g41}, OP(O)(OR^{h41})(ORⁱ⁴¹), P(O)(OR^{h41})(ORⁱ⁴¹) и BR^{j41}R^{k41}, причем указанные C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 6-10-членный арил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, 6-10-членный арил-C₁₋₄ алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкил и 5-10-членный гетероарил-C₁₋₄ алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B};

каждый R^{a41}, R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, 6-10-членного арил-C₁₋₄ алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила и 5-10-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила, причем указанные C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 6-10-членный арил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, 6-10-членный арил-C₁₋₄ алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкил и 5-10-членный гетероарил-C₁₋₄ алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B};

или любые R^{c41} и R^{d41}, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2,

3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{b41} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{e41} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{f41} и R^{g41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{h41} и R^{i41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{j41} и R^{k41} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любые R^{j41} и R^{k41} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{4B} независимо выбран из H, D, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a42} , SR^{a42} , $NHOR^{a42}$, $C(O)R^{b42}$, $C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $C(O)NR^{c42}(OR^{a42})$, $C(O)OR^{a42}$, $OC(O)R^{b42}$, $OC(O)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}C(O)R^{b42}$, $NR^{c42}C(O)OR^{a42}$, $NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $C(=NR^{e42})R^{b42}$, $C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}C(=NR^{e42})R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}S(O)R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)(=NR^{e42})R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$, $S(O)R^{b42}$, $S(O)NR^{c42}R^{d42}$, $S(O)_2R^{b42}$, $S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$, $OS(O)(=NR^{e42})R^{b42}$, $OS(O)_2R^{b42}$, $S(O)(=NR^{e42})R^{b42}$, SF_5 , $P(O)R^{f42}R^{g42}$, $OP(O)(OR^{h42})(OR^{i42})$, $P(O)(OR^{h42})(OR^{i42})$ и $BR^{j42}R^{k42}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил,

4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{a42} , R^{c42} и R^{d42} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

или любые R^{c42} и R^{d42} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{b42} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{e42} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{f42} и R^{g42} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{h42} и R^{i42} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{j42} и R^{k42} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любые R^{j42} и R^{k42} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{4C} независимо выбран из H, D, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного

гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a43} , SR^{a43} , $NHOR^{a43}$, $C(O)R^{b43}$, $C(O)NR^{c43}R^{d43}$, $C(O)NR^{c43}(OR^{a43})$, $C(O)OR^{a43}$, $OC(O)R^{b43}$, $OC(O)NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}C(O)R^{b43}$, $NR^{c43}C(O)OR^{a43}$, $NR^{c43}C(O)NR^{c43}R^{d43}$, $C(=NR^{e43})R^{b43}$, $C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}C(=NR^{e43})R^{b43}$, $NR^{c43}S(O)NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}S(O)R^{b43}$, $NR^{c43}S(O)_2R^{b43}$, $NR^{c43}S(O)(=NR^{e43})R^{b43}$, $NR^{c43}S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$, $S(O)R^{b43}$, $S(O)NR^{c43}R^{d43}$, $S(O)_2R^{b43}$, $S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$, $OS(O)(=NR^{e43})R^{b43}$, $OS(O)_2R^{b43}$, $S(O)(=NR^{e43})R^{b43}$, SF_5 , $P(O)R^{f43}R^{g43}$, $OP(O)(OR^{h43})(OR^{i43})$, $P(O)(OR^{h43})(OR^{i43})$ и $BR^{j43}R^{k43}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G ;

каждый R^{a43} , R^{c43} и R^{d43} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G ;

или любые R^{c43} и R^{d43} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G ;

каждый R^{b43} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G ;

каждый R^{e43} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{f43} и R^{g43} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{h43} и R^{i43} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{j43} и R^{k43} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любые R^{j43} и R^{k43} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^5 независимо выбран из H, D, галогена, NO_2 , CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a5} , SR^{a5} , $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)NR^{c5}(OR^{a5})$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, $OS(O)_2R^{b5}$, $S(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, SF_5 , $P(O)R^{f5}R^{g5}$, $OP(O)(OR^{h5})(OR^{i5})$, $P(O)(OR^{h5})(OR^{i5})$ и $BR^{j5}R^{k5}$; причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 6-10-членный арил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 6-10-членный арил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} ;

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

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

каждый R^{b5} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила,

4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} ;

каждый R^{e5} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{f5} и R^{g5} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

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

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

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

каждый R^{5A} независимо выбран из H, D, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a51} , SR^{a51} , $NHOR^{a51}$, $C(O)R^{b51}$, $C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $C(O)NR^{c51}(OR^{a51})$, $C(O)OR^{a51}$, $OC(O)R^{b51}$, $OC(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}C(O)R^{b51}$, $NR^{c51}C(O)OR^{a51}$, $NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $C(=NR^{e51})R^{b51}$, $C(=NR^{e51})NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}C(=NR^{e51})NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}C(=NR^{e51})R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}S(O)R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)(=NR^{e51})R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$, $S(O)R^{b51}$, $S(O)NR^{c51}R^{d51}$, $S(O)_2R^{b51}$, $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$, $OS(O)(=NR^{e51})R^{b51}$, $OS(O)_2R^{b51}$, $S(O)(=NR^{e51})R^{b51}$, SF_5 , $P(O)R^{f51}R^{g51}$, $OP(O)(OR^{h51})(OR^{i51})$, $P(O)(OR^{h51})(OR^{i51})$ и $BR^{j51}R^{k51}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 6-10-членный арил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 6-10-членный арил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5B} ;

каждый R^{a51} , R^{c51} и R^{d51} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-}

6 алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 6-10-членный арил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 6-10-членный арил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5B} ;

или любые R^{c51} и R^{d51} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5B} ;

каждый R^{b51} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5B} ;

каждый R^{e51} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{f51} и R^{g51} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{h51} и R^{i51} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{j51} и R^{k51} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любые R^{j51} и R^{k51} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{5B} независимо выбран из H, D, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного

гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, фенил-C₁₋₄ алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила, 5-6-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила, OR^{a52}, SR^{a52}, NHOR^{a52}, C(O)R^{b52}, C(O)NR^{c52}R^{d52}, C(O)NR^{c52}(OR^{a52}), C(O)OR^{a52}, OC(O)R^{b52}, OC(O)NR^{c52}R^{d52}, NR^{c52}R^{d52}, NR^{c52}NR^{c52}R^{d52}, NR^{c52}C(O)R^{b52}, NR^{c52}C(O)OR^{a52}, NR^{c52}C(O)NR^{c52}R^{d52}, C(=NR^{e52})R^{b52}, C(=NR^{e52})NR^{c52}R^{d52}, NR^{c52}C(=NR^{e52})NR^{c52}R^{d52}, NR^{c52}C(=NR^{e52})R^{b52}, NR^{c52}S(O)NR^{c52}R^{d52}, NR^{c52}S(O)R^{b52}, NR^{c52}S(O)₂R^{b52}, NR^{c52}S(O)(=NR^{e52})R^{b52}, NR^{c52}S(O)₂NR^{c52}R^{d52}, S(O)R^{b52}, S(O)NR^{c52}R^{d52}, S(O)₂R^{b52}, S(O)₂NR^{c52}R^{d52}, OS(O)(=NR^{e52})R^{b52}, OS(O)₂R^{b52}, S(O)(=NR^{e52})R^{b52}, SF₅, P(O)R^{f52}R^{g52}, OP(O)(OR^{h52})(ORⁱ⁵²), P(O)(OR^{h52})(ORⁱ⁵²) и BR^{j52}R^{k52}, причем указанные C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₇ циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, фенил-C₁₋₄ алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкил и 5-6-членный гетероарил-C₁₋₄ алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5C};

каждый R^{a52}, R^{c52} и R^{d52} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₇ циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, фенил-C₁₋₄ алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила и 5-6-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила, , причем указанные C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₇ циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, фенил-C₁₋₄ алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкил и 5-6-членный гетероарил-C₁₋₄ алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5C};

или любые R^{c52} и R^{d52}, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5C};

каждый R^{b52} независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₇ циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, фенил-C₁₋₄ алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила и 5-6-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5C};

каждый R^{e52} независимо выбран из H, OH, CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₇ циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, фенил-C₁₋₄ алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила и 5-6-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила;

каждый R^{f52} и R^{g52} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₇ циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, фенил-C₁₋₄ алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила и 5-6-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила;

каждый R^{h52} и R^{i52} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{j52} и R^{k52} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любые R^{j52} и R^{k52} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{5C} независимо выбран из H, D, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a53} , SR^{a53} , $NHOR^{a53}$, $C(O)R^{b53}$, $C(O)NR^{c53}R^{d53}$, $C(O)NR^{c53}(OR^{a53})$, $C(O)OR^{a53}$, $OC(O)R^{b53}$, $OC(O)NR^{c53}R^{d53}$, $NR^{c53}R^{d53}$, $NR^{c53}NR^{c53}R^{d53}$, $NR^{c53}C(O)R^{b53}$, $NR^{c53}C(O)OR^{a53}$, $NR^{c53}C(O)NR^{c53}R^{d53}$, $C(=NR^{e53})R^{b53}$, $C(=NR^{e53})NR^{c53}R^{d53}$, $NR^{c53}C(=NR^{e53})NR^{c53}R^{d53}$, $NR^{c53}C(=NR^{e53})R^{b53}$, $NR^{c53}S(O)NR^{c53}R^{d53}$, $NR^{c53}S(O)R^{b53}$, $NR^{c53}S(O)_2R^{b53}$, $NR^{c53}S(O)(=NR^{e53})R^{b53}$, $NR^{c53}S(O)_2NR^{c53}R^{d53}$, $S(O)R^{b53}$, $S(O)NR^{c53}R^{d53}$, $S(O)_2R^{b53}$, $S(O)_2NR^{c53}R^{d53}$, $OS(O)(=NR^{e53})R^{b53}$, $OS(O)_2R^{b53}$, $S(O)(=NR^{e53})R^{b53}$, SF_5 , $P(O)R^{f53}R^{g53}$, $OP(O)(OR^{h53})(OR^{i53})$, $P(O)(OR^{h53})(OR^{i53})$ и $BR^{j53}R^{k53}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G ;

каждый R^{a53} , R^{c53} и R^{d53} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, , причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G ;

или любые R^{c53} и R^{d53} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G ;

каждый R^{b53} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых

необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G ;

каждый R^{e53} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{f53} и R^{g53} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{h53} и R^{i53} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{j53} и R^{k53} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любые R^{j53} и R^{k53} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; и

каждый R^G независимо выбран из OH, NO_2 , CN, галогена, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, C_{1-3} галогеналкила, циано- C_{1-3} алкила, HO- C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, amino, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, тио, C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфинила, C_{1-3} алкилсульфонила, карбамила, C_{1-3} алкилкарбамила, ди(C_{1-3} алкил)карбамила, карбокси, C_{1-3} алкилкарбонила, C_{1-3} алкоксикарбонила, C_{1-3} алкилкарбонилокси, C_{1-3} алкилкарбониламино, C_{1-3} алкоксикарбониламино, C_{1-3} алкиламинокарбонилокси, C_{1-3} алкилсульфониламино, аминосулфонила, C_{1-3} алкиламиносульфонила, ди(C_{1-3} алкил)аминосулфонила, аминосулфониламино, C_{1-3} алкиламиносульфониламино, ди(C_{1-3} алкил)аминосулфониламино, аминокарбониламино, C_{1-3} алкиламинокарбониламино и ди(C_{1-3} алкил)аминокарбониламино.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 независимо выбран из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4}

алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1A} .

3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-3} алкила, фенил- C_{1-3} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-3} алкила, OR^{a1} , SR^{a1} и $NR^{c1}R^{d1}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-3} алкил, фенил- C_{1-3} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-3} алкил, каждый, необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{1A} .

4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, фенила, 5-7-членного гетероциклоалкила, OR^{a1} , SR^{a1} и $NR^{c1}R^{d1}$, причем указанные C_{1-6} алкил, фенил и 5-7-членный гетероциклоалкил, каждый, необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{1A} .

5. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 независимо выбран из H и OR^{a1} .

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

каждый R^{a1} , R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

каждый R^{b1} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

каждый R^{1A} независимо выбран из H, D, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a11} , $C(O)R^{b11}$, $C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(O)OR^{a11}$, $OC(O)R^{b11}$, $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(O)R^{b11}$, $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$, $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)_2R^{b11}$ и $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, , причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил,

4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1B} ;

каждый R^{a11} , R^{c11} и R^{d11} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{b11} независимо выбран из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{1B} независимо выбран из H, D и OR^{a12} ; и

каждый R^{a12} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

7. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый R^{a1} , R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкила, и 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 4-6-членный гетероциклоалкил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил и 4-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

каждый R^{b1} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-2} алкила и 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-2} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{1A} ; и

каждый R^{1A} независимо выбран из H, D, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, OR^{a11} и $C(O)OR^{a11}$, причем указанные C_{1-6} алкил и C_{1-6} галогеналкил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{1B} ;

каждый R^{a11} независимо выбран из H и C_{1-4} алкила, где указанный C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{1B} ; и

каждый R^{1B} независимо выбран из H, D и O- C_{1-4} алкила.

8. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой OR^{a1} и R^{a1} представляет собой C_{1-3} алкил.

9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из H, галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, OH, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, amino, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, циано- C_{1-4} алкила, HO- C_{1-4} алкила, C_{1-3} алкокси- C_{1-4} алкила и C_{3-4} циклоалкила.

10. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой H или галоген.

11. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой H или F.

12. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцевой фрагмент **B** представляет собой моноциклический 4-7-членный гетероциклоалкил.

13. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцевой фрагмент **B** представляет собой пиперидинил.

14. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где n равно 0 или 1.

15. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^3 независимо выбран из H, F и метила.

16. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^3 независимо выбран из H и метила.

17. Соединение по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила; причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} .

18. Соединение по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила; причем указанные C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4A} .

19. Соединение по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила; причем указанные C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил, каждый, необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4A} .

20. Соединение по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой C_{1-6} алкил и C_{3-6} циклоалкил.

21. Соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый R^{4A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a41} , $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$, и $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил и C_{3-4} циклоалкил каждый, необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{a41} , R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила и C_{3-4} циклоалкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил и C_{3-4} циклоалкил, каждый, необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{b41} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{3-4} циклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{4B} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, OR^{a42} и $NR^{c42}R^{d42}$;

каждый R^{a42} , R^{c42} и R^{d42} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила; и каждый R^{b42} независимо выбран из C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила.

22. Соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый R^{4A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a41} , $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$ и $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$;

каждый R^{a41} , R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила; и каждый R^{b41} независимо выбран из C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила.

23. Соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый R^{4A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, OR^{a41} и $NR^{c41}R^{d41}$;

каждый R^{a41} , R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H и C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила; и

каждый R^{b41} независимо представляет собой C_{1-3} алкил.

24. Соединение по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцевой фрагмент **A** представляет собой 5-10-членный гетероарил.

25. Соединение по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцевой фрагмент **A** представляет собой 5-6-членный гетероарил.

26. Соединение по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцевой фрагмент **A** представляет собой 1H-пирроло[2,3-b]пиридинил, пиридинил или пиазолил.

27. Соединение по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцевой фрагмент **A** представляет собой пиазолил.

28. Соединение по любому из пп. 1-27 или его фармацевтически приемлемая соль, где p равно 0 или 1.

29. Соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^5 независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a5} и $NR^{c5}R^{d5}$; и каждый R^{a5} , R^{c5} и R^{d5} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

30. Соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^5 независимо выбран из CH_3 или NH_2 .

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

n равно 0, 1 или 2;

p равно 0, 1 или 2;

Кольцевой фрагмент **A** выбран из C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила и 5-10-членного гетероарила;

Кольцевой фрагмент **B** представляет собой азетидинил, пирролидинил или пиперидинил;

R^1 представляет собой H, галоген, CN, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил, фенил- C_{1-3} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил, 5-6-членный гетероарил- C_{1-3} алкил, OR^{a1} , SR^{a1} , и $NR^{c1}R^{d1}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил, фенил- C_{1-3} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-3} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

каждый R^{a1} , R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, D, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила и C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил и C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

каждый R^{1A} независимо выбран из H, D, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a11} , $C(O)R^{b11}$, $C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(O)OR^{a11}$, $OC(O)R^{b11}$, $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(O)R^{b11}$, $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$, $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)_2R^{b11}$, и $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил и C_{3-4} циклоалкил, каждый, необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{1B} ;

каждый R^{a11} , R^{c11} и R^{d11} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{b11} независимо выбран из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{1B} независимо выбран из H, D и OR^{a12} ;

каждый R^{a12} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

R^2 выбран из H, галогена, CN, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^3 независимо выбран из H, галогена, C_{1-3} алкила и циклопропила;

R^4 выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила; причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

каждый R^{4A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a41} , $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$,

$\text{NR}^{\text{c41}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c41}}\text{R}^{\text{d41}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b41}}$, и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c41}}\text{R}^{\text{d41}}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил и C_{3-4} циклоалкил каждый, необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{a41} , R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила и C_{3-4} циклоалкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил и C_{3-4} циклоалкил, каждый, необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{b41} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{3-4} циклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{4B} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, OR^{a42} и $\text{NR}^{\text{c42}}\text{R}^{\text{d42}}$;

каждый R^{a42} , R^{c42} и R^{d42} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{b42} независимо выбран из C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила.

каждый R^5 независимо выбран из H, галогена, NO_2 , CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a5} , SR^{a5} , NHOR^{a5} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$, и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$; причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} ;

каждый R^{a5} , R^{c5} и R^{d5} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} ; и

каждый R^{b5} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} .

каждый R^{5A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a51} , SR^{a51} , NHOR^{a51} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b51}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c51}}\text{R}^{\text{d51}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a51}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b51}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c51}}\text{R}^{\text{d51}}$, $\text{NR}^{\text{c51}}\text{R}^{\text{d51}}$, $\text{NR}^{\text{c51}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b51}}$, $\text{NR}^{\text{c51}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a51}}$, $\text{NR}^{\text{c51}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c51}}\text{R}^{\text{d51}}$, $\text{NR}^{\text{c51}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b51}}$, $\text{NR}^{\text{c51}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c51}}\text{R}^{\text{d51}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b51}}$ и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c51}}\text{R}^{\text{d51}}$;

каждый R^{a51} , R^{c51} и R^{d51} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

и

каждый R^{b51} независимо выбран из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

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

n равно 0 или 1;

p равно 0 или 1;

Кольцевой фрагмент **A** представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 кольцообразующих атома N;

Кольцевой фрагмент **B** представляет собой пиперидинил;

R^1 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, фенила, 5-7-членного гетероциклоалкила, OR^{a1} , SR^{a1} и $NR^{c1}R^{d1}$, причем указанные C_{1-6} алкил, фенил и 5-7-членный гетероциклоалкил, каждый, необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

каждый R^{a1} , R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкила, и 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 4-6-членный гетероциклоалкил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил и 4-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

каждый R^{1A} независимо выбран из D, галогена, CN, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a11} и $C(O)OR^{a11}$, причем указанные C_{1-6} алкил и C_{1-6} галогеналкил, каждый, необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{1B} ;

каждый R^{a11} независимо выбран из H и C_{1-4} алкила, где указанный C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{1B} ;

каждый R^{1B} независимо выбран из H, D и O- C_{1-4} алкила;

R^2 представляет собой H или F;

каждый R^3 независимо выбран из H или метила;

R^4 выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила; причем указанные C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

каждый R^{4A} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, OH и $NR^{c41}R^{d41}$;

каждый R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^5 независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a5} и $NR^{c5}R^{d5}$; и

каждый R^{a5} , R^{c5} и R^{d5} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

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

n равно 0 или 1;

p равно 0 или 1;

Кольцевой фрагмент **A** представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий

1 или 2 кольцообразующих атома N;

Кольцевой фрагмент **B** представляет собой пиперидинил;

R^1 независимо выбран из H и OR^{a1} ;

каждый R^{a1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкила, и 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил и 4-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил, каждый, необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

каждый R^{1A} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OH, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} галогеналкокси;

R^2 представляет собой H или F;

каждый R^3 независимо выбран из H или метила;

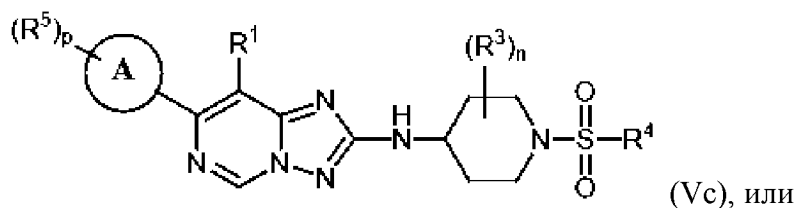
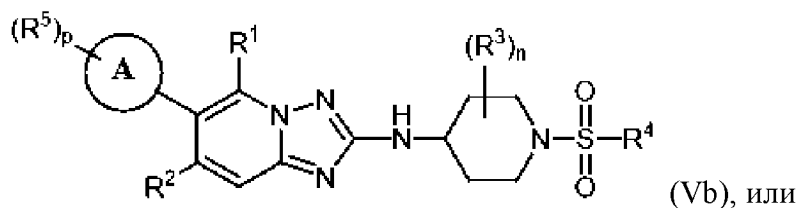
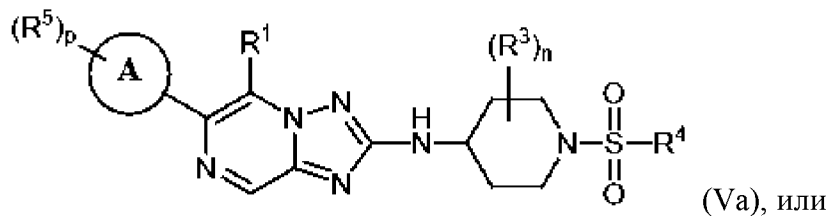
R^4 выбран из C_{1-6} алкила и C_{3-6} циклоалкила, причем указанные C_{1-6} алкил и C_{3-6} циклоалкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

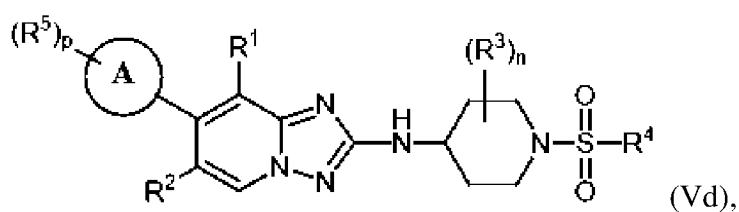
каждый R^{4A} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

каждый R^5 независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a5} и $NR^{c5}R^{d5}$; и

каждый R^{a5} , R^{c5} и R^{d5} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

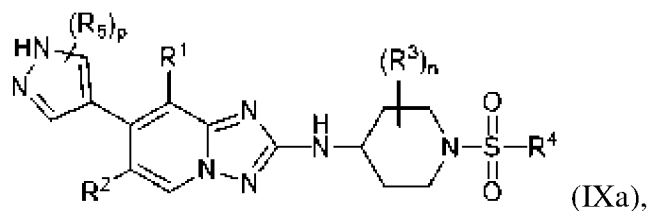
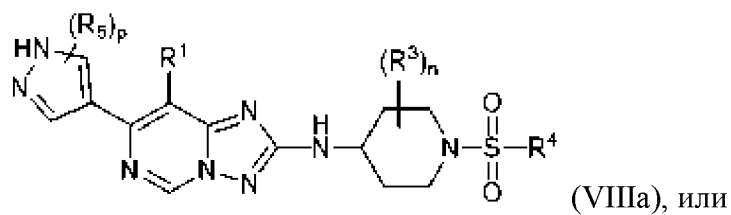
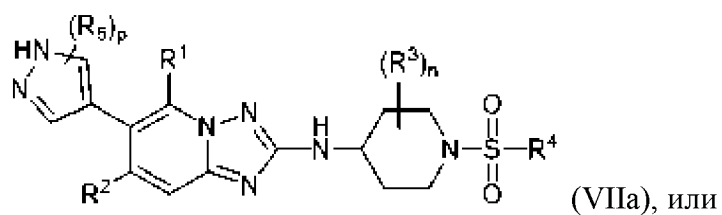
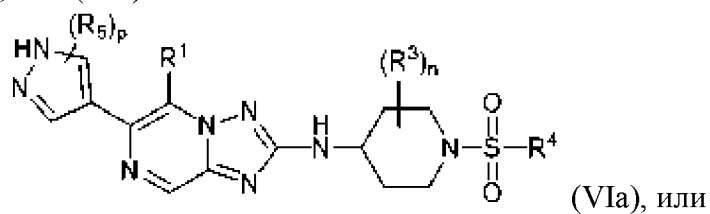
34. Соединение по любому из пп. 1-33, имеющее формулу (Va) или (Vb), или (Vc), или (Vd):





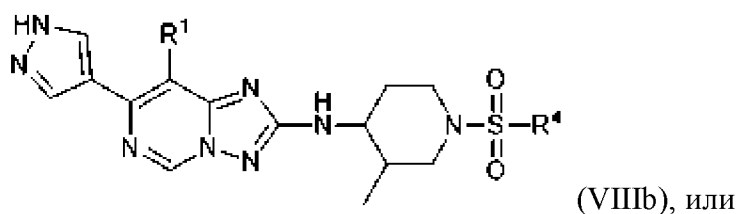
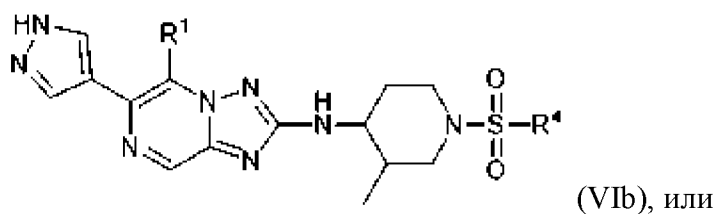
или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеупомянутых.

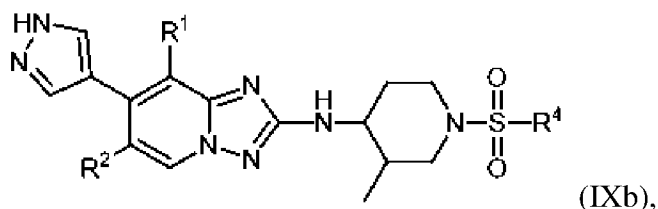
35. Соединение по любому из пп. 1-33, имеющее формулу (VIa) или (VIIa), или (VIIIa), или (IXa):



или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеупомянутых.

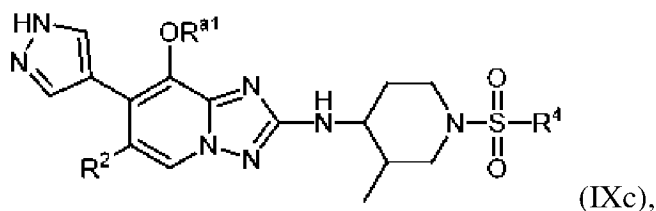
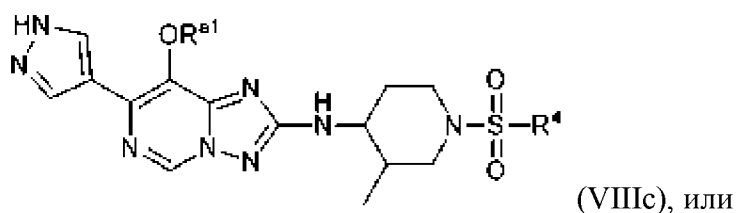
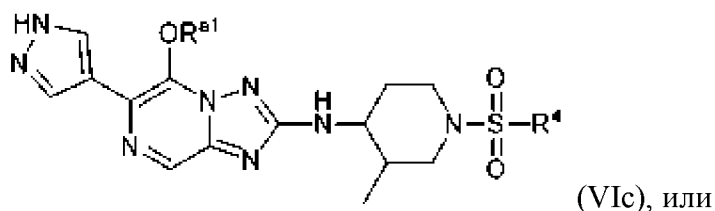
36. Соединение по любому из пп. 1-33, имеющее формулу (VIb) или (VIIIb), или (IXb):





или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеупомянутых.

37. Соединение по любому из пп. 1-33, имеющее формулу (VIc) или (VIIIc), или (IXc):



или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеупомянутых.

38. Соединение по п. 1, выбранное из:

N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-амин;

8-этоксид-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-амин;

8-изобутоксид-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-амин;

8-(циклопропилметоксид)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-амин;

N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-8-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-амин;

8-(2-метоксиэтоксид)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-амин;

6-фтор-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-амин;

N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиазин-2-амин;

8-(2,2-дифторэтоксид)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин;

N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-8-(2,2,2-трифторэтоксид)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин;

N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-8-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин;

8-этоксид-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин;

N-((3R,4S)-1-(циклопропилсульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-8-этоксид-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин;

8-изопропокси-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин;

8-изобутоксид-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин; и

7-(2-аминопиридин-4-ил)-8-изобутоксид-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин;

или его фармацевтически приемлемая соль.

39. Соединение по п. 1, выбранное из:

8-этоксид-7-(3-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

Метил 4-((2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-7-(1*H*-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-8-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата;

(*R*)-1-(2-(((3R,4S)-4-((8-этоксид-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)амино)-3-метилпиперидин-1-ил)сульфонил)этил)пирролидин-3-ол;

8-этоксид-N-((3R,4S)-3-метил-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

8-этоксид-N-((3R,4S)-3-метил-1-((2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-8-фенил-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

8-(4-фторпиперидин-1-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

N²-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-N⁸-фенил-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2,8-диамина;

8-(4-фторфенил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-8-(3-(трифторметил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

8-этоксид-N-((3R,4S)-3-метил-1-((3-(пиперидин-1-ил)пропил)сульфонил)пиперидин-

4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

N-((3R,4S)-1-((3-(диметиламино)пропил)сульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-8-этокси-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

8-этокси-N-((3R,4S)-3-метил-1-((3-(пирролидин-1-ил)пропил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-8-(4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

8-(3-фторпиперидин-1-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

8-Этокси-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидин-2-амин;

8-изопропокси-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидин-2-амин;

8-(4-метилпиперидин-1-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидин-2-амин;

N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-8-(3-(трифторметил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидин-2-амин;

2-фтор-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидин-8-ил)бензонитрила;

N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-8-пропил-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

8-изопропокси-N-((3R,4S)-3-метил-1-((2-(пирролидин-1-ил)этил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидин-2-амин;

8-((4,4-дифторциклогексил)окси)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

N-((3R,4S)-3-метил-1-((метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-8-(тетрагидрофуран-3-ил)окси)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

8-(этокси-*d*₅)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-8-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

8-изопропокси-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

8-изобутокси-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидин-2-амин;

8-(2,2-дифторэтокси)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидин-2-амин;

N-(1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-8-(3,3,3-трифторпропокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин;

8-Бутокси-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин;

N-(1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-8-пропокси-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин;

N-(1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-8-(пиперидин-1-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин;

N-(3-Метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-8-(пиперидин-1-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин;

8-(4-(2-Метоксиэтил)пиперазин-1-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин;

N-(1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-8-(пирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин;

N-((3R,4S)-1-(Циклопропилсульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-8-изопропокси-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин;

N-((3R,4S)-1-(Этилсульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-8-изопропокси-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин;

N-((3R,4S)-1-((3-(Этил(метил)амино)пропил)сульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-8-изопропокси-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин;

N-((3R,4S)-1-((3-(Диметиламино)пропил)сульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-8-изопропокси-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин;

8-Изопропокси-N-((3R,4S)-1-((3-(изопропил(метил)амино)пропил)сульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин;

8-Изопропокси-N-((3R,4S)-3-метил-1-((3-(пиперидин-1-ил)пропил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин;

8-Изопропокси-N-((3R,4S)-3-метил-1-((3-(пирролидин-1-ил)пропил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин;

N-((3R,4S)-1-((3-(Диэтиламино)пропил)сульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-8-изопропокси-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин;

8-Изопропокси-N-((3R,4S)-3-метил-1-((3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин;

N-((3R,4S)-1-((3-(4-Этилпиперазин-1-ил)пропил)сульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-8-изопропокси-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин;

8-Изопропокси-N-((3R,4S)-3-метил-1-((4-морфолинобутил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин;

N-((3R,4S)-1-((4-((2,2-Дифторэтил)амино)бутил)сульфонил)-3-метилпиперидин-4-

ил)-8-изопропокси-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин;

N-((3R,4S)-1-((4-(Этил(метил)амино)бутил)сульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-8-изопропокси-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин;

N-((3R,4S)-1-((4-(Диметиламино)бутил)сульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-8-изопропокси-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин;

N-((3R,4S)-1-((4-((R)-3-(Дифторметил)пирролидин-1-ил)бутил)сульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-8-изопропокси-7-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин;

5-Изопропокси-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

5-Циклобутокси-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

5-Изобутокси-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

N-((3R,4S)-3-Метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-пропокси-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

5-(2,2-Дифторэтокси)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

N-((3R,4S)-3-Метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-5-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

5-Циклопропокси-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

5-((3,3-Дифторциклопентил)окси)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

5-(Циклобутилметокси)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

5-(Циклопентилметокси)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

N-(1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-пропокси-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

5-Изобутокси-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

5-(2,2-Дифторэтокси)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

N-(1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-5-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

5-(Циклопропилметокси)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

N-((3R,4S)-3-Метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(пиперидин-1-ил)-6-

(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

N-((3R,4S)-1-(Этилсульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-5-(пиперидин-1-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

N-((3R,4S)-1-(Циклопропилсульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-5-(пиперидин-1-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

N-((3R,4S)-3-Метил-1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(пиперидин-1-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

5-Изопропокси-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

N-((3R,4S)-1-(Этилсульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-5-изопропокси-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

N-((3R,4S)-1-(Циклопропилсульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-5-изопропокси-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

N-((3R,4S)-3-Метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-5-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

N-((3R,4S)-1-(Этилсульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-5-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

N-((3R,4S)-1-(Циклопропилсульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-5-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

5-Циклобутокс-N-((3R,4S)-1-(этилсульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

5-Циклобутокс-N-((3R,4S)-3-метил-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

5-Циклобутокс-N-((3R,4S)-3-метил-1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

N-((3R,4S)-1-(Этилсульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-5-изопропокси-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

N-((3R,4S)-1-(Циклопропилсульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-5-изопропокси-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

N-((3R,4S)-3-Метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-5-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

N-((3R,4S)-3-Метил-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-5-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин;

5-Циклобутокс-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

5-Изобутокс-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

N-((3R,4S)-3-Метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-пропокси-6-(1*H*-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

5-Бутокси-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1*H*-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

5-Изобутокси-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1*H*-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

N-(1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-пропокси-6-(1*H*-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

5-Бутокси-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1*H*-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

N-((3R,4S)-3-Метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(3-метилциклобутокси)-6-(1*H*-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

5-(3-(Дифторметил)циклобутокси)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1*H*-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

5-Циклопропокси-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1*H*-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

5-((4,4-Дифторциклогексил)окси)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1*H*-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

N-((3R,4S)-3-Метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-((3-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)окси)-6-(1*H*-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

N-((3R,4S)-3-Метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-((2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)окси)-6-(1*H*-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

N-((3R,4S)-3-Метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1*H*-пиразол-4-ил)-5-((2-(трифторметил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)окси)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

N-((3R,4S)-3-Метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1*H*-пиразол-4-ил)-5-((1-(трифторметил)циклобутил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

5-(Циклопропилметокси)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1*H*-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

5-(Изопентилокси)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1*H*-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

5-Циклобутокси-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1*H*-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

5-(3,3-Дифторциклобутокси)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1*H*-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

N-(1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1*H*-пиразол-4-ил)-5-((2-(трифторметил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)окси)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

N-(1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1*H*-пиразол-4-ил)-5-((1-

(трифторметил)циклобутил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

5-(Изопентилокси)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

5-Этокси-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

5-(Этилтио)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

5-(Изопропилтио)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

N-((3R,4S)-3-Метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(пиперидин-1-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

N-(1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(пиперидин-1-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

5-(3,3-Дифторпиперидин-1-ил)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

(R)-5-(3-Фторпиперидин-1-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

(S)-5-(3-Фторпиперидин-1-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

5-(3,3-Дифторпирролидин-1-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

5-(2-Азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

(S)-5-(2-Метилпиперидин-1-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

(S)-5-(2-Метилпирролидин-1-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

(S)-5-(3-(Дифторметил)пирролидин-1-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

5-(7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

N-(1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-5-(3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

N-((3R,4S)-3-Метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-((пропан-2-ил-2-*d*)окси)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

N-((3R,4S)-3-Метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-((пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-*d*₆)окси)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

N-((3R,4S)-3-Метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-((пропан-2-ил-*d*₇)окси)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

5-(Циклопентилокси)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-

(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

5-Изопропокси-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин; и

N-(1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-((пропан-2-ил-2-d)окси)-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-амин;

или его фармацевтически приемлемая соль.

40. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-39 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

41. Способ ингибирования CDK2, включающий приведение CDK2 в контакт с соединением по любому из пп. 1-39 или его фармацевтически приемлемой солью.

42. Способ ингибирования CDK2 у пациента, включающий введение пациенту соединения по любому из пп. 1-39 или его фармацевтически приемлемой соли.

43. Способ лечения заболевания или нарушения, связанного с CDK2, у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-39 или его фармацевтически приемлемой соли.

44. Способ по п. 43, причем заболевание или нарушение связано с амплификацией гена циклина E1 (CCNE1) и/или сверхэкспрессией CCNE1.

45. Способ лечения субъекта-человека, страдающего заболеванием или нарушением, связанным с циклинзависимой киназой 2 (CDK2), включающий введение субъекту-человеку соединения по любому из пп. 1-39 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом предварительно было установлено, что субъект-человек:

(i)

(a) имеет нуклеотидную последовательность, кодирующую белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; и/или

(b) имеет ген ингибитора циклинзависимой киназы 2A (CDKN2A), в котором отсутствуют одна или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот;

(ii)

(a) имеет амплификацию гена циклина E1 (CCNE1); и/или

(b) имеет уровень экспрессии CCNE1 в биологическом образце, полученном от субъекта-человека, который выше, чем контрольный уровень экспрессии CCNE1.

46. Способ лечения субъекта-человека, страдающего заболеванием или нарушением, связанным с циклинзависимой киназой 2 (CDK2), включающий:

(i) идентификацию в биологическом образце, полученном от субъекта-человека:

(a) нуклеотидной последовательности, кодирующей белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1; и/или

(b) гена ингибитора циклинзависимой киназы 2A (CDKN2A), в котором отсутствует одна или несколько инактивирующих замен нуклеиновой кислоты;

(ii) идентификацию в биологическом образце, полученном от субъекта-человека:

(a) амплификации гена циклина E1 (CCNE1); и/или

(b) уровня экспрессии CCNE1, который выше, чем контрольный уровень

экспрессии CCNE1; и

(iii) введение соединения по любому из пп. 1-39 или его фармацевтически приемлемой соли субъекту-человеку.

47. Способ по п. 46, включающий:

(i) идентификацию в биологическом образце, полученном от субъекта-человека:

(a) нуклеотидной последовательности, кодирующей белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1; и/или

(b) гена CDKN2A, в котором отсутствуют одна или несколько инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновой кислоты;

(ii) идентификацию в биологическом образце, полученном от субъекта-человека:

(a) наличия амплификации гена CCNE1; и

(iii) введение данного соединения или соли субъекту-человеку.

48. Способ оценки ответа субъекта-человека, страдающего заболеванием или нарушением, связанным с циклинзависимой киназой 2 (CDK2), на соединение по любому из пп. 1-39 или его фармацевтически приемлемую соль, включающий:

(a) введение данного соединения или соли субъекту-человеку, при этом у субъекта-человека предварительно было определено наличие амплификации гена циклина E1 (CCNE1) и/или уровня экспрессии CCNE1, который выше, чем контрольный уровень экспрессии CCNE1;

(b) измерение в биологическом образце, полученном от субъекта после введения на стадии (a), уровня фосфорилирования белка ретинобластомы (Rb) по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3,

причем пониженный уровень фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3, по сравнению с контрольным уровнем фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, является показателем того, что субъект-человек отвечает на лечение соединением или солью.

49. Способ по любому из пп. 43- 48, причем заболевание или нарушение представляет собой рак.

По доверенности