(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202390814 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.31

(22) Дата подачи заявки
2019.07.03

(51) Int. Cl. ***C07D 487/04*** (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПИРАЗИНОВ КАК ИНГИБИТОРЫ A2A/A2B

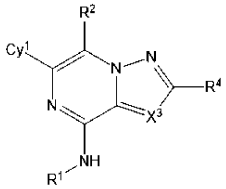
(31) **62/694,138; 62/755,845**
(32) **2018.07.05; 2018.11.05**
(33) **US**
(62) **202190204; 2019.07.03**

(71) Заявитель:
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Хоанг Зя, Ван Сяочжао, Карлсен Петер Нильс, Гань Пэй, Ли Юн, Ци Чао, У Лянсин, Яо Вэньцин, Ю Чжиюн, Чжу Вэньюй (US)

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

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



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

202390814 A1

202390814 A1

ПРОИЗВОДНЫЕ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПИРАЗИНОВ КАК ИНГИБИТОРЫ A2A/A2B

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к производным конденсированного пиразина, которые модулируют активность аденозиновых рецепторов, таких как подтипы A2A и A2B, и пригодны при лечении заболеваний, связанных с активностью аденозиновых рецепторов, включая, например, рак, воспалительные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, нейродегенеративные заболевания.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Аденозин представляет собой внеклеточную сигнальную молекулу, которая может модулировать иммунные ответы через многие типы иммунных клеток. Аденозин был впервые признан физиологическим регулятором тонуса коронарных сосудов Drury и Szent-Györgyu (Sachdeva, S. и Gupta, M. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2013, 21, 245-253), однако только в 1970 году Sattin и Rall показали, что аденозин регулирует функцию клетки посредством занятия специфических рецепторов на поверхности клетки (Sattin, A. и Rall, T.W., 1970. Mol. Pharmacol. 6, 13-23; Hasko´, G., at al., 2007, *Pharmacol. Ther*. 113, 264-275).

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

Существует четыре известных подтипа аденозинового рецептора у человека, включая рецепторы A1, A2A, A2B и A3. A1 и A2A являются рецепторами с высоким сродством, тогда как A2B и A3 являются рецепторами с низким сродством. Аденозин и его агонисты могут действовать через один или несколько из этих рецепторов и могут модулировать активность аденилатциклазы, фермента, ответственного за повышение уровня циклического АМФ (цАМФ). Различные рецепторы оказывают различное стимулирующее и ингибирующее действие на этот фермент. Повышенные

внутриклеточные концентрации цАМФ могут подавлять активность иммунных и воспалительных клеток (Livingston, M. et al., *Inflamm. Res.*, 2004, 53, 171-178).

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

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

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

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

нормальными физиологическими условиями.

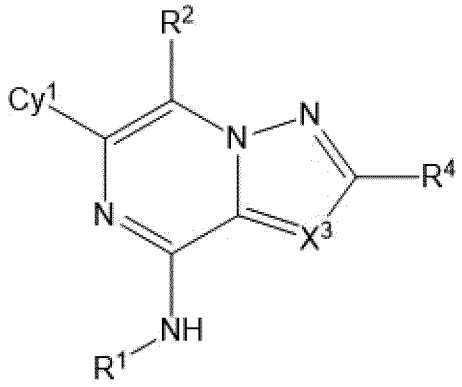
A2A в основном экспрессируется на лимфоидных клетках, включая Т-эффекторные клетки, Т-регуляторные клетки и естественные киллеры. Блокирование рецептора A2A может предотвратить нижестоящие иммуносупрессивные сигналы, которые временно инактивируют Т-клетки. Рецепторы A2B в основном экспрессируются на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

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

Таким образом, существует необходимость в разработке новых селективных лигандов аденозиновых рецепторов, таких как подтипы A2A и A2B, для лечения таких заболеваний, как рак, воспалительные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания и нейродегенеративные заболевания. Эта заявка направлено на эту потребность и другие.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

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



(I),

или его фармацевтически приемлемой соли, где составные члены определены в данном документе.

В данном изобретении дополнительно предложена фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

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

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

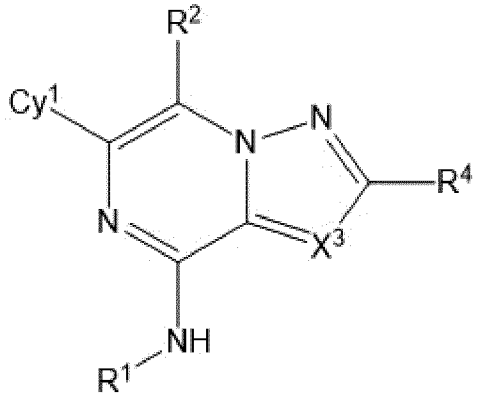
Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в любом из способов, описанных в данном документе.

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

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соединения

В данной заявке предложены, *среди прочего*, соединения формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил и C_{1-6} галогеналкил из R^1 каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1A};

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

каждый R^{e1} независимо 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 и C_{2-6} алкинила;

каждый R^{1A} независимо выбран из OH, CN, галогена, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, амино, C_{1-3} алкиламино и ди(C_{1-3} алкил)амино;

X^3 представляет собой N или CR^3;

R^3 выбран из H, D, галогена, OH, CN, NO_2, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, циано-C_{1-3} алкила, HO-C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси-C_{1-3} алкила, C_{3-5} циклоалкила, амино, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, тио, C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфинила, C_{1-3} алкилсульфонила, карбамила, C_{1-3} алкилкарбамила, ди(C_{1-3} алкил)карбамила, карбокси, C_{1-3} алкилкарбонила, C_{1-4} алкоксикарбонила, C_{1-3} алкилкарбониламино, C_{1-3} алкоксикарбониламино, C_{1-3} алкилкарбонилокси, аминокарбонилокси, C_{1-3} алкиламинокарбонилокси, ди(C_{1-3} алкил)аминокарбонилокси, 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, аминокарбониламино, C_{1-3} алкиламинокарбониламино и ди(C_{1-3} алкил)аминокарбониламино;

Cy^1 выбран из C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила, причем C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил и 4-10 членный гетероциклоалкил из Cy^1 каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6, независимо выбранными заместителями R^7;

каждый R^7 независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, CN, NO_2, OR^{a7}, SR^{a7}, $NHOR^{a7}$, $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)NR^{c7}(OR^{a7})$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(=NR^{e7})R^{b7}$, $C(=NOH)R^{b7}$, $C(=NCN)R^{b7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NOH)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NCN)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}S(O)R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)(=NR^{e7})R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $OS(O)(=NR^{e7})R^{b7}$, $OS(O)_2R^{b7}$, SF_5, $P(O)R^{f7}R^{g7}$, $OP(O)(OR^{h7})(OR^{i7})$, $P(O)(OR^{h7})(OR^{i7})$ и $BR^{j7}R^{k7}$, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-$C_{1-6\ алкил}$- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^7 каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{7A};

каждый R^{a7}, R^{b7}, R^{c7} и R^{d7} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный

гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^{a7}, R^{b7}, R^{c7} и R^{d7} каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{7A};

или, любой R^{c7} и R^{d7}, присоединенные к 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^{7A};

каждый R^{e7} 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 и C_{2-6} алкинила;

каждый R^{f7} и R^{g7} 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_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-;

каждый R^{h7} и R^{i7} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-;

каждый R^{j7} и R^{k7} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любые R^{j7} и R^{k7} , присоединенные к тому же атому B, вместе с атомом B, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{7A} независимо выбран из OH, NO_2, CN, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, циано-C_{1-6} алкила, HO-C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси-C_{1-6} алкила, C_{3-5} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, амино, C_{1-6} алкиламино, ди(C_{1-6} алкил)амино, тио, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфинила, C_{1-6} алкилсульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, карбокси, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-4} алкоксикарбонила, C_{1-6} алкилкарбониламино, C_{1-6} алкоксикарбониламино, C_{1-6} алкилкарбонилокси, аминокарбонилокси, C_{1-6} алкиламинокарбонилокси, ди(C_{1-6} алкил)аминокарбонилокси, C_{1-6} алкилсульфониламино, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила, аминосульфониламино, C_{1-6} алкиламиносульфониламино, ди(C_{1-6} алкил)аминосульфониламино, аминокарбониламино, C_{1-6} алкиламинокарбониламинои ди(C_{1-6} алкил)аминокарбониламино;

R^2 выбран из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, CN, NO_2, OR^{a2},

SR^{a2}, $NHOR^{a2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)NR^{c2}(OR^{a2})$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NOH)R^{b2}$, $C(=NCN)R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NOH)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NCN)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $OS(O)_2R^{b2}$, SF_5, $P(O)R^{f2}R^{g2}$, $OP(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$, $P(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$ и $BR^{j2}R^{k2}$, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^2 каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6, независимо выбранными заместителями R^{2A};

R^4 выбран из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NOH)R^{b4}$, $C(=NCN)R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NOH)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NCN)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $OS(O)_2R^{b4}$, SF_5, $P(O)R^{f4}R^{g4}$, $OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$, $P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$ и $BR^{j4}R^{k4}$, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^4 каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6, независимо выбранными заместителями R^{4A};

при условии, что:

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

тогда R^4 выбран из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NOH)R^{b4}$, $C(=NCN)R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NOH)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NCN)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$,

$S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $OS(O)_2R^{b4}$, SF_5, $P(O)R^{f4}R^{g4}$, $OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$, $P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$ и $BR^{j4}R^{k4}$, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^4 каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6, независимо выбранными заместителями R^{4A};

или, иначе,

(b) когда R^2 выбран из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-$C_{1-6\ алкила}$-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $NHOR^{a2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)NR^{c2}(OR^{a2})$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NOH)R^{b2}$, $C(=NCN)R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NOH)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NCN)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $OS(O)_2R^{b2}$, SF_5, $P(O)R^{f2}R^{g2}$, $OP(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$, $P(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$ и $BR^{j2}R^{k2}$, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^2 каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6, независимо выбранными заместителями R^{2A};

тогда R^4 выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NOH)R^{b4}$, $C(=NCN)R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NOH)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NCN)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $OS(O)_2R^{b4}$, SF_5, $P(O)R^{f4}R^{g4}$, $OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$, $P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$ и $BR^{j4}R^{k4}$, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^4 каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6, независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{a2}, R^{b2}, R^{c2} и R^{d2} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6}

алкил- из R^{a2}, R^{b2}, R^{c2} и R^{d2} каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6 независимо выбранными заместителями R^{2A};

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

каждый R^{e2} независимо 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 и C_{2-6} алкинила;

каждый R^{f2} и R^{g2} 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_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-;

каждый R^{h2} и R^{i2} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-;

каждый R^{j2} и R^{k2} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любые R^{j2} и R^{k2} , присоединенные к тому же атому B, вместе с атомом B, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{2A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, CN, NO_2, OR^{a21}, SR^{a21}, $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(=NR^{e21})R^{b21}$, $C(=NOH)R^{b21}$, $C(=NCN)R^{b21}$, $C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(=NOH)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(=NCN)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(=NR^{e21})R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}S(O)R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)(=NR^{e21})R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$, $S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)_2R^{b21}$, $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, $OS(O)(=NR^{e21})R^{b21}$, $OS(O)_2R^{b21}$, SF_5, $P(O)R^{f21}R^{g21}$, $OP(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$, $P(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$ и $BR^{j21}R^{k21}$, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^{2A} каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B};

каждый R^{a21}, R^{b21}, R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного

гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^{a21}, R^{b21}, R^{c21} и R^{d21} каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B};

или, любой R^{c21} и R^{d21}, присоединенные к 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^{2B};

каждый R^{e21} 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 и C_{2-6} алкинила;

каждый R^{f21} и R^{g21} 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_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-;

каждый R^{h21} и R^{i21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-;

каждый R^{j21} и R^{k21} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любые R^{j21} и R^{k21} , присоединенные к тому же атому B, вместе с атомом B, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{2B} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, CN, NO_2, OR^{a22}, SR^{a22}, $NHOR^{a22}$, $C(O)R^{b22}$, $C(O)NR^{c22}R^{d22}$, $C(O)NR^{c22}(OR^{a22})$, $C(O)OR^{a22}$, $OC(O)R^{b22}$, $OC(O)NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}C(O)R^{b22}$, $NR^{c22}C(O)OR^{a22}$, $NR^{c22}C(O)NR^{c22}R^{d22}$, $C(=NR^{e22})R^{b22}$, $C(=NOH)R^{b22}$, $C(=NCN)R^{b22}$, $C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}C(=NOH)NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}C(=NCN)NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}C(=NR^{e22})R^{b22}$, $NR^{c22}S(O)NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}S(O)R^{b22}$, $NR^{c22}S(O)_2R^{b22}$, $NR^{c22}S(O)(=NR^{e22})R^{b22}$, $NR^{c22}S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$, $S(O)R^{b22}$, $S(O)NR^{c22}R^{d22}$, $S(O)_2R^{b22}$, $S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$, $OS(O)(=NR^{e22})R^{b22}$, $OS(O)_2R^{b22}$, SF_5, $P(O)R^{f22}R^{g22}$, $OP(O)(OR^{h22})(OR^{i22})$, $P(O)(OR^{h22})(OR^{i22})$ и $BR^{j22}R^{k22}$, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6}

алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^{2B} каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2C};

каждый R^{a22}, R^{b22}, R^{c22} и R^{d22} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^{a22}, R^{b22}, R^{c22} и R^{d22} каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2C};

или, любой R^{c22} и R^{d22}, присоединенные к тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-, 5-, 6- или 7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4, независимо выбранными заместителями R^{2C};

каждый R^{e22} 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 и C_{2-6} алкинила;

каждый R^{f22} и R^{g22} 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_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-;

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

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

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

каждый R^{2C} 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_{3-5} циклоалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, амино, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, тио, C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфинила, C_{1-3} алкилсульфонила, карбамила, C_{1-3} алкилкарбамила, ди(C_{1-3} алкил)карбамила, карбокси, C_{1-3} алкилкарбонила, C_{1-4} алкоксикарбонила, C_{1-3} алкилкарбониламино, C_{1-3} алкоксикарбониламино, C_{1-3} алкилкарбонилокси, аминокарбонилокси, C_{1-3} алкиламинокарбонилокси, ди(C_{1-3} алкил)аминокарбонилокси, 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, аминокарбониламино, C_{1-3} алкиламинокарбониламино и ди(C_{1-3} алкил)аминокарбониламино;

каждый R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A};

или, любой R^{c4} и R^{d4}, присоединенные к тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3, 4, 5 или 6, независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{e4} 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 и C_{2-6} алкинила;

каждый R^{f4} и R^{g4} 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_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-;

каждый R^{h4} и R^{i4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-;

каждый R^{j4} и R^{k4} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любые R^{j4} и R^{k4} , присоединенные к тому же атому B, вместе с атомом B, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{4A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, CN, NO_2, OR^{a41}, SR^{a41}, $NHOR^{a41}$, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)NR^{c41}(OR^{a41})$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(=NR^{e41})R^{b41}$, $C(=NOH)R^{b41}$, $C(=NCN)R^{b41}$, $C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$,

$NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(=NOH)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(=NCN)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(=NR^{e41})R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)(=NR^{e41})R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)R^{b41}$, $S(O)NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$, $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $OS(O)(=NR^{e41})R^{b41}$, $OS(O)_2R^{b41}$, 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 C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^{4A} каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B};

каждый R^{a41}, R^{b41}, 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_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^{a41}, R^{b41}, R^{c41} и R^{d41} каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B};

или, любой R^{c41} и R^{d41}, присоединенные к тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3, 4, 5 или 6, независимо выбранными заместителями R^{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 и C_{2-6} алкинила;

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_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-;

каждый R^{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_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-;

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

каждый R^{4B} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10

членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, CN, NO_2, OR^{a42}, SR^{a42}, $NHOR^{a42}$, $C(O)R^{b42}$, $C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $C(O)NR^{c42}(OR^{a42})$, $C(O)OR^{a42}$, $OC(O)R^{b42}$, $OC(O)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}C(O)R^{b42}$, $NR^{c42}C(O)OR^{a42}$, $NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $C(=NR^{e42})R^{b42}$, $C(=NOH)R^{b42}$, $C(=NCN)R^{b42}$, $C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}C(=NOH)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}C(=NCN)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}C(=NR^{e42})R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}S(O)R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)(=NR^{e42})R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$, $S(O)R^{b42}$, $S(O)NR^{c42}R^{d42}$, $S(O)_2R^{b42}$, $S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$, $OS(O)(=NR^{e42})R^{b42}$, $OS(O)_2R^{b42}$, 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 C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^{4B} каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4C};

каждый R^{a42}, R^{b42}, 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_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^{a42}, R^{b42}, R^{c42} и R^{d42} каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4C};

или, любой R^{c42} и R^{d42}, присоединенные к тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-, 5-, 6- или 7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 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 и C_{2-6} алкинила;

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_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-;

каждый R^{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_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-;

каждый R^{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 тому же атому B, вместе с атомом B, к

которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{4C} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, CN, NO_2, OR^{a43}, SR^{a43}, $NHOR^{a43}$, $C(O)R^{b43}$, $C(O)NR^{c43}R^{d43}$, $C(O)NR^{c43}(OR^{a43})$, $C(O)OR^{a43}$, $OC(O)R^{b43}$, $OC(O)NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}C(O)R^{b43}$, $NR^{c43}C(O)OR^{a43}$, $NR^{c43}C(O)NR^{c43}R^{d43}$, $C(=NR^{e43})R^{b43}$, $C(=NOH)R^{b43}$, $C(=NCN)R^{b43}$, $C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}C(=NOH)NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}C(=NCN)NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}C(=NR^{e43})R^{b43}$, $NR^{c43}S(O)NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}S(O)R^{b43}$, $NR^{c43}S(O)_2R^{b43}$, $NR^{c43}S(O)(=NR^{e43})R^{b43}$, $NR^{c43}S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$, $S(O)R^{b43}$, $S(O)NR^{c43}R^{d43}$, $S(O)_2R^{b43}$, $S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$, $OS(O)(=NR^{e43})R^{b43}$, $OS(O)_2R^{b43}$, 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 C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^{4C} каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4D};

каждый R^{a43}, R^{b43}, 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_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^{a43}, R^{b43}, R^{c43} и R^{d43} каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4D};

или, любой R^{c43} и R^{d43}, присоединенные к тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-, 5-, 6- или 7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4, независимо выбранными заместителями R^{4D};

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 и C_{2-6} алкинила;

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_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-;

каждый R^{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_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-;

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

каждый R^{4D} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-7 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, фенил-C_{1-6} алкила-, C_{3-7} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-7 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-7 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, CN, NO_2, OR^{a44}, SR^{a44}, $NHOR^{a44}$, $C(O)R^{b44}$, $C(O)NR^{c44}R^{d44}$, $C(O)NR^{c44}(OR^{a44})$, $C(O)OR^{a44}$, $OC(O)R^{b44}$, $OC(O)NR^{c44}R^{d44}$, $NR^{c44}R^{d44}$, $NR^{c44}NR^{c44}R^{d44}$, $NR^{c44}C(O)R^{b44}$, $NR^{c44}C(O)OR^{a44}$, $NR^{c44}C(O)NR^{c44}R^{d44}$, $C(=NR^{e44})R^{b44}$, $C(=NOH)R^{b44}$, $C(=NCN)R^{b44}$, $C(=NR^{e44})NR^{c44}R^{d44}$, $NR^{c44}C(=NR^{e44})NR^{c44}R^{d44}$, $NR^{c44}C(=NOH)NR^{c44}R^{d44}$, $NR^{c44}C(=NCN)NR^{c44}R^{d44}$, $NR^{c44}C(=NR^{e44})R^{b44}$, $NR^{c44}S(O)NR^{c44}R^{d44}$, $NR^{c44}S(O)R^{b44}$, $NR^{c44}S(O)_2R^{b44}$, $NR^{c44}S(O)(=NR^{e44})R^{b44}$, $NR^{c44}S(O)_2NR^{c44}R^{d44}$, $S(O)R^{b44}$, $S(O)NR^{c44}R^{d44}$, $S(O)_2R^{b44}$, $S(O)_2NR^{c44}R^{d44}$, $OS(O)(=NR^{e44})R^{b44}$, $OS(O)_2R^{b44}$, SF_5, $P(O)R^{f44}R^{g44}$, $OP(O)(OR^{h44})(OR^{i44})$, $P(O)(OR^{h44})(OR^{i44})$ и $BR^{j44}R^{k44}$, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-7 членный гетероарил, 4-7 членный гетероциклоалкил, фенил-C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-7 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-7 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^{4D} каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4E};

каждый R^{a44}, R^{b44}, R^{c44} и R^{d44} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-7 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, фенил-C_{1-6} алкила-, C_{3-7} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-7 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-7 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-7 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, фенил-C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-7 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-7 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^{a44}, R^{b44}, R^{c44} и R^{d44} каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4E};

или, любой R^{c44} и R^{d44}, присоединенные к тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-, 5-, 6- или 7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4, независимо выбранными заместителями R^{4E};

каждый R^{e44} 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 и C_{2-6} алкинила;

каждый R^{f44} и R^{g44} 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, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-7 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, фенил-C_{1-6} алкила-, C_{3-7} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-7 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-7 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-;

каждый R^{h44} и R^{i44} независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-7 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, фенил-C_{1-6} алкила-, C_{3-7} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, 5-7 членного гетероарил-C_{1-6} алкила- и 4-7 членного гетероциклоалкил-C_{1-6} алкила-;

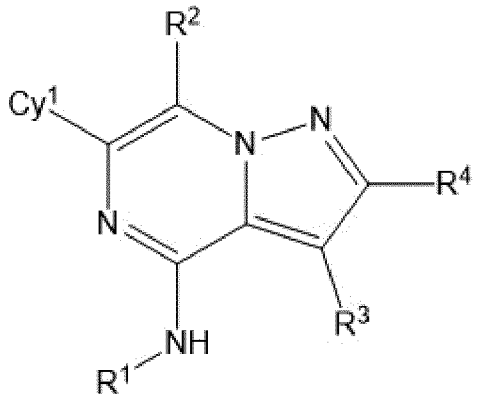
каждый R^{j44} и R^{k44} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любые R^{j44} и R^{k44} , присоединенные к тому же атому B, вместе с атомом B, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; и

каждый R^{4E} 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_{3-5} циклоалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, амино, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, тио, C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфинила, C_{1-3} алкилсульфонила, карбамила, C_{1-3} алкилкарбамила, ди(C_{1-3} алкил)карбамила, карбокси, C_{1-3} алкилкарбонила, C_{1-4} алкоксикарбонила, C_{1-3} алкилкарбониламино, C_{1-3} алкоксикарбониламино, C_{1-3} алкилкарбонилокси, аминокарбонилокси, C_{1-3} алкиламинокарбонилокси, ди(C_{1-3} алкил)аминокарбонилокси, 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, аминокарбониламино, C_{1-3} алкиламинокарбониламинои ди(C_{1-3} алкил)аминокарбониламино.

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

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), предложенное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы (II):



(II),

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II) R^1 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил и C_{1-6} галогеналкил из R^1 каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1A}.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), R^1 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II) R^1представляет собой H или C_{1-3} алкил.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), R^1 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), R^3 выбран из H, D, галогена, OH, CN, NO_2, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, циано-C_{1-3} алкила, HO-C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси-C_{1-3} алкила, C_{3-5} циклоалкила, амино, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, тио, C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфинила, C_{1-3} алкилсульфонила, карбамила, C_{1-3} алкилкарбамила, ди(C_{1-3} алкил)карбамила, карбокси, C_{1-3} алкилкарбонила, C_{1-4} алкоксикарбонила, C_{1-3} алкилкарбониламино, C_{1-3} алкоксикарбониламино, C_{1-3} алкилкарбонилокси, аминокарбонилокси, C_{1-3} алкиламинокарбонилокси, ди(C_{1-3} алкил)аминокарбонилокси, 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, аминокарбониламино, C_{1-3} алкиламинокарбониламино и ди(C_{1-3} алкил)аминокарбониламино.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), R^3 выбран из H, D, галогена, OH, CN, NO_2, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), R^3 представляет собой CN или H.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), R^3 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), R^2 выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила и C_{6-10} арил-C_{1-6} $_{алкила}$-, причем C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10

членный гетероциклоалкил и C_{6-10} арил-$C_{1-6\ алкил}$- из R^2 каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A}.

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

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II) каждый R^{2A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, CN, NO_2, OR^{a21}, SR^{a21}, $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$ и $S(O)_2R^{b21}$.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II) каждый R^{2A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, CN, NO_2, OR^{a21}, SR^{a21}, $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$ и $S(O)_2R^{b21}$.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II) каждый R^{a21}, R^{b21}, R^{c21}, и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^{a21}, R^{b21}, R^{c21} и R^{d21} каждый необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{2B}.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), каждый R^{a21}, R^{b21}, R^{c21}, и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила и 4-10 членного гетероциклоалкила.

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

каждый R^{2A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10

членного гетероциклоалкила, CN, NO_2, OR^{a21}, SR^{a21}, $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$ и $S(O)_2R^{b21}$.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), R^2 выбран из C_{3-6} циклоалкила, 5-6 членного гетероарила и 4-6 членного гетероциклоалкила, причем C_{3-6} циклоалкил, 5-6 членный гетероарил и 4-6 членный гетероциклоалкил из R^2 каждый необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{2A}.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), каждый R^{2A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, CN, NO_2, OR^{a21}, SR^{a21}, $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ и $S(O)R^{b21}$

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), каждый R^{a21}, R^{b21}, R^{c21}, и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила и 4-10 членного гетероциклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), R^2 выбран из C_{3-6} циклоалкила, 5-6 членного гетероарила и 4-6 членного гетероциклоалкила, причем C_{3-6} циклоалкил, 5-6 членный гетероарил и 4-6 членный гетероциклоалкил из R^2 каждый необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{2A};

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

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

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), R^2 выбран из циклопропила, пиразолила, пиридила, пиримидинила, дигидропиридин-(2H)-ила и пиридинонила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{2A}.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), каждый R^{2A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN, NO_2, OR^{a21}, SR^{a21}, $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ и $S(O)R^{b21}$.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), каждый R^{a21}, R^{b21}, R^{c21}, и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), R^2 выбран из

циклопропила, пиразолила, пиридила, пиримидинила, дигидропиридин-(2H)-ила и пиридинонила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{2A};

каждый R^{2A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN, NO_2, OR^{a21}, SR^{a21}, $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ и $S(O)R^{b21}$; и

каждый R^{a21}, R^{b21}, R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), R^2 выбран из фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6 членного гетероарила и 4-7 членного гетероциклоалкила, причем фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6 членный гетероарил и 4-7 членный гетероциклоалкил из R^2 , каждый необязательно, замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{2A};

каждый R^{2A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, CN, NO_2, OR^{a21}, SR^{a21}, $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$ и $S(O)_2R^{b21}$, причем указанный фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6 членный гетероарил и 4-7 членный гетероциклоалкил из R^{2A} необязательно замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{2B};

каждый R^{a21}, R^{b21}, R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; и

каждый R^{2B} независимо выбран из галогена, OH, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, амино, C_{1-3} алкиламино и ди(C_{1-3} алкил)амино.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), R^2 выбран из C_{3-6} циклоалкила, 5-6 членного гетероарила и 4-6 членного гетероциклоалкила, причем C_{3-6} циклоалкил, 5-6 членный гетероарил и 4-6 членный гетероциклоалкил из R^2 каждый необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{2A};

каждый R^{2A} независимо выбран из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, причем указанный $C_{1-4\ алкил}$ из R^{2A} необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{2B};

каждый R^{a21}, R^{b21}, R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; и

каждый R^{2B} независимо выбран из галогена и OH.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), R^2 выбран из циклопропила, оксазолила, триазолила, пиразолила, пиридила, пиримидинила, дигидропиридин-(2H)-ила и пиридинонила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{2A};

каждый R^{2A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN, NO_2, OR^{a21}, SR^{a21}, $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$,

$C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ и $S(O)R^{b21}$, причем указанный C_{1-6} алкил из R^{2A} необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{2B};

каждый R^{a21}, R^{b21}, R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила; и

каждый R^{2B} независимо выбран из галогена и OH.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), R^2 выбран из 1-(трифторметил)циклопроп-1-ила, 1-этил-1H-пиразол-5-ила, 1-пропил-1H-пиразол-5-ила, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ила, пиримидин-4-ила, 3,6-дигидропиридин-4-ил-1(2H)-карбоксамида, пиридин-4-ила, 4-(1-гидроксиэтил)-2-метилоксазол-5-ила, 2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)-2-метилоксазол-5-ила, 1-этил-1*H*-1,2,3-триазол-5-ила и 1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-5-ила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), R^2 выбран из 1-(трифторметил)циклопроп-1-ила, 1-этил-1H-пиразол-5-ила, 1-пропил-1H-пиразол-5-ила, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ила, пиримидин-4-ила, 3,6-дигидропиридин-4-ил-1(2H)-карбоксамида, пиридин-4-ила, 4-(1-гидроксиэтил)-2-метилоксазол-5-ила, 2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)-2-метилоксазол-5-ила, 1-этил-1*H*-1,2,3-триазол-5-ила и 1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-5-ила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), R^2 выбран из 1-(трифторметил)циклопроп-1-ила, 1-этил-1H-пиразол-5-ила, 1-пропил-1H-пиразол-5-ила, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ила, пиримидин-4-ила, 3,6-дигидропиридин-4-ил-1(2H)-карбоксамида и пиридин-4-ила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), R^4 выбран из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$ и $S(O)_2R^{b4}$, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^4 каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A}.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), каждый R^{4A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, CN, NO_2, OR^{a41}, SR^{a41}, $NHOR^{a41}$, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)R^{b41}$ и $S(O)_2R^{b41}$, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил и 4-10 членный гетероциклоалкил из R^{4A} каждый необязательно

замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B}.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), каждый R^{4B} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II) каждый R^{4A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, CN, NO_2, OR^{a41}, SR^{a41}, $NHOR^{a41}$, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)R^{b41}$ и $S(O)_2R^{b41}$.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), R^4 выбран из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$ и $S(O)_2R^{b4}$, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^4 каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A}; и

каждый R^{4A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, CN, NO_2, OR^{a41}, SR^{a41}, $NHOR^{a41}$, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)R^{b41}$ и $S(O)_2R^{b41}$.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), R^4 выбран из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, 5-6 членного гетероарила, фенил-C_{1-6} алкила-, (5-6 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ и $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, 5-6 членный гетероарил, фенил-C_{1-6} алкил- и (5-6 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- из R^4 каждый необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4A}.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), каждый R^{4A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, CN, NO_2 и OR^{a41}.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), каждый R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, и R^{d4}

независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), каждый R^{a41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.

В некоторых вариантах осуществления любой R^{c4} и R^{d4}, присоединенные к 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^{4A}.

В некоторых вариантах осуществления любой R^{c4} и R^{d4}, присоединенные к 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 или 2, независимо выбранными заместителями R^{4A}.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), R^4 выбран из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, 5-6 членного гетероарила, фенил-C_{1-6} алкила-, (5-6 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ и $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, 5-6 членный гетероарил, фенил-C_{1-6} алкил- и (5-6 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- из R^4 каждый необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{4A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, CN, NO_2 и OR^{a41};

каждый R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила; и

каждый R^{a41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), R^4 выбран из C_{1-6} алкила, фенил-C_{1-6} алкила-, (5-6 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ и $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, причем C_{1-6} алкил, фенил-C_{1-6} алкил- и (5-6 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- из R^4 каждый необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4A};

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), каждый R^{4A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, CN, NO_2 и OR^{a41}.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), каждый R^{a4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

или, любой R^{c4} и R^{d4}, присоединенный к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-6 членную гетероциклоалкильную группу.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), каждый R^{a41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), R^4 выбран из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$ и $S(O)_2R^{b4}$, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^4 каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6 членного гетероарила и 4-7 членного гетероциклоалкила, причем указанный C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6 членный гетероарил и 4-7 членный гетероциклоалкил из R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4}, каждый необязательно, замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4A};

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

каждый R^{a41}, R^{b41}, R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, причем указанный C_{1-6} алкил из R^{a41}, R^{b41}, R^{c41} и R^{d41} необязательно замещен 1, 2 или 3, независимо выбранными заместителями R^{4B}; и

каждый R^{4B} независимо выбран из галогена, OH, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, амино, C_{1-3} алкиламино и ди(C_{1-3} алкил)амино.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), R^4 выбран из фенила, 5-6 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, фенил-C_{1-3} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-3} алкила-, (4-7 членного гетероциклоалкила)-C_{1-3} алкила-, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ и $NR^{c4}R^{d4}$, причем данный фенил, 5-6 членный гетероарил, 4-7 членный гетероциклоалкил, фенил-C_{1-3} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-3} алкил- и (4-7 членный гетероциклоалкил)-C_{1-3} алкил- из R^4 каждый необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, фенила и 4-7 членного гетероциклоалкила, причем указанный C_{1-6} алкил, фенил и 4-7 членный гетероциклоалкил из R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} необязательно замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, 4-7 членного гетероциклоалкила и OH, причем указанный 4-7 членный гетероциклоалкил из R^{4A} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B}; и

каждый R^{4B} независимо выбран из галогена, OH и C_{1-4} алкила

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), R^4 выбран из фенил-C_{1-6} алкила-, (5-6 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ и $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, причем C_{1-6} алкил, фенил-C_{1-6} алкил- и (5-6 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- из R^4 каждый необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{4A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, CN, NO_2 и OR^{a41};

каждый R^{a4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

или, любой R^{c4} и R^{d4}, присоединенный к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-6 членную гетероциклоалкильную группу; и

каждый R^{a41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), R^4 выбран из $C(O)NHC_{1-6}$алкила, C(O)-азетидинила, C(O)-пирролидинила, C(O)-пиперидинила, $C(O)N(C_{1-6}$ алкила$)_2$, $NHC(O)OC_{1-6}$ алкил, (азетидинил)-C_{1-6} алкила, (пиридил)-C_{1-6} алкила, (фенил)-C_{1-6} алкила, (фторфенил)-C_{1-6} алкила, 3,6-дигидро-2H-пиранила, NH-(фенила) и пиридила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), R^4 выбран из $C(O)NHC_{1-6}$алкила, C(O)-азетидинила, C(O)-пирролидинила, C(O)-пиперидинила, $C(O)N(C_{1-6}$ алкила$)_2$, $NHC(O)OC_{1-6}$ алкила, (азетидинил)-C_{1-6} алкила, (пиридил)-C_{1-6} алкила, (фенил)-C_{1-6} алкила, (фторфенил)-C_{1-6} алкила, 3,6-дигидро-2H-пиранила, NH-(фенила), пиридила и (пирроло[3,2-b]пиридинил)-C_{1-6} алкила,

причем каждая C_{1-6} алкильная и азетидинильная группа необязательно замещена 1 или 2 группами OH; и каждый пиридил необязательно замещен метилпиперазинильной группой.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), R^4 выбран из $C(O)NHC_{1-6}$алкила, C(O)-азетидинила, C(O)-пирролидинила, C(O)-пиперидинила, $C(O)N(C_{1-6}$ алкила$)_2$, $NHC(O)OC_{1-6}$ алкил, (азетидинил)-C_{1-6} алкила, (пиридил)-C_{1-6} алкила, (фенил)-C_{1-6} алкила, (фторфенил)-C_{1-6} алкила, 3,6-дигидро-2H-пиранила, NH-(фенила) и пиридила,

причем каждая C_{1-6} алкильная и азетидинильная группа необязательно замещена 1 или 2 группами OH; и каждый пиридил необязательно замещен метилпиперазинильной группой.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), R^4 выбран из $C(O)NHCH_2CH_3$, $C(O)N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $C(O)N(CH_2CH_3)_2$, $NHC(O)OCH_2CH_3$, C(O)-азетидинила, C(O)-гидроксиазетидинила, C(O)-пирролидинила, C(O)-пиперидинила, CH_2-

азетидинила, CH_2-пиридила, CH_2-фторфенила, CH(OH)-фторфенила, NH-фенила, 3,6-дигидро-2H-пиранила, (метилпиперазинил)пиридинила и (1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-3-ил)метила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), R^4 выбран из $C(O)NHCH_2CH_3$, $C(O)N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $C(O)N(CH_2CH_3)_2$, $NHC(O)OCH_2CH_3$, C(O)-азетидинила, C(O)-гидроксиазетидинила, C(O)-пирролидинила, C(O)-пиперидинила, CH_2-азетидинила, CH_2-пиридила, CH_2-фторфенила, CH(OH)-фторфенила, NH-фенила, 3,6-дигидро-2H-пиранила и (метилпиперазинил)пиридинила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), R^2 выбран из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$ и $S(O)_2R^{b2}$.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), каждый R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, и R^{d2} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), R^2 выбран из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$ и $S(O)_2R^{b2}$; и

каждый R^{a2}, R^{b2}, R^{c2} и R^{d2} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), R^2 выбран из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и CN.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), R^2 выбран из H, дифторэтила, брома и CN.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), R^4 выбран из C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$ и $S(O)_2R^{b4}$, причем C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^4 каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A}.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), каждый R^{a4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II) каждый R^{4A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, CN, NO_2, OR^{a41}, SR^{a41}, $NHOR^{a41}$, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)R^{b41}$ и $S(O)_2R^{b41}$.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), R^4 выбран из C_{6-10} арил-C_{1-}

$_{6}$ алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$ и $S(O)_2R^{b4}$, причем C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^4 каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила; и

каждый R^{4A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, CN, NO_2, OR^{a41}, SR^{a41}, $NHOR^{a41}$, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)R^{b41}$ и $S(O)_2R^{b41}$.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), R^4 выбран из фенил-C_{1-6} алкила-, (5-6 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ и $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, причем каждый C_{1-6}алкил необязательно замещен 1 или 2 группами OH; и фенил-C_{1-6} алкил- необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными галогеновыми группами.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), каждый R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), каждый R^4 выбран из фенил-C_{1-6} алкила-, (5-6 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, причем фенил-C_{1-6} алкил- и (5-6 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- из R^4 каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из OH и галогена; и

каждый R^{a4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), R^4 выбран из фенил-C_{1-6} алкила-, (5-6 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, причем каждый C_{1-6}алкил необязательно замещен 1 или 2 группами OH; и фенил-C_{1-6} алкил- необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными галогеновыми группами; и

каждый R^{a4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), R^4 выбран из $C(O)NHCH_2CH_3$, -CH_2-пиридила, CH_2-фторфенила и CH(OH)-фторфенила.

В некоторых вариантах осуществления формулы (II), R^2 выбран из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $NHOR^{a2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)NR^{c2}(OR^{a2})$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NOH)R^{b2}$, $C(=NCN)R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NOH)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NCN)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$,

$OS(O)_2R^{b2}$, SF_5, $P(O)R^{f2}R^{g2}$, $OP(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$, $P(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$ и $BR^{j2}R^{k2}$, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членного гетероарил, 4-10 членного гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^2 каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6, независимо выбранными заместителями R^{2A}; и

R^4 выбран из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NOH)R^{b4}$, $C(=NCN)R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NOH)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NCN)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $OS(O)_2R^{b4}$, SF_5, $P(O)R^{f4}R^{g4}$, $OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$, $P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$ и $BR^{j4}R^{k4}$, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^4 каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6, независимо выбранными заместителями R^{4A}.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), Cy^1 представляет собой C_{6-10} арил, который необязательно замещен 1, 2, 3 или 4, независимо выбранными заместителями R^7.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), Cy^1 представляет собой фенил, который необязательно замещен 1 или 2, независимо выбранными заместителями R^7.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II) каждый R^7 независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN и NO_2.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), Cy^1 представляет собой фенил, который необязательно замещен 1 или 2, независимо выбранными заместителями R^7; и

каждый R^7 независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN и NO_2.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), Cy^1 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^7; и

каждый R^7 независимо выбран из галогена и CN.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), Cy^1 представляет собой незамещенный фенил.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), Cy^1 представляет собой цианофенил.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), Cy^1 представляет собой 3-цианофенил.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), Cy^1 представляет собой 3-цианофенил или 3-циано-2-фторфенил.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), Cy^1 представляет собой фенил, замещенный $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, где R^{c7} и R^{d7} каждый независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), Cy^1 представляет собой фенил, замещенный $C(O)NH_2$.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), Cy^1 представляет собой 3-формилфенил.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II):

R^1 представляет собой H;

Cy^1 представляет собой C_{6-10} арил, который необязательно замещен 1, 2, 3 или 4, независимо выбранными заместителями R^7; и

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

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II):

R^1 представляет собой H;

Cy^1 представляет собой фенил, который необязательно замещен 1 или 2, независимо выбранными заместителями R^7; и

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

В некоторых вариантах осуществления соединений формул (I) и (II):

R^1 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила;

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

R^4 выбран из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$,

$NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$ и $S(O)_2R^{b4}$, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^4 каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A};

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

каждый R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила и 4-10 членного гетероциклоалкила;

каждый R^{4A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, CN, NO_2, OR^{a41}, SR^{a41}, $NHOR^{a41}$, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)R^{b41}$ и $S(O)_2R^{b41}$;

Cy^1 представляет собой C_{6-10} арил, который необязательно замещен 1, 2, 3 или 4, независимо выбранными заместителями R^7;

каждый R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^4 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

или, любой R^{c4} и R^{d4}, присоединенный к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-6 членную гетероциклоалкильную группу;

каждый R^{a41}, R^{b41}, R^{c41} и ^{Rd41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила; и

каждый R^7 независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN и NO_2.

В некоторых вариантах осуществления соединений формул (I) и (II):

R^1 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила;

R^2 выбран из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$ и $S(O)_2R^{b2}$;

R^4 выбран из C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$ и $S(O)_2R^{b4}$, причем C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^4 каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными

заместителями R^{4A};

каждый R^{4A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, CN, NO_2, OR^{a41}, SR^{a41}, $NHOR^{a41}$, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)R^{b41}$ и $S(O)_2R^{b41}$;

Cy^1 представляет собой C_{6-10} арил, который необязательно замещен 1, 2, 3 или 4, независимо выбранными заместителями R^7;

каждый R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^4 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

или, любой R^{c4} и R^{d4}, присоединенный к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-6 членную гетероциклоалкильную группу;

каждый R^{a41}, R^{b41}, R^{c41} и ^{Rd41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила; и

каждый R^7 независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN и NO_2.

В некоторых вариантах осуществления соединений формул (I) и (II):

R^1 представляет собой H;

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

R^4 выбран из C_{1-6} алкила, фенил-C_{1-6} алкила-, (5-6 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ и $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, причем C_{1-6} алкил, фенил-C_{1-6} алкил- и (5-6 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- из R^4 каждый необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{2A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членного гетероарил, 4-10 членного гетероциклоалкил, CN, NO_2, OR^{a21}, SR^{a21}, $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ и $S(O)R^{b21}$;

каждый R^{a21}, R^{b21}, R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

каждый R^{4A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, CN, NO_2 и OR^{a41};

Cy^1 представляет собой фенил, который необязательно замещен 1 или 2, независимо выбранными заместителями R^7;

каждый R^{a4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6}

алкенила и C_{2-6} алкинила;

или, любой R^{c4} и R^{d4}, присоединенный к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-6 членную гетероциклоалкильную группу;

каждый R^{a41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила; и

каждый R^7 независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN и NO_2.

В некоторых вариантах осуществления соединений формул (I) и (II):

R^1 представляет собой H;

R^2 выбран из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и CN;

R^4 выбран из фенил-C_{1-6} алкила-, (5-6 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, причем каждый C_{1-6}алкил необязательно замещен 1 или 2 группами OH; и фенил-C_{1-6} алкил- необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными галогеновыми группами;

Cy^1 представляет собой фенил, который необязательно замещен 1 или 2, независимо выбранными заместителями R^7;

каждый R^{a4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

или, любой R^{c4} и R^{d4}, присоединенный к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-6 членную гетероциклоалкильную группу; и

каждый R^7 независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN и NO_2.

В некоторых вариантах осуществления соединений формул (I) и (II):

R^1 представляет собой H;

R^2 выбран из циклопропила, пиразолила, пиридила, пиримидинила, дигидропиридин-(2H)-ила и пиридинонила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{2A};

R^4 выбран из $C(O)NHC_{1-6}$алкила, C(O)-азетидинила, C(O)-пирролидинила, C(O)-пиперидинила, $C(O)N(C_{1-6}$ алкила$)_2$, $NHC(O)OC_{1-6}$ алкила, (азетидинил)-C_{1-6} алкила, (пиридил)-C_{1-6} алкила, (фенил)-C_{1-6} алкила, (фторфенил)-C_{1-6} алкила, 3,6-дигидро-2H-пиранила, NH-(фенила) и пиридила, причем каждая C_{1-6} алкильная и азетидинильная группа необязательно замещена 1 или 2 группами OH; и каждый пиридил необязательно замещен метилпиперазинильной группой;

каждый R^{2A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN, NO_2, OR^{a21}, SR^{a21}, $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ и $S(O)R^{b21}$;

Cy^1 представляет собой цианофенил; и

каждый R^{a21}, R^{b21}, R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.

В некоторых вариантах осуществления соединений формул (I) и (II):

R^1 представляет собой H;

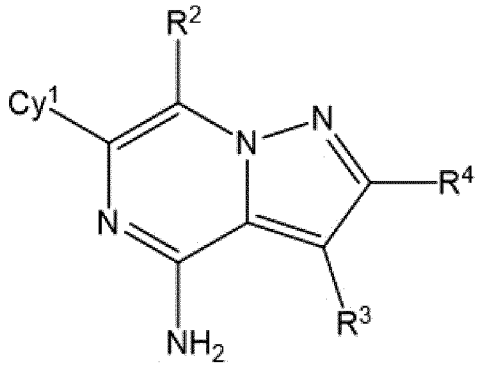
R^2 выбран из H, дифторэтила, брома и CN;

R^4 выбран из фенил-C_{1-6} алкила-, (5-6 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, причем каждый C_{1-6}алкил необязательно замещен 1 или 2 группами OH; и фенил-C_{1-6} алкил- необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными галогеновыми группами;

Cy^1 представляет собой цианофенил; и

каждый R^{a4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II), соединение представляет собой соединение формулы (IIa):



(IIa),

или его фармацевтически приемлемая соль, где переменные R^2, R^3, R^4 и Cy^1 определены в соответствии с определениями, приведенными в данном документе для соединений формул (I) и (II).

В некоторых вариантах осуществления формулы (IIa),

R^3представляет собой H или CN;

Cy^1 представляет собой фенил, который замещен 1 или 2, независимо выбранными заместителями R^7;

каждый R^7 независимо выбран из галогена и CN;

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

каждый R^{2A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, CN, NO_2, OR^{a21}, SR^{a21}, $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$ и $S(O)_2R^{b21}$, причем указанный фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6 членный гетероарил и 4-7 членный гетероциклоалкил из R^{2A} необязательно замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{2B};

каждый R^{a21}, R^{b21}, R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{2B} независимо выбран из галогена, OH, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, амино, C_{1-3} алкиламино и ди(C_{1-3} алкил)амино;

R^4 выбран из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$ и $S(O)_2R^{b4}$, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^4 каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6 членного гетероарила и 4-7 членного гетероциклоалкила, причем указанный C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6 членный гетероарил и 4-7 членный гетероциклоалкил из R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4}, каждый необязательно, замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4A};

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

каждый R^{a41}, R^{b41}, R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, причем указанный C_{1-6} алкил из R^{a41}, R^{b41}, R^{c41} и R^{d41} необязательно замещен 1, 2 или 3, независимо выбранными заместителями R^{4B}; и

каждый R^{4B} независимо выбран из галогена, OH, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, амино, C_{1-3} алкиламино и ди(C_{1-3} алкил)амино.

В некоторых вариантах осуществления формулы (IIa),

R^3представляет собой H или CN;

Cy^1 представляет собой 3-цианофенил или 3-циано-2-фторфенил;

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

каждый R^{2A} независимо выбран из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и

$C(O)NR^{c21}R^{d21}$, причем указанный C_{1-4} алкил из R^{2A} необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{2B};

каждый R^{a21}, R^{b21}, R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; и

каждый R^{2B} независимо выбран из галогена и OH.

R^4 выбран из фенила, 5-6 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, фенил-C_{1-3} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-3} алкила-, (4-7 членного гетероциклоалкила)-C_{1-3} алкила-, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ и $NR^{c4}R^{d4}$, причем данный фенил, 5-6 членный гетероарил, 4-7 членный гетероциклоалкил, фенил-C_{1-3} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-3} алкил- и (4-7 членный гетероциклоалкил)-C_{1-3} алкил- из R^4 каждый необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, фенила и 4-7 членного гетероциклоалкила, причем указанный C_{1-6} алкил, фенил и 4-7 членный гетероциклоалкил из R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} необязательно замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, 4-7 членного гетероциклоалкила и OH, причем указанный 4-7 членный гетероциклоалкил из R^{4A} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B}; и

каждый R^{4B} независимо выбран из галогена, OH и C_{1-4} алкила.

В некоторых вариантах осуществления формулы (IIa),

R^3представляет собой H или CN;

Cy^1 представляет собой фенил, который замещен 1 или 2, независимо выбранными заместителями R^7;

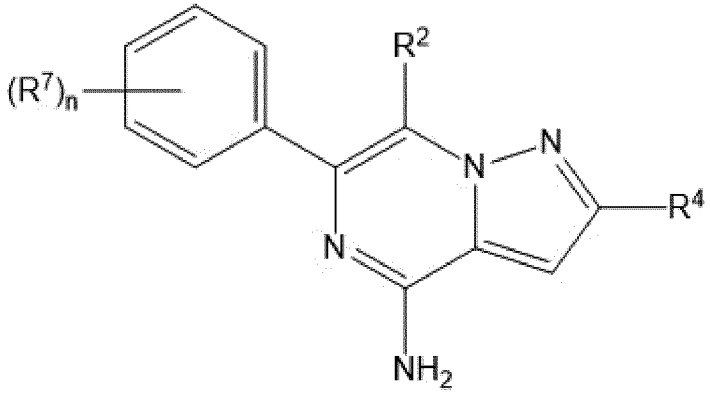
каждый R^7 независимо выбран из галогена и CN;

R^2 выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и CN;

R^4 выбран из фенил-C_{1-6} алкила-, (5-6 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, причем фенил-C_{1-6} алкил- и (5-6 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- из R^4 каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из OH и галогена; и

каждый R^{a4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

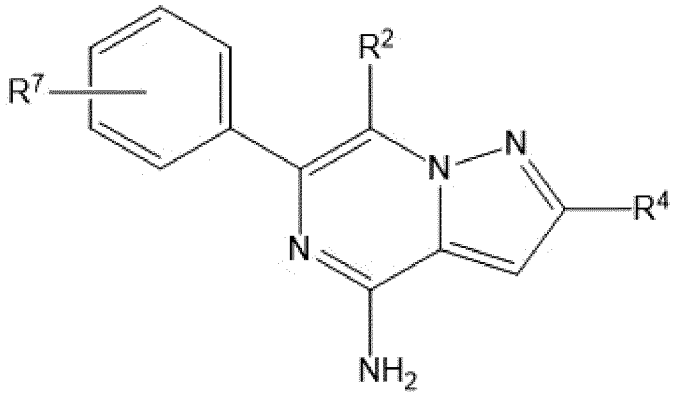
В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II) соединение представляет собой соединение формулы (IIb):



(IIb),

или его фармацевтически приемлемая соль, где n равно целому числу от 0 до 4, и причем переменные R^2, R^4, и R^7 определены в соответствии с определениями, приведенными в данном документе для соединений формул (I) и (II).

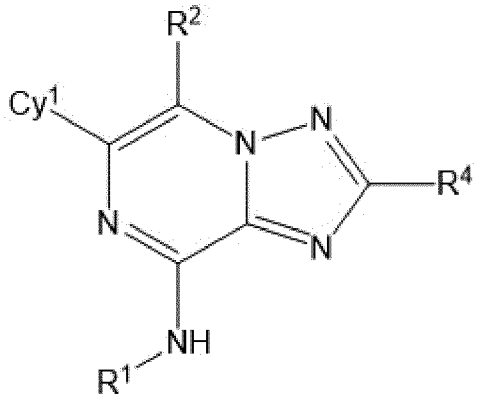
В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (II) соединение представляет собой соединение формулы (IIc):



(IIc),

или его фармацевтически приемлемая соль, где переменные R^2, R^4 и R^7 определены в соответствии с определениями, приведенными в данном документе для соединений формул (I) и (II).

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), предложенное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы (III):



(III),

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III) R^1 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил и C_{1-6} галогеналкил из R^1 каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1A}.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), R^1 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III) R^1представляет собой H или C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), R^1 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), R^2 выбран из H, C_{6-10}

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

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

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III) каждый R^{2A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, CN, NO_2, OR^{a21}, SR^{a21}, $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$ и $S(O)_2R^{b21}$.

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

каждый R^{2A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, CN, NO_2, OR^{a21}, SR^{a21}, $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$ и $S(O)_2R^{b21}$, причем указанный C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил и 4-10 членный гетероциклоалкил из R^{2A} , каждый необязательно, замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{2B};

каждый R^{a21}, R^{241}, R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, причем указанный C_{1-6} алкил из R^{a21}, R^{241}, R^{c21} и R^{d21} необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{2A}; и

каждый R^{2B} независимо выбран из D, галогена, OH, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, амино, C_{1-3} алкиламино и ди(C_{1-3} алкил)амино.

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

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

алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, CN, NO_2, OR^{a21}, SR^{a21}, $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$ и $S(O)_2R^{b21}$.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), R^2 выбран из 5-10-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила, причем 5-10-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил из R^2 , каждый необязательно, замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{2A};

каждый R^{2A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и OH, причем указанный C_{1-6} алкил из R^{2A} необязательно замещен 1, 2 или 3, независимо выбранными заместителями R^{2B}; и

каждый R^{2B} независимо выбран из D, галогена и OH.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), R^2 выбран из 5-6 членного гетероарила и 4-6 членного гетероциклоалкила, причем 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил из R^2 каждый необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{2A}.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), каждый R^{2A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN, NO_2, OR^{a21}, SR^{a21}, $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ и $S(O)R^{b21}$.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), каждый R^{a21}, R^{b21}, R^{c21}, и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), R^2 выбран из 5-6 членного гетероарила и 4-6 членного гетероциклоалкила, причем 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил из R^2 каждый необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{2A};

каждый R^{2A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN, NO_2, OR^{a21}, SR^{a21}, $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ и $S(O)R^{b21}$; и

каждый R^{a21}, R^{b21}, R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), R^2 представляет собой 5-6 членный гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{2A}.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), R^2 представляет собой 5-6 членный гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), R^2 представляет собой 5-6 членный гетероциклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), R^2 выбран из 6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ила, пиримидин-4-ила, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ила, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ила, 4-метилоксазол-5-ила, 4-этилоксазол-5-ила, 3-метилпиридин-4-ила, 4-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)-2-метилоксазол-5-ила, 2-метил-4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)оксазол-5-ила, 1-этил-1H-пиразол-5-ила, 6-гидроксипиридин-3-ила, 2,6-диметилпиридин-4-ила, 3-метил-1H-пиразол-4-ила, [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-ила, оксазол-5-ила, имидазо[1,2-a]пиридин-6-ила, 3-фторпиридин-4-ила и 1-(метил-d3)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), R^2 выбран из 6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ила, пиримидин-4-ила, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ила, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ила, 4-метилоксазол-5-ила, 4-этилоксазол-5-ила и 3-метилпиридин-4-ила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), R^2 представляет собой пиридинонил.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), R^2 представляет собой 6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), R^2 представляет собой пиримидин-4-ил.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), R^2 выбран из группы, состоящей из 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ила, пиримидин-4-ила и 2,6-диметилпиридин-4-ила.

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

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III) каждый R^{4A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, CN, NO_2, OR^{a41}, SR^{a41}, $NHOR^{a41}$, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)R^{b41}$ и $S(O)_2R^{b41}$, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^{4A} каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B}.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), R^4 выбран из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), R^4 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), R^2 выбран из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), R^2 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), R^2 представляет собой 6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил или имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил; и R^4 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), R^2 представляет собой H; и R^4 представляет собой -NHC(O)OC$_{1-6}$ алкил.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), R^4 выбран из $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$ и $S(O)_2R^{b4}$.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), каждый R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, и R^{d4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), R^4 выбран из $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$ и $S(O)_2R^{b4}$; и

каждый R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III) R^4 выбран из $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ и $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), R^4 представляет собой $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), каждый R^{a4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), R^4 выбран из $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ и $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$; и

каждый R^{a4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), R^4 представляет собой -NHC(O)OC$_{1-6}$ алкил.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), R^4 представляет собой -$NHC(O)OCH_2CH_3$.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III) R^4 выбран из C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, OR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ и $S(O)_2R^{b4}$, причем C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила- из R^4 , каждый необязательно, замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными

заместителями R^{4A};

каждый R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, причем C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} , каждый необязательно, замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, CN, OR^{a41}, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ и $S(O)_2R^{b41}$, причем C_{1-6} алкил, 5 C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^{4A} , каждый необязательно, замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B};

каждый R^{a41}, R^{b41}, R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 4-7 членного гетероциклоалкила и 5-6 членного гетероарила, причем C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 4-7 членный гетероциклоалкил и 5-6 членный гетероарил из R^{a41}, R^{b41}, R^{c41} и R^{d41} , каждый необязательно, замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B};

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

каждый R^{a42}, R^{b42}, R^{c42} и R^{d42} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 4-7 членного гетероциклоалкила и 5-6 членного гетероарила, причем C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 4-7 членный гетероциклоалкил и 5-6 членный гетероарил из R^{a42}, R^{b42}, R^{c42} и R^{d42} , каждый необязательно, замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4C};

каждый R^{4C} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CN, OR^{a43}, $C(O)R^{b43}$, $C(O)NR^{c43}R^{d43}$, $C(O)OR^{a43}$, $NR^{c43}R^{d43}$, $S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$ и $S(O)_2R^{b43}$, причем C_{1-6}

алкил из R^{4C} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4D};

каждый R^{a43}, R^{b43}, R^{c43} и R^{d43} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, причем C_{1-6} алкил из R^{a43}, R^{b43}, R^{c43} и R^{d43} каждый необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4D};

или, любой R^{c43} и R^{d43}, присоединенные к тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-, 5- или 6-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4D}; и

каждый R^{4D} независимо выбран из C_{1-3} алкила и OH.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), R^4 выбран из фенил-C_{1-3} алкила-, (4-7 членного гетероциклоалкила)-C_{1-3} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-3} алкила-, OR^{a4}, $C(O)R^{b4}$ и $S(O)_2R^{b4}$, причем фенил-C_{1-3} алкил-, (4-7 членный гетероциклоалкил)-C_{1-3} алкил- и (5-10 членный гетероарил)-C_{1-3} алкил- из R^4 , каждый необязательно, замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из фенила, 4-7 членного гетероциклоалкила и (5-6 членного гетероарила)-C_{1-3} алкила-, причем фенил, 4-7 членный гетероциклоалкил и (5-6 членный гетероарил)-C_{1-3} алкил- из R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} , каждый необязательно, замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 5-6 членного гетероарила, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-3} алкила-, OR^{a41}, $S(O)_2R^{b41}$ и $NR^{c41}R^{d41}$, причем C_{1-6} алкил, 5-6 членный гетероарил и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-3} алкил- из R^{4A} , каждый необязательно, замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B};

каждый R^{a41}, R^{b41}, R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и 5-6 членного гетероарила, причем C_{1-6} алкил и 5-6 членный гетероарил из R^{a41}, R^{b41}, R^{c41} и R^{d41} , каждый необязательно, замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B};

каждый R^{4B} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-7 членного гетероциклоалкила, (5-6 членного гетероарила)-C_{1-3} алкила-, CN, OR^{a42}, $C(O)R^{b42}$, $C(O)OR^{a42}$ и $NR^{c42}R^{d42}$, причем C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6 членный гетероарил, 4-7 членный гетероциклоалкил и (5-6 членный гетероарил)-C_{1-3} алкил- из R^{4B} , каждый необязательно, замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4C};

каждый R^{a42}, R^{b42}, R^{c42} и R^{d42} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6 членного гетероарила и 5-7 членного гетероциклоалкила, причем C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6 членный гетероарил и 5-7 членный гетероциклоалкил из R^{a42}, R^{b42}, R^{c42} и R^{d42} , каждый необязательно, замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4C};

каждый R^{4C} независимо выбран из C_{1-6} алкила, CN, $C(O)NR^{c43}R^{d43}$, $C(O)OR^{a43}$, $NR^{c43}R^{d43}$ и $S(O)_2R^{b43}$, причем C_{1-6} алкил из R^{4C} необязательно замещен 1 или 2 независимо

выбранными заместителями R^{4D};

каждый R^{a43}, R^{b43}, R^{c43} и R^{d43} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, причем C_{1-6} алкил из R^{a43}, R^{b43}, R^{c43} и R^{d43} каждый необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4D};

или, любой R^{c43} и R^{d43}, присоединенные к тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-, 5- или 6-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4D};

каждый R^{4D} независимо выбран из C_{1-3} алкила и OH.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), R^4 выбран из C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, OR^{a4}, $C(O)R^{b4}$ и $S(O)_2R^{b4}$, причем C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил- и (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- из R^4 каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A}; и

каждый R^{4A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, CN, OR^{a41}, SR^{a41} и $NR^{c41}R^{d41}$, причем C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^{4A} , каждый необязательно, замещены 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B}.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), R^4 выбран из C_{6-10} арил-C_{1-3} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-3} алкила-, OR^{a4}, $C(O)R^{b4}$ и $S(O)_2R^{b4}$, причем C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил- и (5-10 членный гетероарил)-C_{1-3} алкил- из R^4 каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-3} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-3} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-3} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-3} алкила-, CN, OR^{a41}, SR^{a41} и $NR^{c41}R^{d41}$, причем C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-3} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-3} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-3} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-3} алкил- из R^{4A} , каждый необязательно, замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B};

каждый R^{4B} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, OR^{a42}, $COOR^{a42}$ и $NR^{c42}R^{d42}$;

каждый R^{a4} и R^{b4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, фенила и азетидинила, причем фенил необязательно замещен 1 или 2 группами, выбранными из галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a41}, R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила; и

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

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), R^4 выбран из C_{6-10} арил-C_{1-3} алкила- и (5-10 членного гетероарила)-C_{1-3} алкила- , причем C_{6-10} арил-C_{1-3} алкил- и (5-10 членный гетероарил)-C_{1-3} алкил- из R^4 каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и OR^{a41}; и

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

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), R^4 представляет собой C_6 арил-C_{1-3} алкил- , необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH и галогена.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), R^4 выбран из пиридин-2-илметила, 1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ила, 7H-пирроло[2,3-b]пиридин-7-ила, 2-фторфенокси, гидрокси(пиридин-2-ил)метила, 2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензила, (имидазо[1,2-a]пиридин-8-ил)метила, (пиразоло[1,5-a]пиридин-7-ил)метила, (2H-индазол-2-ил)метила, (1H-индазол-1-ил)метила, (2,6-дифторфенил)(гидрокси)метила, (2,5-дифторфенил)(гидрокси)метила, (2,3-дифторфенил)(гидрокси)метила, (2-фторфенил)(гидрокси)метила, (2-хлорфенил)(гидрокси)метила, гидрокси(фенил)метила, фенилсульфонила, азетидин-1-карбонила, бензо[d]оксазол-4-илметила, 2-фтор-6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)бензила, 2-фтор-6-((6-метил-5-оксо-2,6-диазаспиро[3,4]октан-2-ил)метил)бензила, 2-фтор-6-((6-оксогексагидропирроло[1,2-a]пиразин-2(1H)-ил)метил)бензила, 2-фтор-6-(((2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)бензила, 2-фтор-6-((3-оксопиперазин-1-ил)метил)бензила, 2-фтор-6-(((1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)бензила, 2-фтор-6-(((2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)амино)метил)бензила, 2-(((2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)бензила, амино(2,6-дифторфенил)метила, (2,6-дифторфенил)(метиламино)метила, (2,6-дифторфенил)((2-гидроксиэтил)амино)метила, амино(2-фторфенил)метила, амино(2,6-дифторфенил)метила, (3-(оксазол-5-ил)пиридин-2-ил)метила, 2-фтор-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензила, (1-((1-метил-1H-имидазol-4-ил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метила, 2-((1-ацетилпиперидин-4-ил)метил)-6-фторбензила, (2-(дифторметокси)-6-фторфенил)(гидрокси)метила, 2-фтор-6-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)бензила, (2-((диметиламино)метил)-6-фторфенил)(гидрокси)метила, 2-фтор-6-(1-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразол-4-ил)бензила, (2-фтор-6-(пирролидин-1-илметил)фенил)(гидрокси)метила, 2-фтор-6-(1-(2-(метилсульфонил)этил)-1H-пиразол-4-ил)бензила, 2-фтор-6-((6-оксогексагидропирроло[1,2-a]пиразин-2(1H)-ил)метил)фенил)(гидрокси)метила, 2-фтор-6-(1-((транс)-3-(метиламино)циклобутил)-1H-пиразол-4-ил)бензила, 2-(1-(2-цианоэтил)-1H-пиразол-4-ил)-6-фторбензила, 2-фтор-6-(1-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-пиразол-4-ил)бензила, (3-метилпиридин-2-ил)метокси, (3-((1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридин-2-ил)метила, (3-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридин-2-ил)метила, (3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)метила, 2-((3-гидроксипирролидин-1-

ил)метил)бензила и (6-метоксипиридин-2-ил)метила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), R^4 выбран из пиридин-2-илметила, 1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ила, 7*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-7-ила, 2-фторфенокси, гидрокси(пиридин-2-ил)метила, 2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензила, имидазо[1,2-a]пиридин-8-илметила, пиразоло[1,5-a]пиридин-7-илметила, (2*H*-индазол-2-ил)метила, 1*H*-индазол-1-ил)метила, (2,6-дифторфенил)(гидрокси)метила, (2,5-дифторфенил)(гидрокси)метила, (2,3-дифторфенил)(гидрокси)метила, (2-фторфенил)(гидрокси)метила, (2-хлорфенил)(гидрокси)метила, гидрокси(фенил)метила, фенилсульфонила и азетидин-1-карбонила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), Cy^1 представляет собой C_{6-10} арил, который необязательно замещен 1, 2, 3 или 4, независимо выбранными заместителями R^7.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), Cy^1 представляет собой фенил, который необязательно замещен 1 или 2, независимо выбранными заместителями R^7.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III) каждый R^7 независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN и NO_2.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), Cy^1 представляет собой фенил, который необязательно замещен 1 или 2, независимо выбранными заместителями R^7; и

каждый R^7 независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN и NO_2.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), Cy^1 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^7; и

каждый R^7 независимо выбран из галогена и CN.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), Cy^1 представляет собой фенил, который необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, галогена и CN.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), Cy^1 представляет собой фенил, который необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и CN.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), Cy^1 представляет собой незамещенный фенил.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), Cy^1 представляет собой цианофенил или цианофторфенил.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), Cy^1 представляет собой цианофенил.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), Cy^1 представляет собой 3-цианофенил или 3-циано-2-фторфенил.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III):

R^1 представляет собой H;

Cy^1 представляет собой C_{6-10} арил, который необязательно замещен 1, 2, 3 или 4, независимо выбранными заместителями R^7; и

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

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III):

R^1 представляет собой H;

Cy^1 представляет собой фенил, который необязательно замещен 1 или 2, независимо выбранными заместителями R^7; и

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

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III):

R^1представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^2 представляет собой 5-6 членный гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{2A};

R^4 выбран из C_{6-10} арил-C_{1-3} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-3} алкила-, OR^{a4}, $C(O)R^{b4}$ и $S(O)_2R^{b4}$, причем C_{6-10} арил-C_{1-3} алкил- и (5-10 членный гетероарил)-C_{1-3} алкил- из R^4 каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-3} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-3} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-3} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-3} алкила-, CN, OR^{a41}, SR^{a41} и $NR^{c41}R^{d41}$, причем C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-3} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-3} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-3} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-3} алкил- из R^{4A} , каждый необязательно, замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B};

каждый R^{4B} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, OR^{a42}, $COOR^{a42}$ и $NR^{c42}R^{d42}$.

Cy^1 представляет собой фенил, который необязательно замещен 1, 2 или 3, независимо выбранными заместителями R^7;

каждый R^{a4} и R^{b4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, фенила и азетидинила, причем фенил необязательно замещен 1 или 2 группами, выбранными из галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a41}, R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

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

каждый R^7 независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и CN.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III):

R^1представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^2 представляет собой 5-6 членный гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{2A};

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

каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и OR^{a41};

Cy^1 представляет собой фенил, который необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и CN; и

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

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III):

R^1 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила;

R^2 выбран из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

R^4 выбран из $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$ и $S(O)_2R^{b4}$;

Cy^1 представляет собой C_{6-10} арил, который необязательно замещен 1, 2, 3 или 4, независимо выбранными заместителями R^7;

каждый R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила; и

каждый R^7 независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN и NO_2.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III):

R^1 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила;

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

R^4 выбран из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

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

Cy^1 представляет собой C_{6-10} арил, который необязательно замещен 1, 2, 3 или 4,

независимо выбранными заместителями R^7;

каждый R^{a21}, R^{b21}, R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила; и

каждый R^7 независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN и NO_2.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III):

R^1 представляет собой H;

R^2 выбран из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

R^4 выбран из $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ и $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$;

Cy^1 представляет собой фенил, который необязательно замещен 1 или 2, независимо выбранными заместителями R^7;

каждый R^{a4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила; и

каждый R^7 независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN и NO_2.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III):

R^1 представляет собой H;

R^2 выбран из 5-6 членного гетероарила и 4-6 членного гетероциклоалкила, причем 5-6 членный гетероарил и 4-6 членный гетероциклоалкил из R^2 , каждый необязательно, замещены 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{2A};

R^4 выбран из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

каждый R^{2A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN, NO_2, OR^{a21}, SR^{a21}, $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ и $S(O)R^{b21}$;

Cy^1 представляет собой фенил, который необязательно замещен 1 или 2, независимо выбранными заместителями R^7;

каждый R^{a21}, R^{b21}, R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила; и

каждый R^7 независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN и NO_2.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III):

R^1 представляет собой H;

R^2 представляет собой H;

R^4 представляет собой $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$;

Cy^1 представляет собой цианофенил; и

R^{a4} и R^{c4} каждый независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III):

R^1 представляет собой H;

R^2 выбран из 5-6 членного гетероарила и 4-6 членного гетероциклоалкила;

R^4 представляет собой H; и

Cy^1 представляет собой цианофенил.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III):

R^1 представляет собой H;

R^2 выбран из 5-6 членного гетероарила и 4-6 членного гетероциклоалкила, причем 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно, замещены 1 или 2 C_{1-3} алкильными группами;

R^4 представляет собой фенил-C_{1-3} алкил- или пиридил-C_{1-3} алкил-, причем фенил-C_{1-3} алкил- и пиридил-C_{1-3} алкил- каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH и галогена; и

Cy^1 представляет собой цианофенил.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III):

R^1 представляет собой H;

R^2 выбран из 5-6 членного гетероарила и 4-6 членного гетероциклоалкила;

R^4 представляет собой фенил-C_{1-3} алкил- , необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH и галогена; и

Cy^1 представляет собой цианофенил.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III):

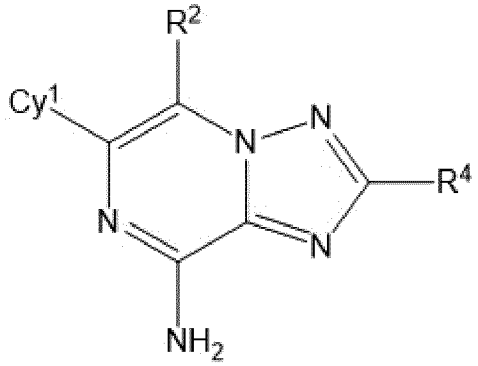
R^1 представляет собой H;

R^2 представляет собой пиримидин-4-ил;

R^4 представляет собой фенил-C_{1-3} алкил- , необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH и галогена; и

Cy^1 представляет собой цианофенил.

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), соединение представляет собой соединение формулы (IIIa):



(IIIa),

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

В некоторых вариантах осуществления формулы (IIIa),

Cy^1 представляет собой фенил, который замещен 1 или 2, независимо выбранными заместителями R^7;

каждый R^7 независимо выбран из галогена и CN;

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

каждый R^{2A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, CN, NO_2, OR^{a21}, SR^{a21}, $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$ и $S(O)_2R^{b21}$, причем указанный C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил и 4-10 членный гетероциклоалкил из R^{2A} , каждый необязательно, замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{2B};

каждый R^{a21}, R^{241}, R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, причем указанный C_{1-6} алкил из R^{a21}, R^{241}, R^{c21} и R^{d21} необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{2A}; и

каждый R^{2B} независимо выбран из D, галогена, OH, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, амино, C_{1-3} алкиламино и ди(C_{1-3} алкил)амино.

R^4 выбран из C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, OR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ и $S(O)_2R^{b4}$, причем C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил - и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^4 , каждый необязательно, замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, причем C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} , каждый необязательно, замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, CN, OR^{a41}, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ и $S(O)_2R^{b41}$, причем C_{1-6} алкил, 5 C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-

10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^{4A} , каждый необязательно, замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B};

каждый R^{a41}, R^{b41}, R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 4-7 членного гетероциклоалкила и 5-6 членного гетероарила, причем C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 4-7 членный гетероциклоалкил и 5-6 членный гетероарил из R^{a41}, R^{b41}, R^{c41} и R^{d41} , каждый необязательно, замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B};

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

каждый R^{a42}, R^{b42}, R^{c42} и R^{d42} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 4-7 членного гетероциклоалкила и 5-6 членного гетероарила, причем C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 4-7 членный гетероциклоалкил и 5-6 членный гетероарил из R^{a42}, R^{b42}, R^{c42} и R^{d42} , каждый необязательно, замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4C};

каждый R^{4C} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CN, OR^{a43}, $C(O)R^{b43}$, $C(O)NR^{c43}R^{d43}$, $C(O)OR^{a43}$, $NR^{c43}R^{d43}$, $S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$ и $S(O)_2R^{b43}$, причем C_{1-6} алкил, 4-7 членный гетероциклоалкил и (5-6 членный гетероарил)-C_{1-3} алкил- из R^{4C} каждый необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4D};

каждый R^{a43}, R^{b43}, R^{c43} и R^{d43} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, причем C_{1-6} алкил из R^{a43}, R^{b43}, R^{c43} и R^{d43} каждый необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4D};

или, любой R^{c43} и R^{d43}, присоединенные к тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-, 5- или 6-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4D}; и

каждый R^{4D} независимо выбран из C_{1-3} алкила и OH.

В некоторых вариантах осуществления формулы (IIIa),

Cy^1 представляет собой 3-цианофенил или 3-циано-2-фторфенил;

R^2 выбран из H, 5-10 членного гетероарила и 4-7 членного гетероциклоалкила, причем 5-10 членный гетероарил и 4-7 членный гетероциклоалкил из R^2 , каждый необязательно, замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{2A};

каждый R^{2A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и OH, причем указанный C_{1-6} алкил из R^{2A} необязательно замещен 1, 2 или 3, независимо

выбранными заместителями R^{2B};

каждый R^{2B} независимо выбран из D, галогена и OH;

R^4 выбран из фенил-C_{1-3} алкила-, (4-7 членного гетероциклоалкила)-C_{1-3} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-3} алкила-, OR^{a4}, $C(O)R^{b4}$ и $S(O)_2R^{b4}$, причем фенил-C_{1-3} алкил-, (4-7 членный гетероциклоалкил)-C_{1-3} алкил- и (5-10 членный гетероарил)-C_{1-3} алкил- из R^4 , каждый необязательно, замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из фенила, 4-7 членного гетероциклоалкила и (5-6 членного гетероарила)-C_{1-3} алкила-, причем фенил, 4-7 членный гетероциклоалкил и (5-6 членный гетероарил)-C_{1-3} алкил- из R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} , каждый необязательно, замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 5-6 членного гетероарила, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-3} алкила-, OR^{a41}, $S(O)_2R^{b41}$ и $NR^{c41}R^{d41}$, причем C_{1-6} алкил, 5-6 членный гетероарил и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-3} алкил- из R^{4A} , каждый необязательно, замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B};

каждый R^{a41}, R^{b41}, R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и 5-6 членного гетероарила, причем C_{1-6} алкил и 5-6 членный гетероарил из R^{a41}, R^{b41}, R^{c41} и R^{d41} , каждый необязательно, замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B};

каждый R^{4B} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-7 членного гетероциклоалкила, (5-6 членного гетероарила)-C_{1-3} алкила-, CN, OR^{a42}, $C(O)R^{b42}$, $C(O)OR^{a42}$ и $NR^{c42}R^{d42}$, причем C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6 членный гетероарил, 4-7 членный гетероциклоалкил и (5-6 членный гетероарил)-C_{1-3} алкил- из R^{4B} , каждый необязательно, замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4C};

каждый R^{a42}, R^{b42}, R^{c42} и R^{d42} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6 членного гетероарила и 5-7 членного гетероциклоалкила, причем C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6 членный гетероарил и 5-7 членный гетероциклоалкил из R^{a42}, R^{b42}, R^{c42} и R^{d42} , каждый необязательно, замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4C};

каждый R^{4C} независимо выбран из C_{1-6} алкила, CN, $C(O)NR^{c43}R^{d43}$, $C(O)OR^{a43}$, $NR^{c43}R^{d43}$ и $S(O)_2R^{b43}$, причем C_{1-6} алкил, 4-7 членный гетероциклоалкил и (5-6 членный гетероарил)-C_{1-3} алкил- из R^{4C} каждый необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4D};

каждый R^{a43}, R^{b43}, R^{c43} и R^{d43} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, причем C_{1-6} алкил из R^{a43}, R^{b43}, R^{c43} и R^{d43} каждый необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4D};

или, любой R^{c43} и R^{d43}, присоединенные к тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную

группу, причем 4-, 5- или 6-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4D}; и

каждый R^{4D} независимо выбран из C_{1-3} алкила и OH.

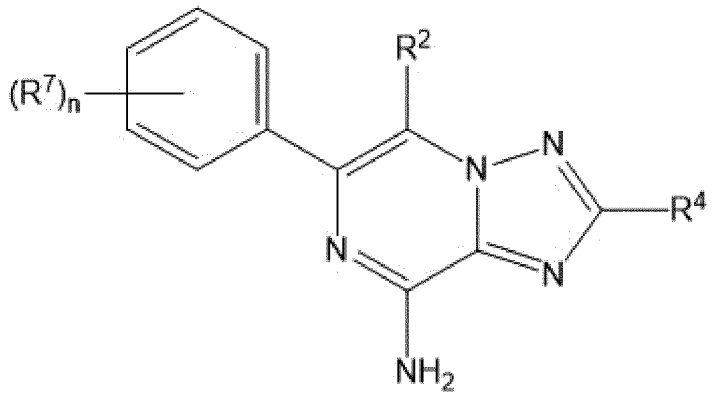
В некоторых вариантах осуществления формулы (IIIa),

R^2 выбран из 5-6 членного гетероарила и 4-6 членного гетероциклоалкила, причем 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно, замещены 1 или 2 C_{1-3} алкильными группами;

R^4 представляет собой фенил-C_{1-3} алкил- или пиридил-C_{1-3} алкил-, причем фенил-C_{1-3} алкил- и пиридил-C_{1-3} алкил- каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH и галогена; и

Cy^1 представляет собой 3-цианофенил.

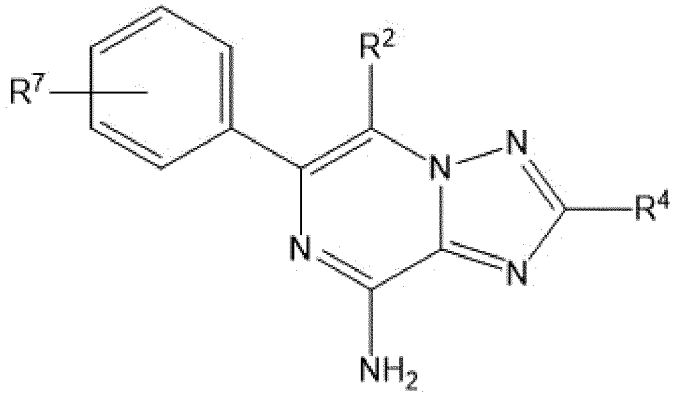
В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), соединение представляет собой соединение формулы (IIIb):



(IIIb),

или его фармацевтически приемлемая соль, где n равно целому числу от 0 до 4, и причем переменные R^2, R^4, и R^7 определены в соответствии с определениями, приведенными в данном документе для соединений формул (I) и (III).

В некоторых вариантах осуществления формул (I) и (III), соединение представляет собой соединение формулы (IIIc):



(IIIc),

или его фармацевтически приемлемая соль, где переменные R^2, R^4 и R^7 определены в соответствии с определениями, приведенными в данном документе для соединений формул (I) и (III).

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

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

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

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

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

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

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

Во всех определениях термин «C_{n-m}» обозначает ряд, который включает в себя конечные точки, где n и m являются целыми числами и указывают на количество атомов углерода. Примеры включают в себя C_{1-3}, C_{1-4}, C_{1-6} и тому подобное.

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

подобное. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода, от 1 до 4 атомов углерода, от 1 до 3 атомов углерода или от 1 до 2 атомов углерода.

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

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

В контексте данного документа термин «C_{n-m} алкокси», использованный индивидуально или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы -O-алкил, где алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. Примеры алкоксигрупп включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, пропокси (например, *н*-пропокси и изопропокси), бутокси (например, *н*-бутокси и *трет*-бутокси) и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин «амино» относится к группе формулы -NH_2.

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

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

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

формулы -O-галогеналкил, имеющей от n до m атомов углерода. Пример галогеналкоксигрупп включают OCF_3 и $OCHF_2$. В некоторых вариантах осуществления изобретения, галогеналкокси-группа является только фторированой. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

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

В контексте данного документа термин «тио» относится к группе формулы -SH.

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

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

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

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

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

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

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

В контексте данного документа термин «аминосульфонил» относится к группе

формулы $-S(O)_2NH_2$.

В контексте данного документа термин «C_{n-m} алкиламиносульфонил» относится к группе формулы $-S(O)_2NH$(алкил), где алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин «ди(C_{n-m} алкил)аминосульфонил» относится к группе формулы $-S(O)_2N$(алкил)$_2$, где каждая алкильная группа независимо имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин «аминосульфониламино» относится к группе формулы $-NHS(O)_2NH_2$.

В контексте данного документа термин «C_{n-m} алкиламиносульфониламино» относится к группе формулы $-NHS(O)_2NH$(алкил), где алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин «ди(C_{n-m} алкил)аминосульфониламино» относится к группе формулы $-NHS(O)_2N$(алкил)$_2$, где каждая алкильная группа независимо имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин «аминокарбониламино», использованный индивидуально или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы $-NHC(O)NH_2$.

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

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

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

В контексте данного документа термин «C_{n-m} алкилсульфинил» относится к группе формулы -S(O)-алкил, где алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. В

некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

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

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

В контексте данного документа термин «HO-C_{1-n} алкил» относится к группе формулы -(C_{1-n} алкилен)-OH, причем алкильная группа имеет от 1 до n атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа имеет 1-6, 1-4 или 1-3 атомов углерода, например, -(C_{1-3} алкилен)-OH.

В контексте данного документа термин «C_{1-n} алкокси-C_{1-n} алкил» относится к группе формулы -(C_{1-n} алкилен)-O(C_{1-n} алкила), причем алкильная группа имеет от 1 до n атомов углерода . В некоторых вариантах осуществления алкильная группа имеет 1-6, 1-4 или 1-3 атомов углерода, например, -(C_{1-6} алкилен)-O(C_{1-6} 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(алкил)$_2$, где каждая из двух алкильных групп независимо имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин «ди(C_{n-m}-алкил)карбамил» относится к группе формулы -C(O)N(алкил)$_2$, где каждая из двух алкильных групп независимо имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа 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» представляет собой группу формулы-OC(O)-алкил, причем алкильная группа имеет от n до m атомов углерода.

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

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

В контексте данного документа, «ди(C_{n-m}алкил)аминокарбонилокси» представляет собой группу формулы-OC(O)-N(алкил)$_2$, причем каждая алкильная группа, независимо, имеет от n до m атомов углерода.

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

формулы -NHC(O)O(C_{n-m} алкил), причем алкильная группа имеет от n до m атомов углерода.

В контексте данного документа «циклоалкил» относится к неароматическим циклическим углеводородам, включая циклизованные алкильные и алкенильные группы. Циклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические (например, имеющие 2 конденсированных кольца) группы, спироциклы и мостиковые кольца (*например*, мостиковая бициклоалкильная группа). Образующие кольцо атомы углерода циклоалкильной группы могут быть необязательно замещены оксо или сульфидо (например, C(O) или C(S)). Также в определение циклоалкила включены фрагменты, которые содержат одно или более ароматических колец, конденсированных (*т. е.* имеющих общую связь) с циклоалкильным кольцом, например бензо- или тиенильные производные циклопентана, циклогексана и тому подобное. Циклоалкильная группа, содержащая конденсированное ароматическое кольцо, может присоединяться по любому атому, образующему кольцо, включая атом, образующий конденсированное ароматическое кольцо. Циклоалкильные группы могут содержать 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода, образующих кольцо (т. е. C_{3-10}). В некоторых вариантах осуществления изобретения 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 мостиковый циклоалкил (*например*, мостиковую бициклоалкильную группу). 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 тому подобное. В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкильная группа представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

В контексте данного документа «гетероарил» относится к моноциклическому или полициклическому (например, имеющему 2 конденсированных кольца) ароматическому гетероциклу, имеющему по меньшей мере один гетероатомный член кольца, выбранный из N, O, S и B. В некоторых вариантах осуществления гетероарильное кольцо имеет 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B. В некоторых вариантах осуществления любой образующий кольцо N в гетероарильном фрагменте может представлять собой N-оксид. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил представляет собой 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил, имеющий 1, 2, 3 или 4 члена кольца гетероатома, независимо выбранных из N, O, S и B. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил представляет собой 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил, имеющий 1, 2, 3 или 4 члена кольца

гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил представляет собой 5-6 моноциклический гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и B. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил представляет собой 5-6 моноциклический гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа содержит 3-10, 4-10, 5-10, 5-7, 3-7 или 5-6 образующих кольцо атомов. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа имеет 1-4 образующих кольцо гетероатомов, 1-3 образующих кольцо гетероатомов, 1-2 образующих кольцо гетероатома или 1 образующий кольцо гетероатом. Когда гетероарильная группа содержит более одного гетероатомного члена кольца, гетероатомы могут быть одинаковыми или разными. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, тиенил (или тиофенил), фурил (или фуранил), пирролил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, пиразолил, изотиазолил, изоксазолил, 1,2,3-триазолил, тетразолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-триазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил и 1,2-дигидро-1,2-азаборин, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, азолил, триазолил, тиадиазолил, хинолинил, изохинолинил, индолил, бензотиофенил, бензофуранил, бензизоксазолил, имидазо[1,2-b]тиазолил, пуринил, триазинил, тиено[3,2-b]пиридинил, имидазо[1,2-a]пиридинил, 1,5-нафтиридинил, 1H-пиразоло[4,3-b]пиридинил, триазоло[4,3-a]пиридинил, 1H-пирроло[3,2-b]пиридинил, 1H-пирроло[2,3-b]пиридинил, пиразоло[1,5-a]пиридинил, индазолил и тому подобное.

В контексте данного документа «гетероциклоалкил» относится к моноциклическим или полициклическим гетероциклам, имеющим по меньшей мере одно неароматическое кольцо (насыщенное или частично ненасыщенное кольцо), где один или более образующих кольцо атомов углерода гетероциклоалкила заменены гетероатомом, выбранным из N, O, S и B и причем образующие кольцо атомы углерода и гетероатомы гетероциклоалкильной группы могут быть необязательно замещены одним или более оксо или сульфидо (например, C(O), S(O), C(S) или $S(O)_2$, и т. д.). Когда образующий кольцо атом углерода или гетероатом гетероциклоалкильной группы необязательно замещен одним или более оксо или сульфидами, O или S указанной группы являются дополнительными к количеству образующих кольцо атомов, указанных в данном документе (например, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил представляет собой 6-членную гетероциклоалкильную группу, в которой атом углерода, образующий кольцо, замещен оксогруппой, и причем 6-членная гетероциклоалкильная группа дополнительно замещена метильная группа). Гетероциклоалкильные группы включают моноциклические и полициклические (например, имеющие 2 конденсированных кольца) системы. В гетероциклоалкил входят моноциклические и полициклические 3-10, 4-10, 5 -10, 4-7, 5 -7 или 5-6 членные гетероциклоалкильные группы. Гетероциклоалкильные группы могут также включать спироциклы и мостиковые кольца (*например*, 5-10-членное мостиковое

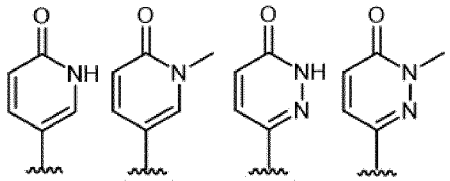
бигетероциклоалкильное кольцо, имеющее один или более образующих кольцо атомов углерода, замененных гетероатомом, независимо выбранным из N, O, S и B). Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена через образующий кольцо атом углерода или образующий кольцо гетероатом. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 3 двойных связей. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 2 двойных связей.

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

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

Примеры гетероциклоалкильных групп включают пирролидин-2-он (или 2-оксопирролидинил), 1,3-изоксазолидин-2-он, пиранил, тетрагидропиран, оксетанил, азетидинил, морфолино, тиоморфолино, пиперазинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пиперидинил, пирролидинил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, имидазолидинил, азепанил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, бензазапен, азабицикло [3.1.0]гексанил, диазабицикло[3.1.0]гексанил, оксобицикло[2.1.1]гексанил, азабицикло[2.2.1]гептанил,

диазабицикло[2.2.1]гептанил, азабицикло[3.1.1]гептанил, диазабицикло[3.1.1]гептанил, азабицикло[3.2.1]октанил, диазабицикло[3.2.1]октанил, оксобицикло[2.2.2]октанил, азабицикло[2.2.2]октанил, азаадамантанил, диазаадамантанил, оксоадамантанил, азаспиро[3.3]гептанил, диазаспиро[3.3]гептанил, оксо- азаспиро [3.3]гептанил, азаспиро[3.4]октанил, диазаспиро[3.4]октанил, оксо- азаспиро[3.4]октанил, азаспиро[2.5]октанил, диазаспиро[2.5]октанил, азаспиро[4.4]нонанил, диазаспиро[4.4]нонанил, оксо-азаспиро[4.4]нонанил, азаспиро[4.5]деканил, диазаспиро[4.5]деканил, диазаспиро[4.4]нонанил, оксо-диазаспиро[4.4]нонанил, оксо-дигидропиридазинил, оксо-2,6-диазаспиро[3.4]октанил, оксогексагидропирроло[1,2-а]пиразинил, 3-оксопиперазинил, оксопирролидинил, оксопиридинил и тому подобное Например, гетероциклоалкильные группы включают следующие группы (с замещением N-метилом и без него):



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

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

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

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

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

В некоторых местах определения или варианты осуществления изобретения относятся к конкретным кольцам (например, азетидиновому кольцу, пиридиновому кольцу и т. д.). Если не указано иное, эти кольца могут присоединяться по любому кольцевому члену при условии, что валентность атома не превышена. Например, азетидиновое кольцо может присоединяться по любомуу положению в кольце, тогда как

пиридин-3-ил присоединяется по положению 3.

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

В контексте данного документа термин «независимо выбранный из» означает, что каждое случай переменной или заместителя, например, R^7 или R^{2A}, независимо выбирают в каждом случае из применимого списка.

Соединения, описанные в данном документе, могут быть асимметрическими (например, имеющими один или большее количество стереоцентров). Предполагаются все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, если не указано иное. Соединения по настоящему описанию, которые содержат асимметрически замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активной или рацемической формах. Способы получения оптически активных форм из оптически неактивных исходных материалов известны в данной области техники, как, например, разделение рацемических смесей или с помощью стереоселективного синтеза. В описанных в данном документе соединениях также могут присутствовать многие геометрические изомеры олефинов, C=N двойных связей и тому подобное, и все такие стабильные изомеры рассматриваются в настоящем изобретении. *Цис* и *транс* геометрические изомеры соединений по настоящему описанию описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет конфигурацию *(R)*-. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет конфигурацию *(S)*-. Формулы (*например*, формула (I), (II) и т. д.), предложенные в данном документе, включают стереоизомеры соединений.

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

Разделение рацемических смесей также можно проводить элюированием на

колонке, содержащей оптически активный разделяющий агент (*например*, динитробензоилфенилглицин). Подходящую композицию растворителей для элюирования может определить специалист в данной области техники.

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

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

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

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

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

Выражение «фармацевтически приемлемый» в данном контексте используют для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями

человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерно с разумным соотношением пользы/риска.

Данная заявка также включает в себя фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в данном документе. В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным описанных соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем преобразования существующего кислотного или основного фрагмента в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя, но не ограничиваясь ими, соли минеральных или органических кислот с основными остатками, такими как амины; соли щелочей или органических оснований с кислотными остатками, такими как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли по данному изобретению включают в себя принятые нетоксичные соли исходного соединения, полученные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли по данному изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основный или кислотный фрагмент, с помощью традиционных химических способов. Как правило, такие соли могут быть получены путем приведения в контакт данных соединений в свободной кислотной или основной формах со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде, или в органическом растворителе или в их смеси; в целом предпочтительными являются неводные среды, такие как простой эфир, этилацетат, спирты (например, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (ACN). Перечни подходящих солей находятся в *Remington Pharmaceutical Sciences*, 17-е изд., Mack Publishing Company, Истон, Пенсильвания, 1985, стр. 1418 и *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

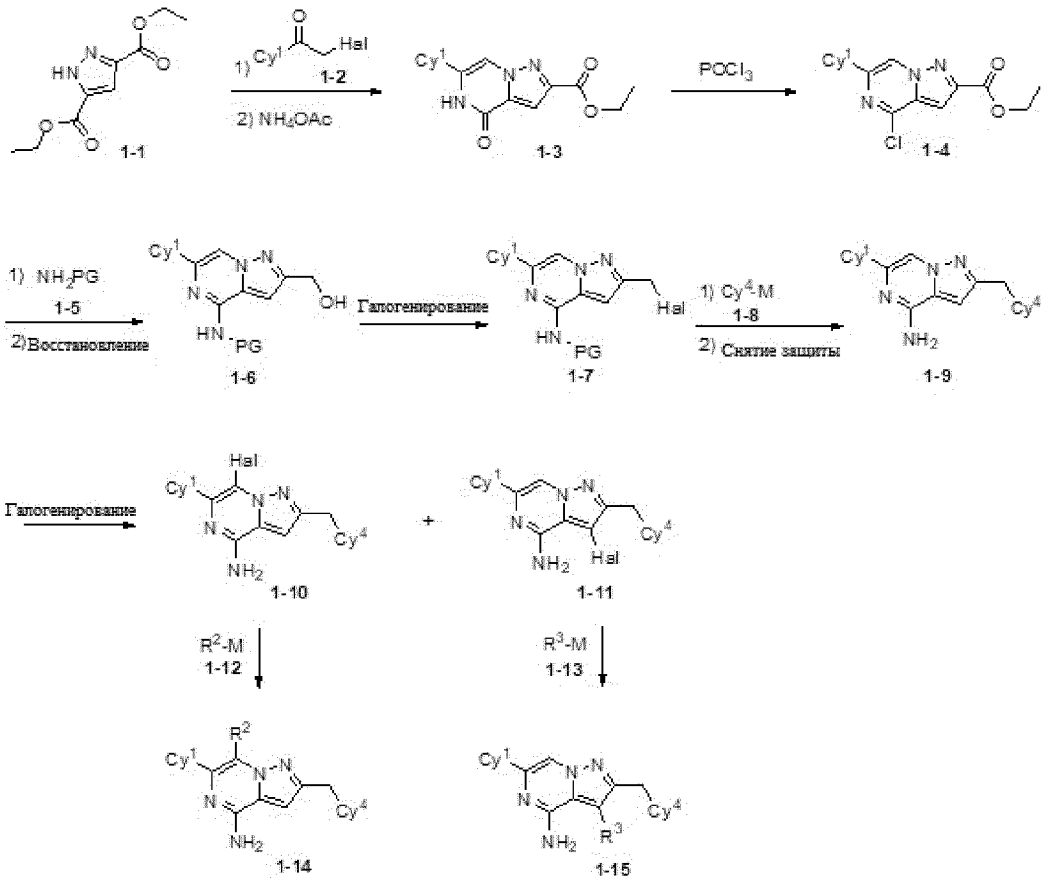
Синтез

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

Соединение формулы **1-14** и **1-15** могут быть получены по синтетическому пути, изображенному на Схеме 1. Алкилирование коммерчески доступного исходного материала **1-1** с карбонильным аддуктом **1-2** (Hal представляет собой галогенид, такой как F, Cl, Br или I), с последующей реакцией конденсации при повышенной температуре с использованием соответствующего реагента, такого как ацетат аммония, образует бициклическое соединение **1-3** . Соединение **1-3** затем может вступать в реакцию с реагентами, такими как фосфорилхлорид ($POCl_3$) с получением промежуточного соединения **1-4**. Реакция нуклеофильного замещения в ароматическом ряду (S_NAr) промежуточного соединения **1-4** с аминным аддуктом **1-5** (PG представляет собой подходящую защитную группу, такую как 2,4-диметоксибензил) с последующим

восстановлением сложноэфирной функциональной группой подходящим восстановителем (*например,* DIBAL-H), что дает спирт **1-6**. Галогенирование **1-6** с подходящим реагентом, например трибромидом фосфора (PBr_3) генерирует промежуточное соединение **1-7**. Соединение **1-7** затем может быть подвергнуто реакции кросс- сочетанию с аддуктом формулы **1-8**, в котором M представляет собой бороновой кислоты, эфир бороновой кислоты или соответственно замещенный металл [*например,* M представляет собой $B(OR)_2$, $Sn(алкил)_3$ или Zn-Hal], при стандартных условиях реакции кросс-сочетания Сузуки (*например,* в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания) или в стандартных условиях кросс-сочетания Стилле (*например*, в присутствии палладиевого катализатора) или в стандартных условиях кросс-сочетания Негиши (*например,* в присутствии палладиевого катализатора) для получения продукта кросс-сочетания, который подвергается удалению защитной группы с образованием промежуточного сочетания **1-9**. В некоторых вариантах осуществления, Cy^4 может представлять собой R^4 или R^4-R^{4a}. Галогенирование **1-9** подходящим реагентом, таким как *N*-бромсукцинимид (NBS), дает два изомера **1-10** и **1-11**. Конечные продукты **1-14** и **1-15** затем можно получить реакцией двух изомеров **1-10** и 1-11 как с аддуктом **1-12** , так и с **1-13** с использованием условий реакции, аналогичных описанным для получения **1-9** из **1-7**.

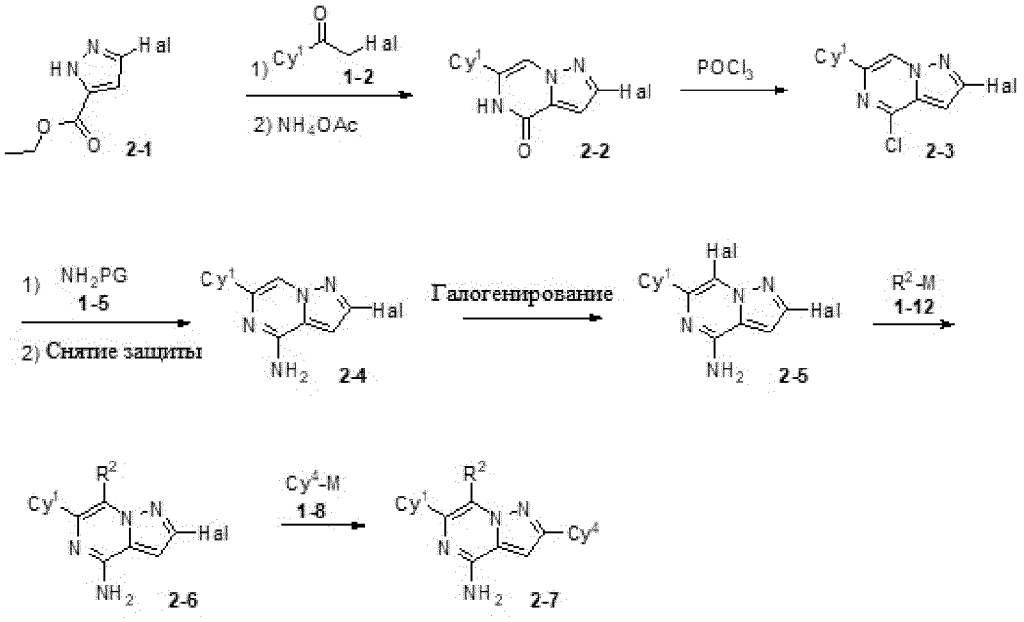
Схема 1.



Соединение формулы **2-7** могут быть получены по синтетическому пути, изображенному на Схеме 2. Алкилирование коммерчески доступного исходного

материала **2-1** (Hal представляет собой галогенид, такой как F, Cl, Br или I) карбонильным аддуктом **1-2** с последующей конденсацией, используя подходящий реагент, такой как ацетат аммония, при повышенной температуре с образованием бициклического соединения **2-2** . Соединение **2-2** затем может вступать в реакцию с подходящим реагентом, таким как фосфорилхлорид ($POCl_3$) с получением промежуточного соединения **2-3**. Реакция нуклеофильного замещения в ароматическом ряду (S_NAr) промежуточного соединения **2-3** с аминным аддуктом **1-5** (PG представляет собой подходящую защитную группу, такую как 2,4-диметоксибензил) с последующим удалением защитной группы, что дает соединение **2-4**. Галогенирование **2-4** с подходящим реагентом, таким как *N*-бромсукцинимид (NBS), дает соединение **2-5**. Промежуточное соединение **2-5** может быть введен в реакцию кросс-сочетания с аддуктом формулы **1-12** , в котором M представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты или соответственно замещенный металл [например, M представляет собой $B(OR)_2$, $Sn(алкил)_3$ или Zn-Hal], в стандартных условиях кросс-сочетания Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания), или в стандартных условиях кросс-сочетания Стилле (например, в присутствии палладиевого катализатора), или в стандартных условиях кросс-сочетания Негиши (например, в присутствии палладиевого катализатора), с получением соединения **2-6** . Промежуточное соединение **2-6** затем подвергается второй реакции кросс-сочетания с соединением **1-8**, используя методику, аналогичную описанной для получения **2-6** из **2-5**, с генерированием продукта **2-7**.

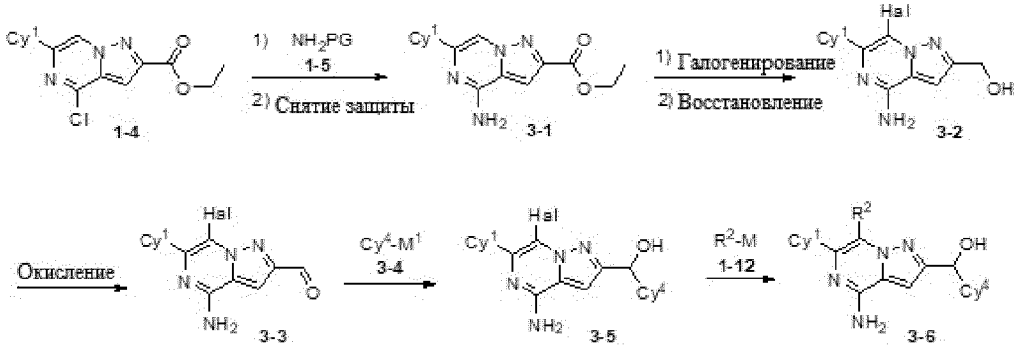
Схема 2.



Соединения формулы **3-6** могут быть получены по синтетическому пути, изображенному на Схеме 3. Реакция нуклеофильного замещения в ароматическом ряду (S_N Ar) соединения **1-4** (полученное с использованием методик, описанных на Схеме 1) с аминным аддуктом **1-5** (PG представляет собой подходящую защитную группу, такую как 2,4-диметоксибензил), с последующим удалением защитной группы дает промежуточное

соединение **3-1** . Галогенирование **3-1** подходящим реагентом, например *N*-бромсукцинимидом (NBS), с последующим восстановлением сложноэфирной функциональной группы подходящим восстановителем (*например,* DIBAL-H), генерирует спирт **3-2**. Промежуточное соединение **3-2** затем можно окислить подходящим окислителем (*например,* периодинаном Десса-Мартина) с получением альдегида **3-3**. Реакция присоединения между **3-3** и **3-4** (M^1 представляет собой группу металла, такую как MgBr или Li) затем дает вторичный спирт **3-5**. Конечный продукт **3-6** может быть получен реакцией кросс-сочетания между промежуточным соединением**3-5** и аддуктом формулы **1-12**, в котором M представляет собой бороновой кислоты, эфир бороновой кислоты или соответственно замещенный металл [*например,* M представляет собой $B(OR)_2$, $Sn(Алкил)_3$ или Zn-Hal], при стандартных условиях кросс-сочетания Сузуки (*например,* в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания) или стандартных условиях кросс-сочетания Стилле (*например,* в присутствии палладиевого катализатора), или стандартных условиях кросс-сочетания Негиши (*например,* в присутствии палладиевого катализатора).

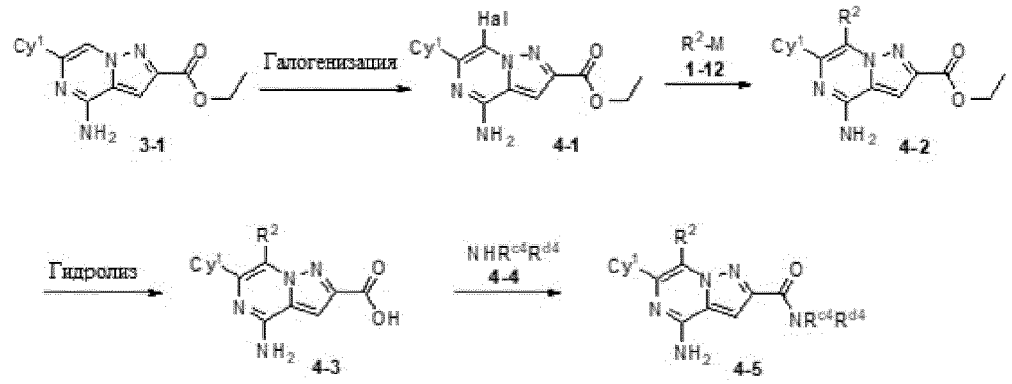
Схема 3.



Соединение формулы **4-5** может быть получено по синтетическому пути, изображенному на Схеме 4. Реакция галогенирования соединения **3-1** (получали, используя методики из Схемы 3) с подходящим реагентом, таким как N-бромсукцинимид (NBS), дает соединение **4-1** (Hal представляет собой галогенид, такой как F, Cl, Br, или I). Соединение **4-1** затем может быть введено в реакцию кросс-сочетания с аддуктом формулы **1-12**, в котором M представляет собой бороновой кислоты, эфир бороновой кислоты или соответственно замещенный металл [*например,* M представляет собой $B(OR)_2$, $Sn(Алкил)_3$ или Zn-Hal], при стандартных условиях кросс-сочетания Сузуки (*например,* в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания) или стандартных условиях кросс-сочетания Стилле (*например,* в присутствии палладиевого катализатора), или стандартных условиях кросс-сочетания Негиши (*например,* в присутствии палладиевого катализатора) с генерированием промежуточного соединения **4-2**. Гидролиз **4-2** с подходящим реагентом, таким как гидроксид натрия, дает карбоновую кислоту **4-3**. Соединение **4-3** может вступать в реакцию с амином **4-4** в стандартных условиях амидной конденсации, таких как использование HATU в качестве

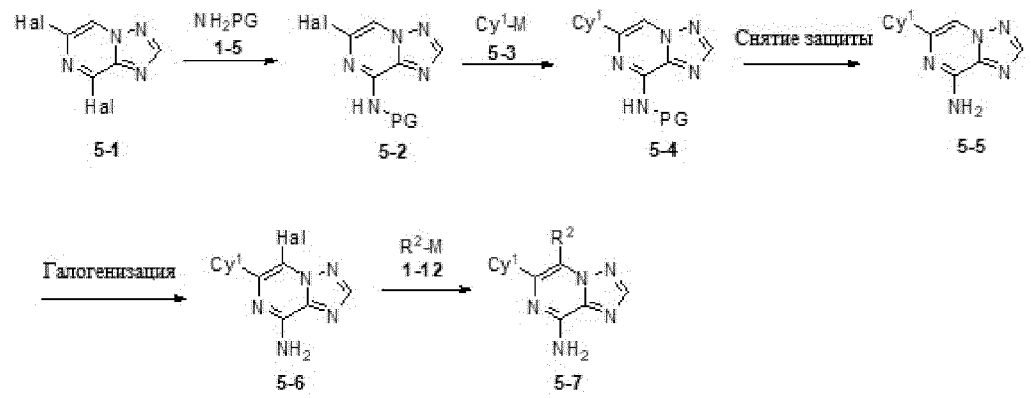
конденсирующего реагента и DIPEA в качестве основания, с получением продукта **4-5**.

Схема 4.



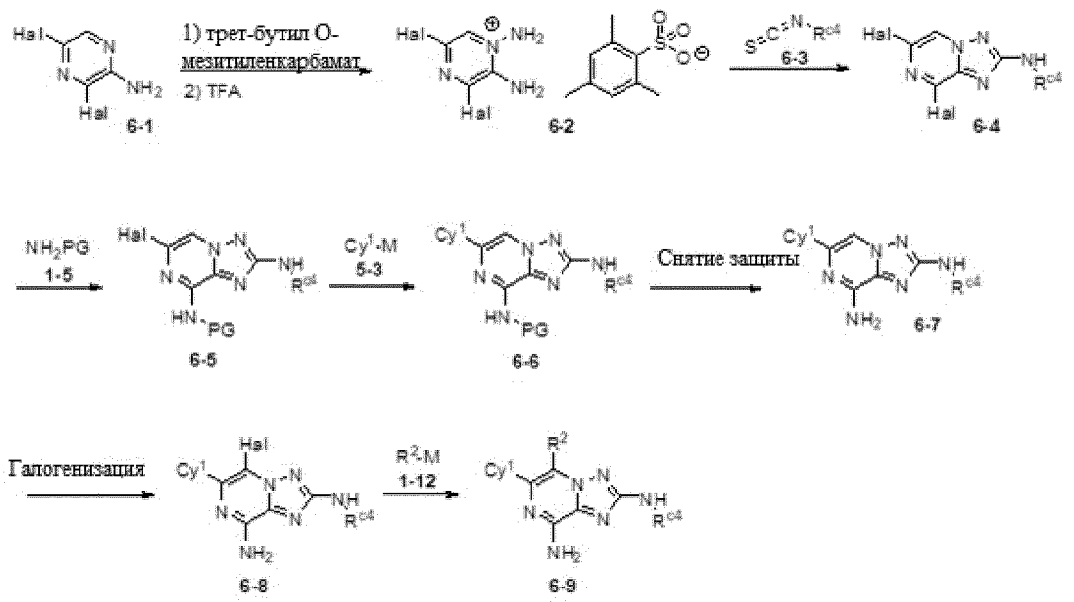
Соединения формулы **5-7** могут быть получены по синтетическому пути, изображенному на Схеме 5. Реакция нуклеофильного замещения в ароматическом ряду (S_N Ar) коммерчески доступного исходного материала **5-1** (Hal представляет собой галогенид, такой как F, Cl, Br или I) с амином **1-5** (PG представляет собой подходящую защитную группу, такую как 2,4-диметоксибензил) с получением соединения **5-2** . Соединение **5-2** затем может быть введено в реакцию кросс-сочетания с аддуктом формулы **5-3**, в котором M представляет собой бороновой кислоты, эфир бороновой кислоты или соответственно замещенный металл [*например,* M представляет собой $B(OR)_2$, $Sn(Алкил)_3$ или Zn-Hal], при стандартных условиях кросс-сочетания Сузуки (*например,* в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания) или стандартных условиях кросс-сочетания Стилле (*например,* в присутствии палладиевого катализатора), или стандартных условиях кросс-сочетания Негиши (*например,* в присутствии палладиевого катализатора) с генерированием промежуточного соединения **5-4**. Защитная группа в **5-4** может быть удалена с получением соединения **5-5**. Галогенирование **5-5** подходящим реагентом, таким как *N*-бромсукцинимид (NBS), дает промежуточное соединение **5-6**. Соединение **5-6** затем может быть введено в реакцию кросс-сочетания с аддуктом формулы **1-12** с получением продукта **5-7**, используя методику, аналогичную описанной для получения **5-4** из **5-2**.

Схема 5.



Соединение формулы **6-9** могут быть получены по синтетическому пути, изображенному на Схеме 6. Коммерчески доступный исходный материал **6-1** (Hal представляет собой галогенид, такой как F, Cl, Br, или I) может вступать в реакцию с подходящим реагентом, таким как трет -бутил О -мезитиленкарбамат (Journal of Heterocyclic Chemistry , **1975**, 12, 107), с образованием пиразиниевой соли **6-2**. Промежуточное соединение **6-2** может затем подвергаться реакции конденсации с аддуктом формулы **6-3** с образованием соединения **6-4**. Реакция нуклеофильного замещения в ароматическом ряду (S_NAr) **6-4** с амином **1-5** (PG представляет собой подходящую защитную группу, такую как 2,4-диметоксибензил) с получением соединения **6-5**. Соединение **6-6** может затем быть получено реакцией кросс-сочетания между промежуточным соединением**6-5** и аддуктом формулы **5-3**, в котором M представляет собой бороновой кислоты, эфир бороновой кислоты или соответственно замещенный металл [*например,* M представляет собой $B(OR)_2$, Sn(Алкил)$_3$ или Zn-Hal], при стандартных условиях кросс-сочетания Сузуки (*например,* в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания) или стандартных условиях кросс-сочетания Стилле (*например,* в присутствии палладиевого катализатора), или стандартных условиях кросс-сочетания Негиши (*например,* в присутствии палладиевого катализатора). Защитная группа **6-6** может быть удалена с получением соединения **6-7**, которое подвергается реакции галогенирования, используя подходящий реагент, такой как *N*-бромсукцинимид (NBS), с образованием соединения **6-8**. Конечный продукт **6-9** может быть синтезирован путем сочетания **6-8** с аддуктом формулы **1-12**, используя методики, аналогичные описанным для получения соединения **6-6** из **6-5**.

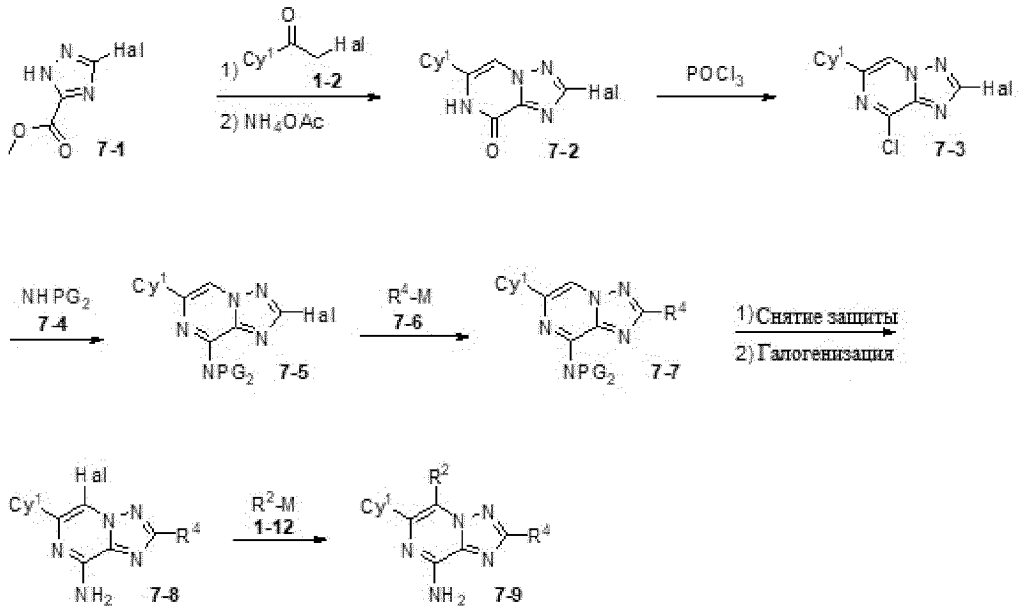
Схема 6.



Соединение формулы **7-9** могут быть получены по синтетическому пути, изображенному на Схеме 7. Алкилирование коммерчески доступного исходного материала **7-1** (Hal представляет собой галогенид, такой как F, Cl, Br или I) с

карбонильным аддуктом **1-2** с последующей реакцией конденсации при повышенной температуре, используя подходящий реагент, такой как ацетат аммония, с образованием бициклического соединения **7-2**. Соединение **7-2** затем может вступать в реакцию с реагентами, такими как фосфорилхлорид ($POCl_3$) с получением промежуточного соединения **7-3**. Реакция нуклеофильного замещения в ароматическом ряду (S_NAr) промежуточного соединения **7-3** с аминным аддуктом **7-4** (PG представляет собой подходящую защитную группу, такую как 4-метоксибензил) дает промежуточное соединение **7-5**. Соединение **7-5** может затем быть введено в реакцию кросс-сочетания с аддуктом формулы **7-6**, в котором M представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты или соответственно замещенный металл [например, M представляет собой $B(OR)_2$, Sn(алкил)$_3$ или Zn-Hal], в стандартных условиях кросс-сочетания Сузуки (например , в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания), или в стандартных условиях кросс-сочетания Стилле (например, в присутствии палладиевого катализатора), или в стандартных условиях кросс-сочетания Негиши (например , в присутствии палладиевого катализатора), с генерированием соединения **7-7**. Защитные группы в **7-7** удаляют, и полученный промежуточный продукт подвергается реакции галогенирования с подходящим реагентом, например N-бромсукцинимидом (NBS), с получением аддукта **7-8**. Конечный продукт **7-9** затем может быть синтезировано путем кросс-сочетания **7-8** с аддуктом формулы **1-12**, используя методики, аналогичные описанным для получения соединения **7-7** из **7-5**.

Схема 7

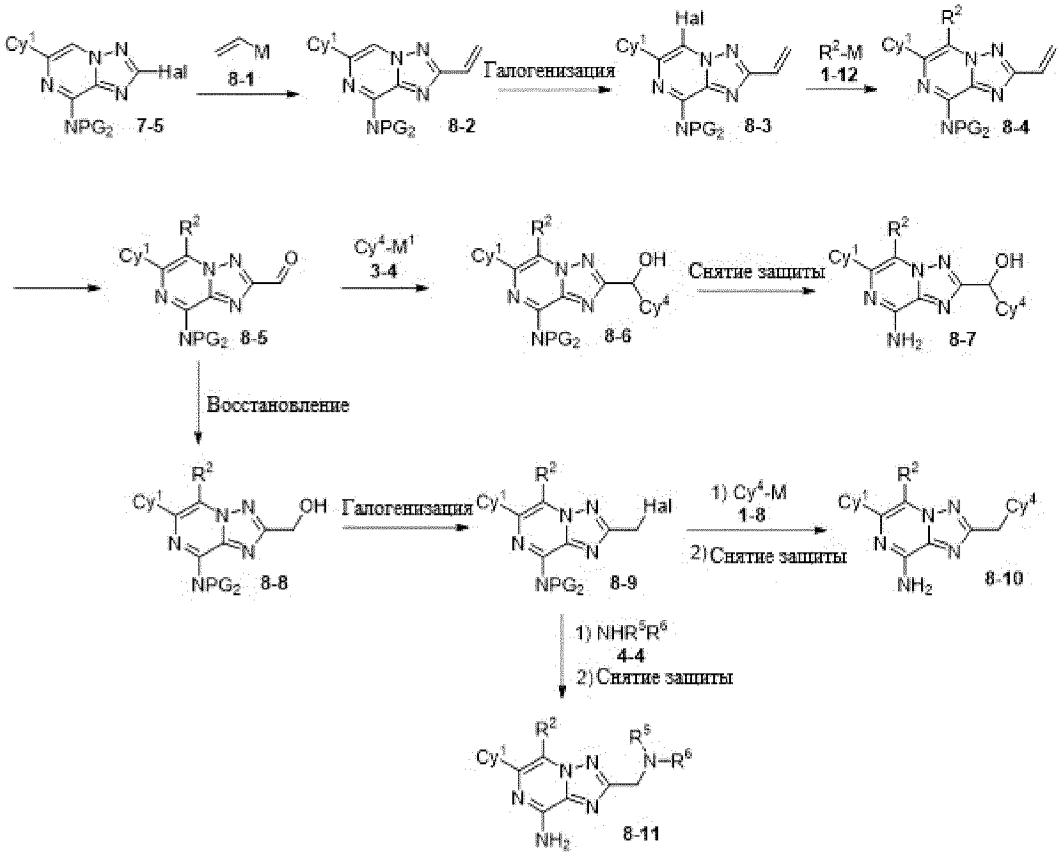


Соединения формулы **8-7** , **8-10** и **8-11** могут быть получены по синтетическому пути, изображенному на Схеме 8. Соединение **7-5** (может быть получено как описано на Схеме 7) сперва может быть введено в реакцию кросс-сочетания с реагентом формулы **8-1** , в котором M представляет собой бороновую кислоту, эфир бороновой кислоты или соответственно замещенный металл [например, M представляет собой $B(OR)_2$, Sn(Алкил)$_3$

или Zn-Hal] при стандартных условиях кросс-сочетания Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания) или стандартных условиях кросс-сочетания Стилле (например, в присутствии палладиевого катализатора), или стандартных условиях кросс-сочетания Негиши (например, в присутствии палладиевого катализатора) с генерированием соединения **8-2**. Реакция галогенирования**8-2** может затем быть проведена, используя подходящий реагент, такой как 1-бромпирролидин-2,5-дион, с получением промежуточного соединения **8-3**. Другая реакция кросс-сочетания между **8-3** и реагентом **1-12** затем может быть проведена, используя условия, аналогичные описанным для превращения из **7-5** в **8-2** с образованием соединения **8-4**. Винильная группа в **8-4** расщепляется в подходящих условиях, таких как оксид осмия (VIII) и периодат натрия, и полученный альдегид **8-5** вводят в реакцию с **3-4** в реакции 1,2-присоединения (M^1 представляет собой группу металла, такую как MgCl или Li) с генерированием спирта **8-6**. Защитная группа (PG) в **8-6** затем может быть удалена с получением желаемого продукта **8-7**.

С другой стороны альдегид **8-5** может подвергаться реакции восстановления с использованием подходящих реагентов, таких как $NaBH_4$, с получением спирта **8-8**. Реакция галогенирования**8-8** затем дает промежуточное соединение **8-9**, используя реагенты, такие как PBr_3. Реакция кросс-сочетания между **8-9** и **1-8** (используя условия, описанные для синтеза **8-2** из **7-5**) с последующим удалением защитных групп (PG) будет генерировать продукт **8-10**. Альтернативно, **8-9** может вступать в реакцию с амином **4-4** в реакции нуклеофильного замещения (S_N2) с последующим удалением защитных групп (PG) с получением продукта **8-11**. Последовательность реакций, описанная на этой схеме, может быть перестроена и скорректирована в соответствии с потребностями синтеза каждого аналога.

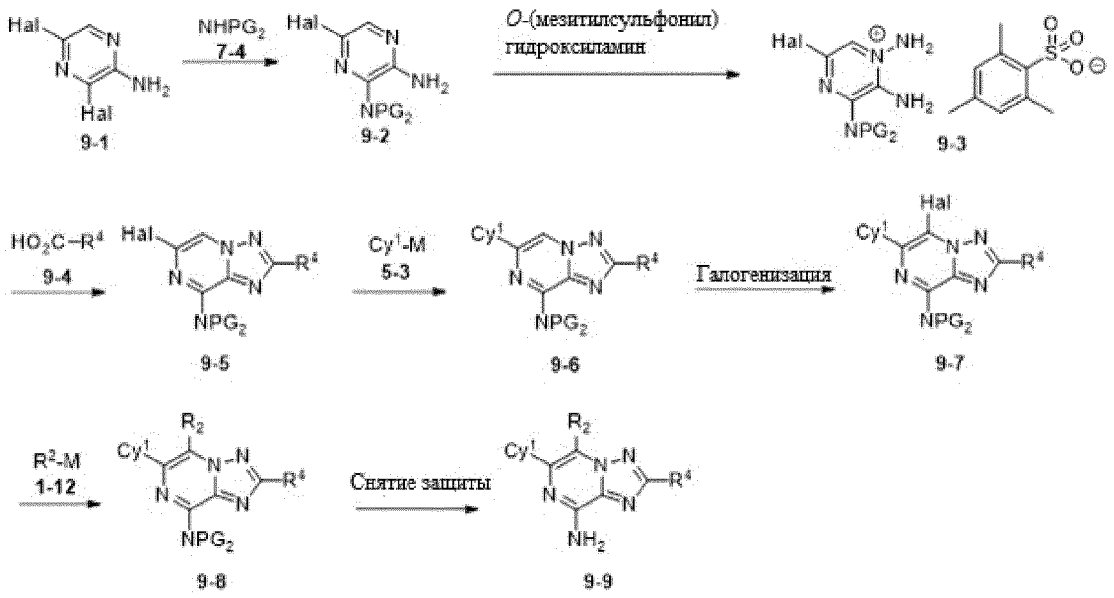
Схема 8



Соединения формулы **9-9** могут быть получены с использованием синтетического пути, описанного на Схеме 9. Коммерчески доступный исходный материал**9-1** (Hal представляет собой галогенид, такой как F, Cl, Br или I) может быть подвергнут нуклеофильному ароматическому замещению (S_NAr) амином **7-4** (PG представляет собой подходящую защитную группу, такую как 4-метоксибензил) дает соединение **9-2**. Промежуточное соединение **9-2** может вступать в реакцию с подходящим реагентом, таким как *O*-(мезитилсульфонил)гидроксиламин (*Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1975**, *12*, 107), с образованием пиразиниевой соли **9-3**. Промежуточное соединение **9-3** может затем подвергаться реакции конденсации с промежуточным соединением формулы **9-4** с образованием соединения **9-5**. Соединение **9-6** затем может быть получено с использованием реакции кросс-сочетания между промежуточным соединением**9-5** и промежуточным соединением формулы **5-3**, в котором M представляет собой бороновую кислоту, эфир бороновой кислоты или соответственно замещенный металл [*например,* M представляет собой $B(OR)_2$, $Sn(Алкил)_3$ или Zn-Hal], при стандартных условиях кросс-сочетания Сузуки (*например,* в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания) или стандартных условиях кросс-сочетания Стилле (*например,* в присутствии палладиевого катализатора), или стандартных условиях кросс-сочетания Негиши (*например,* в присутствии палладиевого катализатора). Соединение **9-6** может подвергаться галогенированию, используя подходящий реагент, такой как *N*-бромсукцинимид (NBS), с образованием соединения **9-7**. Соединение **9-8** может быть

синтезировано путем сочетания **9-7** с промежуточным соединением формулы **1-12**, используя методики, аналогичные описанным для получения соединения **9-6** из **9-5**. Конечный продукт **9-9** может образоваться после удаления защитной группы в промежуточном соединении **9-8**. Определенные описанные в данном документе стадии синтеза можно перегруппировать и/или опустить, чтобы получить другие аналоги.

Схема 9.



Способы применения

Соединения по настоящему описанию могут модулировать активность аденозиновых рецепторов, таких как рецепторы подтипов A2A и A2B. Соответственно, соединения, соли или стереоизомеры, описанные в данном документе, могут применяться в способах ингибирования аденозиновых рецепторов (например, рецепторов A2A и/или A2B) путем приведения в контакт данного рецептора с любым одним или более соединениями, солями или композициями, описанными в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения или соли могут применяться в способах ингибирования активности аденозинового рецептора у индивидуума/пациента, нуждающегося в ингибировании, путем введения эффективного количества соединения или соли, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения модулирование представляет собой ингибирование. В некоторых вариантах осуществления изобретения приведение в контакт происходит *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления изобретение приведение в контакт осуществляют *ex vivo* или *in vitro*.

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

ингибиторами) аденозиновых рецепторов, например, аденозиновых рецепторов A2A и A2B.

Другой аспект настоящего описания относится к способам лечения заболевания или расстройства, связанного с аденозиновым рецептором, у индивидуума (например, пациента) путем введения индивидууму, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества или дозы одного или более соединений по настоящему описанию или его фармацевтической композиции. Заболевание или расстройство, связанное с аденозиновым рецептором, может включать в себя любое заболевание, расстройство или патологическое состояние, которое прямо или косвенно связано с экспрессией или активностью аденозиновым рецептором, включая уровни сверхэкспрессии и/или аномальной активности.

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

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

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или расстройство

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

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или расстройство представляет собой мезотелиому или адренокарциному. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или расстройство представляет собой мезотелиому. В некоторых вариантах осуществления изобретения, заболевание или расстройство представляет собой адренокарциному.

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

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

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему описанию можно применять для лечения воспалительного заболевания, такого как аллергические реакции (например, аллергические реакции, зависимые от аденозинового рецептора A2B)

и других иммунных реакций, зависимых от аденозинового рецептора. Дополнительные воспалительные заболевания, которые можно лечить с помощью соединений по настоящему описанию, включают респираторные расстройства, сепсис, реперфузионное повреждение и тромбоз.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему описанию можно применять для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда, стенокардия, сердечная недостаточность), цереброваскулярное заболевание (инсульт, транзиторная ишемическая атака), заболевание периферических артерий и атеросклероз аорты и аневризма. Атеросклероз является основным этиологическим фактором многих типов сердечно-сосудистых заболеваний. Атеросклероз начинается в подростковом возрасте с липидных полосок, которые в зрелом возрасте прогрессируют до бляшек и, наконец, приводят к тромботическим явлениям, которые вызывают закупорку сосудов, что приводит к клинически значимой заболеваемости и смертности. Антагонисты аденозинового рецептора A2B и аденозинового рецептора A2A могут быть пригодны для предотвращения образования атеросклеротических бляшек (Eisenstein, A. et al., *J. Cell Physiol.*, 2015, 230(12), 2891-2897).

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

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему описанию можно применять для лечения диабета и связанных с ним расстройств, таких как инсулинорезистентность. Диабет влияет на выработку аденозина и экспрессию аденозиновых рецепторов A2B (A2BR), которые стимулируют выработку IL-6 и CRP, инсулинорезистентность и связь между $A_{2B}R$ однонуклеотидными полиморфизмами генов (ADORA2B SNP) и маркерами воспаления. Повышенная передача сигналов A2BR при диабете может частично повышать инсулинорезистентность за счет повышения провоспалительных медиаторов. Селективные блокаторы A2BR могут быть пригодны для лечения инсулинорезистентности (Figler, R. A. et al. *Diabetes*, 2011, 60 (2), 669-679).

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

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

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

При использовании в данном документе, термин «лечение» относится к одному или большему количеству из (1) ингибирования заболевания; *например*, ингибирования заболевания, патологического состояния или расстройства у индивида, который ощущает или демонстрирует патологию или симптоматологию заболевания, патологического состояния или расстройства (т.е. прекращение дальнейшего развития патологии и/или симптоматологии); и (2) ослабления заболевания; например, ослабления заболевания, патологического состояния или расстройства у индивида, который ощущает или демонстрирует патологию или симптоматологию заболевания, патологического состояния или расстройства (т.*е.* обратное развитие патологии и/или симптоматологии), такого как уменьшение тяжести заболевания.

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

Комбинированные терапии

I. Терапии иммунных контрольных точек

В некоторых вариантах осуществления изобретения двойные ингибиторы A2A и A2B, предложенные в данном документе, можно использовать в комбинации с одним или более ингибиторами иммунной контрольной точки для лечения рака, как описано в данном документе. В одном варианте осуществления комбинацию с одним или более ингибиторами иммунной контрольной точки, как описано в данном документе, можно использовать для лечения меланомы. Соединения по данному описанию могут применяться в комбинации с одним или более ингибиторами контрольной точки иммунного ответа. Иллюстративные примеры ингибиторов иммунных контрольных точек включают в себя ингибиторы, направленные на молекулы иммунных контрольных точек, такие как CD20, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, GITR, CSF1R, JAK, PI3K дельта, PI3K гамма, TAM, аргиназа, HPK1, CD137 (также известный как 4-1BB), ICOS, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, TIGIT, PD-1, PD-L1 и PD-L2. В некоторых вариантах осуществления изобретения молекула иммунной контрольной точки представляет собой молекулу, стимулирующую контрольную точку, выбранную из CD27,

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

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

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

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор представляет собой

INCB086550.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор представляет собой MCLA-145.

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

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

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа представляет собой ингибитор CD20, например, антитело к CD20. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело анти-CD20 представляет собой обинутузумаб или ритуксимаб.

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

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему описанию можно применять в комбинации с одним или более ингибиторами метаболических ферментов. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор метаболического фермента представляет собой ингибитор IDO1, TDO или аргиназы. Примеры ингибиторов IDO1 включают эпакадостат, NLG919, BMS-986205, PF-06840003,

IOM2983, RG-70099 и LY338196.

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

II. Виды терапии рака

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

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

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

Например, соединения, описанные в данном документе, могут быть объединены с одним или более ингибиторами следующих киназ для лечения рака и других заболеваний или расстройств, описанных в данном документе: Akt1, Akt2, Akt3, TGF-βR, PKA, PKG, PKC, CaM-киназа, фосфорилазакиназа, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGFαR, PDGFβR, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK и B-Raf. Неограничивающие примеры ингибиторов, которые можно комбинировать с соединениями по настоящему описанию для лечения рака и других заболеваний и расстройств, описанных в данном документе, включают в себя ингибитор FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 или FGFR4, например, INCB54828, INCB62079 и INCB63904), ингибитор JAK (JAK1 и/или JAK2, например, руксолитиниб, барицитиниб *или INCB39110),* ингибитор IDO (например, эпакадостат, NLG919 или BMS-986205), ингибитор LSD1 (например, INCB59872 и INCB60003), ингибитор TDO, ингибитор PI3K-

дельта (например, INCB50797 и INCB50465), ингибитор Pim, ингибитор CSF1R, тирозинкиназы TAM-рецептора (Tyro-3, Axl и Mer), ингибитор гистондеацетилазы (HDAC), такой как ингибитор HDAC8, ингибитор ангиогенеза, ингибитор рецептора интерлейкина, бром и ингибиторы экстраконцевых членов семейства (например, ингибиторы доменов брома или ингибиторы BET, такие как INCB54329 и INCB57643) и антагонист рецептора аденозина или их комбинации.

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

Один или более из следующих агентов могут быть использованы в сочетании с соединениями по настоящему описанию и представлены в качестве неограничивающего списка: цитостатический агент, цисплатин, доксорубицин, таксотер, таксол, этопозид, иринотекан, камптостар, топотекан, паклитаксел, доцетаксел, эпотилоны, тамоксифен, 5-фторурацил, метотрексат, темозоломид, циклофосфамид, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, IRESSA™(гефитиниб), TARCEVA™ (эрлотиниб), антитела к EGFR, интрон, ara-C, адриамицин, цитоксан, гемцитабин, урациловый иприт, хлорметин, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтиленмеламин, триэтилентиофосфорамин, бусульфан, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин, флоксуридин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабин фосфат, оксалиплатин, лейковирин, ELOXATIN™ (оксалиплатин), пентостатин, винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, митрамицин, дезоксикоформицин, митомицин-C, L-аспарагиназа, тенипозид 17a-этинилэстрадиол, диэтилстилбестрол, тестостерон, преднизон, флуоксиместерон, дромостанолон пропионат, тестолактон, мегестролацетат, метилпреднизолон, метилтестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлортрианизен, гидроксипрогестерон, амиглютетимид, эстрамустин, медроксипрогестерон ацетат, лейпролид, флутамид, торемифен, гозерелин, карбоплатин, гидроксимочевина, амсакрин, прокарбазин, митотан, митоксантрон, левамизол, навельбин, анастразол, летразол, капецитабин, релоксафин, дролоксафин, гексаметилмеламин, авастин, HERCEPTIN™ (трастузумаб), BEXXAR™ (тозитумомаб), VELCADE™ (бортезомиб), ZEVALIN™ (ибритумомаб тиуксетан), TRISENOX™ (триоксид мышьяка), XELODA™ (капецитабин), винорелбин, порфимер, ERBITUX™ (цетуксимаб), тиотепа, альтретамин, мелфалан, трастузумаб, лерозол, фульвестрант, экземестан, ифосфомид, ритуксимаб, C225 (цетуксимаб), кампат (алемтузумаб), клофарабин, кладрибин, афидиколон, ритуксан, сунитиниб, дасатиниб, тезацитабин, Sml1, флударабин, пентостатин, триапин, дидокс, тримидокс, амидокс, 3-AP и MDL-101,731.

Соединения по данному описанию могут дополнительно применяться в комбинации с другими способами лечения рака, например химиотерапией, лучевой

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

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

Примеры ингибиторов Bcr-Abl включают в себя иматиниб мезилат (GLEEVAC™), нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб и понатиниб и фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов Bcr-Abl включают в себя соединения и их фармацевтически приемлемые соли родов и видов, раскрытых в патенте США № 5521184, WO 04/005281 и заявка США № 60/578491.

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

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по данному описанию могут использоваться в комбинации с химиотерапевтическим средством при лечении рака и может улучшить ответ на лечение по сравнению с ответом на химиотерапевтический агент отдельно, без усиления его токсических эффектов. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по данному описанию могут использоваться в комбинации с химиотерапевтическим средством, предложенным в данном документе. Например, дополнительные фармацевтические агенты, используемые при лечении множественной миеломы, могут включать в себя, без ограничения, мелфалан, мелфалан плюс преднизон [MP], доксорубицин, дексаметазон и велкейд (бортезомиб). Другие дополнительные агенты, используемые при лечении множественной миеломы, включают в себя Bcr-Abl, Flt-3, RAF и ингибиторы киназы FAK. В некоторых вариантах осуществления изобретения агент представляет собой алкилирующий агент, ингибитор протеасомы, кортикостероид или иммуномодулирующий агент. Примеры алкилирующего агента включают в себя циклофосфамид (CY), мелфалан (MEL) и бендамустин. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб. В некоторых вариантах осуществления изобретения кортикостероид представляет собой дексаметазон (DEX). В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующий агент представляет собой леналидомид (LEN) или помалидомид (POM). Аддитивные или синергетические эффекты являются желательными результатами комбинации ингибитора PI3K по настоящему описанию с дополнительным агентом.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по данному

описанию могут применяться в комбинации с ингибитором JAK или PI3Kδ .

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

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

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

Соединения формулы (I) или любой из формул, представленных в настоящем документе, соединение, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в настоящем документе, или его соли можно комбинировать с другим иммуногенным агентом, таким как раковые клетки, очищенные опухолевые антигены (включая рекомбинантные белки, пептиды и молекулы углеводов), клетки, а также клетки, трансфицированные генами, кодирующими иммуностимулирующие цитокины. Неограничивающие примеры противоопухолевых вакцин, которые можно использовать, включают в себя пептиды антигенов меланомы, такие как пептиды gp100, антигенов MAGE, Trp-2, MARTI и/или тирозиназы, или опухолевые клетки, трансфицированные так, что экспрессируют цитокин 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 их соли могут применяться в сочетании со схемой вакцинации для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления изобретения опухолевые клетки трансфектированы так, что экспрессируют ГМКСФ. В некоторых вариантах осуществления изобретения опухолевые вакцины включают белки от вирусов, вовлеченных в рак человека, таких как вирусы папилломы человека (ВПЧ), вирусы гепатита (HBV и HCV) и вирус герпесной саркомы Капоши (KHSV). В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по данному изобретению можно использовать в комбинации с опухолеспецифическим антигеном, таким как белки теплового шока, выделенные из самой опухолевой ткани. В некоторых вариантах осуществления изобретения, соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединение, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или их соли могут быть объединены с иммунизацией дендритных клеток для активации мощных противоопухолевых ответов.

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

макроциклическими пептидами, которые активируют иммунный ответ хозяина.

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

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

Вирусы, вызывающие инфекции, которые можно лечить с помощью способов по данному описанию, включают в себя, но не ограничиваясь ими, папилломавирус человека, вирус гриппа, вирусы гепатита A, B, C или D, аденовирус, поксвирус, вирус простого герпеса, цитомегаловирус человека, вирус тяжелого острого респираторного синдрома, вирус Эбола, вирус кори, вирус герпеса (например, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II и CMV, вирус Эпштейна-Барр), флавивирусы, ECHO-вирус, риновирус, вирус Коксаки, коронавирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус эпидемического паротита, ротавирус, вирус кори, вирус краснухи, парвовирус, вирус коровьей оспы, вирус HTLV, вирус денге, вирус папилломы, вирус моллюсков, вирус полиомиелита, вирус бешенства, вирус JC и вирус арбовирусного энцефалита.

Патогенные бактерии, вызывающие инфекции, которые можно лечить с помощью способов по данному описанию, включают в себя, но не ограничиваясь ими, хламидию, риккетсиозные бактерии, микобактерии, стафилококки, стрептококки, пневмококки, менингококки и конококки, клебсиеллу, протеус, серратию, псевдомонады, легионеллу, дифтерию, сальмонеллу, бациллы, бактерии, вызывающие холеру, столбняк, ботулизм, сибирскую язву, чуму, лептоспироз и болезнь Лайма.

Патогенные грибы, вызывающие инфекции, которые можно лечить с помощью способов по данному описанию, включают в себя, но не ограничиваясь ими, Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis и т. д.), Cryptococcus neoformans, Aspergillus (fumigatus, niger и т. д.), род Mucorales (mucor, absidia, rhizophus), Sporothrix schenkii, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis и Histoplasma capsulatum. Патогенные паразиты, вызывающие инфекции, которые можно лечить с помощью способов по данному описанию, включают в себя, но не ограничиваясь ими, Entamoeba histolytica, Balantidium coli, Naegleriafowleri, виды Acanthamoeba, Giardia lambia, виды

Cryptosporidium, Pneumocystis carinii, Plasmodium vivax, Babesia microti, Trypanosoma brucei, Trypanosoma cruzi, Leishmania donovani, Toxoplasma gondi и Nippostrongylus brasiliensis.

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

Фармацевтические составы и лекарственные формы

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

Данное описание также включает в себя фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента соединение по данному описанию или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей (эксципиентов). В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция пригодна для местного применения. Для приготовления композиций по данному описанию 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 эксципиент служит разбавителем, он 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, суппозиториев, стерильных инъекционных растворов или стерильных упакованных порошков.

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

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции по данному описанию содержат от около 5 до около 50 мг активного ингредиента. Средний специалист в данной области техники поймет, что он включает композиции, содержащие

от около 5 до около 10, от около 10 до около 15, от около 15 до около 20, от около 20 до около 25, от около 25 до около 30, от около 30 до около 35, от около 35 до около 40, от около 40 до около 45 или от около 45 до около 50 мг активного ингредиента.

В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции по данному описанию содержат от около 50 до около 500 мг активного ингредиента. Средний специалист в данной области техники поймет, что он включает композиции, содержащие от около 50 до около 100, от около 100 до около 150, от около 150 до около 200, от около 200 до около 250, от около 250 до около 300, от около 350 до около 400 или от около 450 до около 500 мг активного ингредиента.

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

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

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

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

Таблетки или драже по данному описанию могут быть покрыты или модифицированы другим способом для получения лекарственной формы, обладающей преимуществом пролонгированного действия. Например, таблетка или драже может содержать внутренний компонент дозировки и внешний компонент дозировки, причем последний в форме оболочки для первого. Два компонента могут разделяться

энтеросолюбильным слоем, который препятствует разложению в желудке и позволяет внутреннему компоненту в неизменном виде попасть в двенадцатиперстную кишку или высвобождаться отсрочено. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий можно использовать различные материалы, подобные 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 данному описанию, для перорального введения или путем инъекции включают в себя водные растворы, пригодным образом ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, сезамовое масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также настои и подобные фармацевтические среды.

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

Составы для местного применения могут содержать один или большее количество традиционных носителей. В некоторых вариантах осуществления изобретения мази могут содержать воду и один или большее количество гидрофобных носителей, выбранных из, например, жидкого парафина, алкилового эфира полиоксиэтилена, пропиленгликоля, белого вазелина и тому подобного. Носители для композиций кремов могут быть на основе воды в сочетании с глицерином и одним или большим количеством других компонентов, например глицерилмоностеаратом, ПЭГ-глицерилмоностеаратом и цетилстеариловым спиртом. Гели можно приготовить, используя изопропиловый спирт и воду предпочтительно в сочетании с другими компонентами, например глицерином, гидроксиэтилцеллюлозой и тому подобным. В некоторых вариантах осуществления изобретения 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 данному описанию. Составы для местного применения могут быть упакованы в подходящие тюбики, например, вместимостью 100 г, которые необязательно могут содержать инструкцию по лечению выбранного симптома, например псориаза или другого

патологического состояния кожи.

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

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

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

Композиции по данному описанию могут дополнительно включать один или более дополнительных фармацевтических агентов, таких как химиотерапевтическое, стероидное, противовоспалительное соединение или иммунодепрессант, примеры

которых перечислены в данном документе.

Меченые соединения и методы анализа

Другой аспект данного описания относится к меченым соединениям по данному описанию (радиоактивно меченым, флуоресцентно меченным и т. д.), которые были бы полезны не только в методах получения изображения, но также в анализах, как in vitro , так и *in vivo, для обнаружения и количественного определения рецепторов A2A и/или A2B в* образцах ткани, включая ткань человека, и для установления ингибиторов A2A и/или A2B по ингибированию связывания меченого соединения. Замещение одного или более атомов соединений по настоящему описанию также может быть пригодно при создании дифференцированного ADME (адсорбция, распределение, метаболизм и выведение). Соответственно, настоящее описание включает в себя анализы аденозинового рецептора (например, A2A и/или A2B), которые содержат такие меченые или замещенные соединения.

Данное описание дополнительно включает в себя изотопно меченые соединения по данному описанию. «Изотопно-» или «радио-меченое» соединение представляет собой соединение по данному описанию, 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, ^{2}H (также обозначенный как D для дейтерия), ^{3}H (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 $-CD_3$, замещает $-CH_3$). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильные группы в любой из описанных 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 содержит по меньшей мере один атом дейтерия. Например, один или более атомов водорода в представленном в данном документе соединении могут быть заменены или замещены дейтерием (*например, один или более атомов водорода C_{1-6} алкильной группы могут быть заменены атомами дейтерия, например $-CD_3$, полученной при замещении $-CH_3$).* В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение содержит два или более атомов дейтерия. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение содержит 1-2, 1-3, 1-4, 1-5 или 1-6 атомов дейтерия. В некоторых вариантах осуществления все из атомов водорода в соединении могут быть заменены или замещены атомами дейтерия.

В некоторых вариантах осуществления изобретения 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов

водорода, присоединенных к атомам углерода любых алкильных, алкенильных, алкинильных, арильных, фенильных, циклоалкильных, гетероциклоалкильных или гетероарильных заместителей или -C_{1-6} алкиловых-, алкиленовых, алкениленовых и алкиниленовых связывающих групп, как описано в данном документе, каждый необязательно, заменен атомом дейтерия.

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

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

Радионуклид, который включен в настоящие радиоактивно меченые соединения, будет зависеть от конкретного применения этого радиоактивно меченого соединения. Например, для *in vitro* маркировки аденозинового рецептора и конкурентного анализа подходящими могут быть соединения, содержащие ^{3}H, ^{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 «радио-меченое» или «меченое» соединение представляет собой соединение, которое содержит по меньшей мере один радионуклид. В некоторых вариантах осуществления изобретения радионуклид выбран из группы, состоящей из ^{3}H, ^{14}C, ^{125}I, ^{35}S и ^{82}Br.

Настоящее описание может дополнительно включать синтетические способы введения радиоизотопов в соединения по данному описанию. Синтетические способы включения радиоизотопов в органические соединения хорошо известны в данной области техники, и средний специалист в данной области техники легко поймет способы, применимые для соединений по данному описанию.

Меченое соединение по данному описанию может применяться в скрининговом анализе для идентификации/оценки соединений. Например, для нового синтезированного или обнаруженного соединения (*т. е.* исследуемого соединения), которое мечено, можно оценить его способность связывать аденозиновый рецептор, наблюдая за изменением его концентрации при контакте с аденозиновым рецептором, по отклику от метки. Например,

для исследуемого соединения (меченого) можно оценить его способность уменьшать связывание другого соединения, которое, как известно, связывает аденозиновый рецептор (*т. е.* стандартное соединение). Соответственно, способность исследуемого соединения конкурировать со стандартным соединением за связывание с аденозиновым рецептором непосредственно коррелирует с его связывающей способностью. И наоборот, в некоторых других скрининговых исследованиях мечено стандартное соединение, а исследуемое соединение не мечено. Соответственно, за концентрацией меченого стандартного соединения наблюдают для того, чтобы оценить конкурирование между стандартным соединением и исследуемым соединением и таким образом определить относительную связывающую способность исследуемого соединения.

Наборы

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

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

ПРИМЕРЫ

Подготовительные ЖХ-МС очистки некоторых из полученных соединений проводили в системах масс-направленного фракционирования Waters. Основное оборудование, протоколы и управляющее программное обеспечение для эксплуатации этих систем подробно описаны в литературе (см., *например,* “Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS”, K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (2002); “Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification”, K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi.*

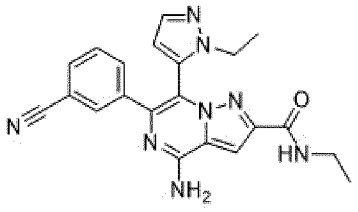
Chem., 5, 670 (2003); и "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (2004)). Выделенные соединения обычно подвергали аналитической жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХ-МС) для анализа чистоты в следующих условиях: прибор; Agilent 1100 серия, ЖХ/МСД, колонка: Waters Sunfire™ C_{18} 5 мкм, 2,1×50 мм, буферы: подвижная фазы А: 0,025% ТФУ в воде и подвижная фазы В: ацетонитрил; градиент от 2% до 80% В в течение 3 минут при скорости потока 2,0 мл/минута.

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

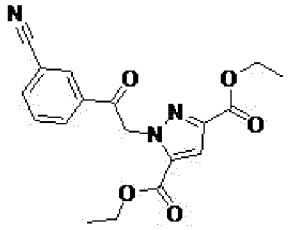
условия очистки при pH=2 : колонка Waters Sunfire™ C_{18} 5 мкм, 30×100 мм или Waters XBridge™ C_{18} 5 мкм, 30×100 мм, элюируя подвижной фазой А: 0,1% ТФУ (трифторуксусная кислота) в воде и подвижной фазой В: ацетонитрил; скорость потока составляла 60 мл/минута, разделяющий градиент был оптимизирован для каждого соединения, используя типоспецифический протокол оптимизации метода, как описано в литературе. (см., *например* "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)).

условия очистки при pH=10 : Waters XBridge™ C_{18} 5 мкм, 30×100 мм колонка, элюируя подвижной фазой А: 0,1% NH_4OH в воде и подвижной фазой В: ацетонитрил; скорость потока составляла 60 мл/минута, разделяющий градиент был оптимизирован для каждого соединения, используя типоспецифический протокол оптимизации метода, как описано в литературе (см., *например* "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)).

Пример 1. 4-Амино-6-(3-цианофенил)-*N*-этил-7-(1-этил-1*H*-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-2-карбоксамид

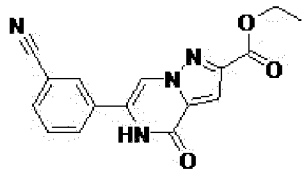


Стадия 1: Диэтил-1-(2-(3-цианофенил)-2-оксоэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксилат



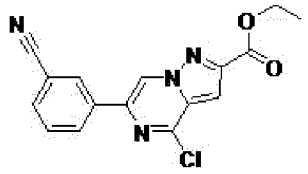
К раствору диэтил-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксилата (12,9 г, 60,8 ммоль), 3-(2-бромацетил)бензонитрила (13,62 г, 60,8 ммоль) в ацетоне (253 мл) прибавляли карбонат калия (9,24 г, 66,9 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре (комн. темп.) в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в воде и дихлорметане (ДХМ). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (21,6 г, 100%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{18}H_{18}N_3O_5$ $(M+H)^+$: m/z=356,1; найденный 356,1.

Стадия 2: Этил-6-(3-цианофенил)-4-оксо-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоксилат



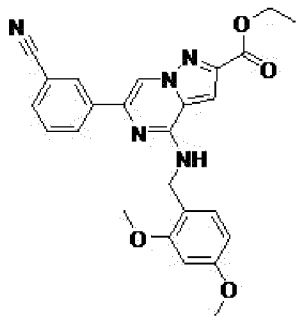
Диэтил-1-(2-(3-цианофенил)-2-оксоэтил)-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксилат (21,6 г, 60,8 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (260 мл) и прибавляли ацетат аммония (46,9 г, 608 ммоль). Смесь перемешивали при 110°С в течение 36 часов. После охлаждения до комн. темп. смесь разбавляли водой, осадок собирали путем фильтрации, промывали водой и сушили с получением продукта. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{16}H_{13}N_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z=309,1; найденный 309,1.

Стадия 3: Этил-4-хлор-6-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоксилат



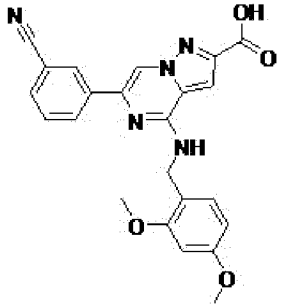
Смесь этил-6-(3-цианофенил)-4-оксо-4,5-дигидропиразоло[1,5-*а*]пиразин-2-карбоксилата (15,8 г, 51,2 ммоль) и $POCl_3$ (96 мл, 1025 ммоль) нагревали при 110°С в течение 4 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь медленно прибавляли в колбу, содержащую лед и гидрокарбонат натрия. Полученный осадок собирали, промывали водой и сушили с получением продукта (15,8 г, 94%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{16}H_{12}ClN_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z=327,1; найденный 327,1.

Стадия 4. Этил-6-(3-цианофенил)-4-((2,4-диметоксибензил)амино)пиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоксилат



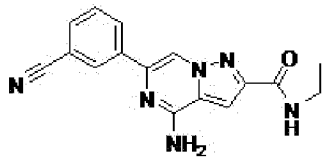
В микроволновый сосуд загружали этил-4-хлор-6-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-карбоксилат (1,22 г, 3,73 ммоль), (2,4-диметоксифенил)метанамин (0,749 г, 4,48 ммоль), N, N-диизопропилэтиламин (DIEA, 1,304 мл, 7,47 ммоль) и бутан-1-ол (13,0 мл). Смесь нагревали при 180°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Смесь разбавляли водой, и полученный осадок собирали путем фильтрации, промывали водой и сушили с получением продукта (1,5 г, 88%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{25}H_{24}N_5O_4$ $(M+H)^+$: m/z=458,2; найденный 458,2.

Стадия 5: 6-(3-Цианофенил)-4-((2,4-диметоксибензил)амино)пиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоновая кислота



Смесь этил-6-(3-цианофенил)-4-((2,4-диметоксибензил)амино)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-карбоксилата (1,35 г, 2,95 ммоль), гидроксида натрия (5,90 мл, 5,90 ммоль) и ацетонитрила (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, Реакционную смесь разбавляли 1 N HCl (6 мл). Осадок собирали путем фильтрации, промывали водой и сушили с получением продукта (1,0 г, 79%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{23}H_{20}N_5O_4$ $(M+H)^+$: m/z=430,1; найденный 430,1.

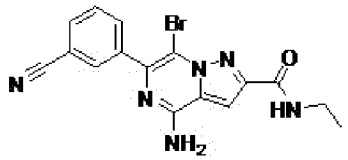
Стадия 6. 4-Амино-6-(3-цианофенил)-N-этилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоксамид



В сосуд прибавляли 6-(3-цианофенил)-4-((2,4-диметоксибензил)амино)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-карбоновую кислоту (0,5 г, 1,164 ммоль), PyBOP (0,727 г, 1,397 ммоль) и диметилформамид (ДМФА, 1,0 мл) с последующим прибавлением 2,0 М этанамина в тетрагидрофуране (ТГФ, 1,164 мл, 2,329 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (1,017 мл, 5,82 ммоль). После перемешивания при

комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь разводили водой и ДХМ. Органический слой сушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт обрабатывали трифтоуксусной кислотой (ТФУ, 0,5 мл) и нагревали при 90°С в течение 30 мин. После удаления растворителя образовавшийся осадок промывали водой и этилацетатом с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (0,32 г, 90%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{16}H_{15}N_6O$ $(M+H)^+$: m/z=307,1; найденный 307,1.

Стадия 7. 4-Амино-7-бром-6-(3-цианофенил)-N-этилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоксамид

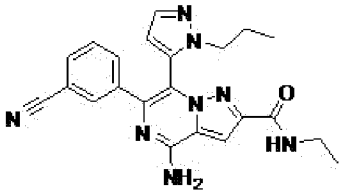


К раствору 4-амино-6-(3-цианофенил)-*N*-этилпиразоло[1,5-*а*]пиразин-2-карбоксамида (747 мг, 2,439 ммоль) в ДХМ (5 мл) и ДМФА (1,250 мл) прибавляли N-бромсукцинимид (NBS, 421 мг, 2,365 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и водой. Органический слой сушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали. Осадок собирали и промывали этилацетатом с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (0,75 г, 80%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{16}H_{14}BrN_6O$ $(M+H)^+$: m/z=385,0, 387,0; найденный 385,0, 387,0.

Стадия 8. 4-Амино-6-(3-цианофенил)-N-этил-7-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоксамид

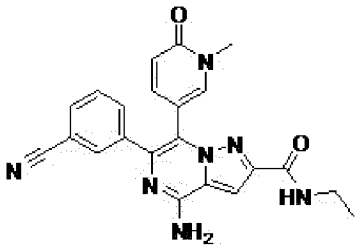
Смесь 4-амино-7-бром-6-(3-цианофенил)-*N*-этилпиразоло[1,5-*а*]пиразин-2-карбоксамида (14 мг, 0,036 ммоль), 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразола (9,69 мг, 0,044 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропипбифенил-2-ил)фосфин - (2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (2,86 мг, 3,63 мкмоль) и гидрата трикалия фосфата (18,41 мг, 0,080 ммоль) в 1,4-диоксане (0,6 мл)/воде (0,200 мл) перемешивали при 80°С в течение 1 ч. Остаток растворяли в метаноле и 1 N HCl и очищали преп-ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{21}H_{21}N_8O$ $(M+H)^+$: m/z=401,2; найденный 401,2. ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,07 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 7,80-7,73 (м, 3H), 7,73-7,70 (м, 1H), 7,56-7,46 (м, 4H), 6,32 (д, *J*=1,8 Гц, 1H), 3,87 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,27 (м, 2H), 1,16 (т, *J*=7,2 Гц, 3H), 1,08 (т, *J*=7,1 Гц, 3H).

Пример 2. 4-Амино-6-(3-цианофенил)-*N*-этил-7-(1-пропил-1*H*-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-*а*]пиразин-2-карбоксамид



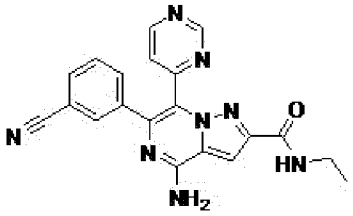
Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 1, 1-пропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразолом заменяя 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол на Стадии 8. Реакционную смесь очищали преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{22}H_{23}N_8O$ $(M+H)^+$: m/z=415,2; найденный 415,2.

Пример 3. 4-Амино-6-(3-цианофенил)-*N*-этил-7-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-карбоксамид



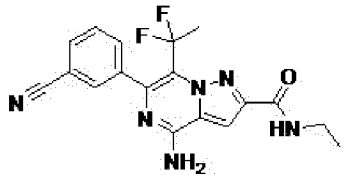
Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 1, 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1*H*)-оном заменяя 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол на Стадии 8. Реакционную смесь очищали преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{22}H_{20}N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=414,2; найденный 414,2.

Пример 4. 4-Амино-6-(3-цианофенил)-*N*-этил-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-карбоксамид



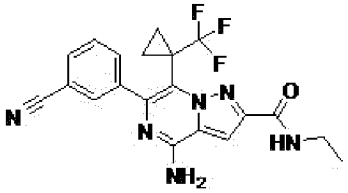
Смесь 4-амино-7-бром-6-(3-цианофенил)-*N*-этилпиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-карбоксамида (Пример 1, Стадия 7; 10 мг, 0,026 ммоль), 4-(трибутилстаннил)пиримидина (14,4 мг, 0,039 ммоль) и хлорида меди(I) (3,1 мг, 0,031 ммоль), хлорида лития (1,3 мг, 0,031 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (3,0 мг, 2,60 мкмоль) в ТГФ (1,0 мл) сперва продували N_2, а затем нагревали и перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь очищали преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ (4,2 мг, 42%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{20}H_{17}N_8O$ $(M+H)^+$: m/z=385,1; найденный 385,1.

Пример 5. 4-Амино-6-(3-цианофенил)-7-(1,1-дифторэтил)-*N*-этилпиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-карбоксамид



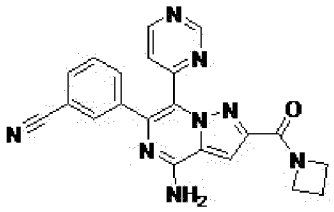
В сосуд прибавляли 4-амино-6-(3-цианофенил)-*N*-этилпиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-карбоксамид (Пример 1, Стадия 6; 20,0 мг, 0,065 ммоль), 1,1-дифторэтан-1-сульфинат натрия (59,6 мг, 0,392 ммоль), диэтилкарбонат (2,0 мл), воду (1,3 мл) и *трет-бутил* гидропероксид (0,090 мл, 0,653 ммоль). Полученную смесь нагревали при 90°С в течение 3 ч. Реакционную смесь очищали преп-ЖХМС (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ (5,6 мг, 23%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{18}H_{17}F_2N_6O$ $(M+H)^+$: m/z=371,1; найденный 371,1.

Пример 6. 4-Амино-6-(3-цианофенил)-*N*-этил-7-(1-(трифторметил)циклопропил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-карбоксамид

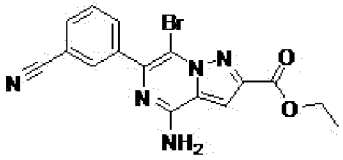


Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 5, 1-(трифторметил)циклопропан-1-сульфинатом натрия заменяя 1,1-дифторэтан-1-сульфинат натрия. Реакционную смесь очищали преп-ЖХМС (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{20}H_{18}F_3N_6O$ $(M+H)^+$: m/z=415,1; найденный 415,1.

Пример 7. 3-(4-Амино-2-(азетидин-1-карбонил)-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил



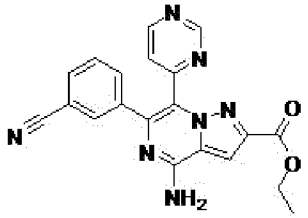
Стадия 1. Этил-4-амино-7-бром-6-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиразин-2-карбоксилат



Раствор этил-6-(3-цианофенил)-4-((2,4-диметоксибензил)амино)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-карбоксилата (Пример 1, Стадия 4; 8,35 г, 18,26 ммоль) обрабатывали ТФУ (20 мл) и нагревали при 90°С в течение 30 мин. После удаления растворителя образовавшийся осадок промывали водой и этилацетатом. Неочищенный продукт растворяли в ДХМ (73,0 мл) и ДМФА (18,26 мл), к данному раствору прибавляли NBS (3,15 г, 17,71 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и водой. Осадок собирали фильтрацией и промывали водой с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (5,6 г, 79%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{16}H_{13}BrN_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z=386,0; найденный

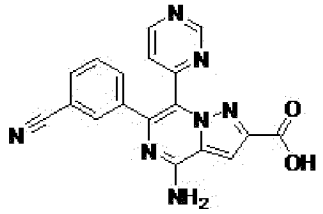
386,0.

Стадия 2. Этил-4-амино-6-(3-цианофенил)-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоксилат



Смесь этил-4-амино-7-бром-6-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-*а*]пиразин-2-карбоксилата (904 мг, 2,341 ммоль), 4-(трибутилстаннил)пиримидина (1,3 г, 3,51 ммоль), хлорида меди(I) (278 мг, 2,81 ммоль), хлорида лития (119 мг, 2,81 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (270 мг, 0,234 ммоль) в ТГФ (15 мл) сперва продували N_2, а затем нагревали и перемешивали при 90°С в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта (0,34 г, 38%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{20}H_{16}N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=386,1; найденный 386,2.

Стадия 3. 4-Амино-6-(3-цианофенил)-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоновая кислота



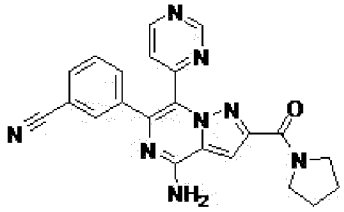
Смесь этил-4-амино-6-(3-цианофенил)-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-*а*]пиразин-2-карбоксилата (340 мг, 0,882 ммоль), 1,0 М гидроксида натрия (4,41 мл, 4,41 ммоль), ацетонитрила (10 мл) и ТГФ (5,00 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь погасили 1 N HCl до pH 4. После удаления большей части органического растворителя осадок собирали путем фильтрации, промывали водой и сушили в вакууме с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (295 мг, 94%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{18}H_{12}N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=358,1; найденный 358,1.

Стадия 4. 3-(4-Амино-2-(азетидин-1-карбонил)-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил

К раствору 4-амино-6-(3-цианофенил)-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-*а*]пиразин-2-карбоновой кислоты (8,0 мг, 0,022 ммоль) и HATU (8,51 мг, 0,022 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (1,0 мл) прибавляли азетидин (3,02 мкл, 0,045 ммоль) и DIEA (7,82 мкл, 0,045 ммоль). После перемешивания при комн. темп. в течение 2 ч, Реакционную смесь очищали преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого

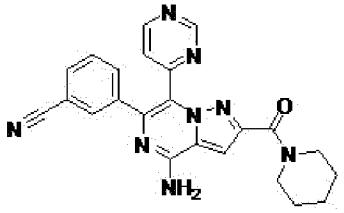
продукта в виде соли ТФУ (2,5 мг, 28%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{21}H_{17}N_8O$ $(M+H)^+$: m/z=397,1; найденный 397,1. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9,11 (м, 1H), 8,94 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,96-7,90 (м, 2H), 7,79-7,73 (м, 3H), 7,55 (м, 2H), 7,47 (т, *J*=7,7 Гц, 1H), 4,29 (т, *J*=7,7 Гц, 2H), 4,03 (т, *J*=7,7 Гц, 2H), 2,24 (м, 2H).

Пример 8. 3-(4-Амино-7-(пиримидин-4-ил)-2-(пирролидин-1-карбонил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил



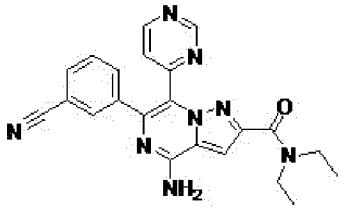
Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 7, пирролидином заменяя азетидин на Стадии 4. Реакционную смесь очищали преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{22}H_{19}N_8O$ $(M+H)^+$: m/z=411,2; найденный 411,2.

Пример 9. 3-(4-Амино-2-(пиперидин-1-карбонил)-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил



Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 7, пиперидином заменяя азетидин на Стадии 4. Реакционную смесь очищали преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{23}H_{21}N_8O$ $(M+H)^+$: m/z=425,2; найденный 425,3.

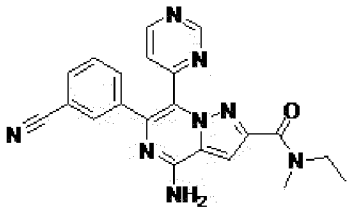
Пример 10. 4-Амино-6-(3-цианофенил)-*N*, *N*-диэтил-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 7, диэтиламином заменяя азетидин на Стадии 4. Реакционную смесь очищали преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{22}H_{21}N_8O$ $(M+H)^+$: m/z=413,2; найденный 413,2. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9,16 (д, *J*=1,3 Гц, 1H), 8,93 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 8,02-7,95 (м, 2H), 7,87 (м, 1H), 7,83-7,75 (м, 2H), 7,58-7,38 (м, 3H), 3,50 (q,

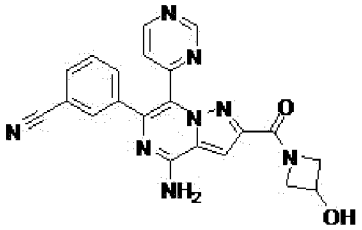
J=6,8 Гц, 2H), 3,41 (q, *J*=7,0 Гц, 2H), 1,12 (т, *J*=7,0 Гц, 3H), 1,00 (т, *J*=6,9 Гц, 3H).

Пример 11. 4-Амино-6-(3-цианофенил)-*N*-этил-*N*-метил-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-карбоксамид



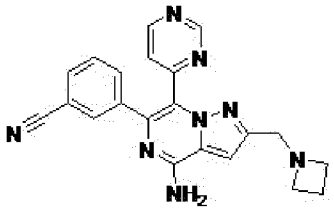
Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 7, *N*-метилэтанамином заменяя азетидин на Стадии 4. Реакционную смесь очищали преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{21}H_{19}N_8O$ $(M+H)^+$: m/z=399,2; найденный 399,2.

Пример 12. 3-(4-Амино-2-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил

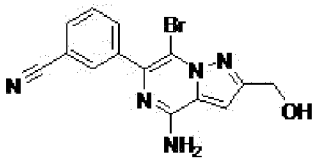


Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 7, азетидин-3-олом заменяя азетидин на Стадии 4. Реакционную смесь очищали преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{21}H_{17}N_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z=413,1; найденный 413,1.

Пример 13. 3-(4-Амино-2-(азетидин-1-илметил)-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил



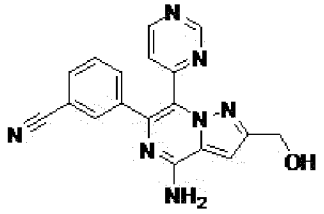
Стадия 1. 3-(4-Амино-7-бром-2-(гидроксиметил)пиразоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



К раствору этил-4-амино-7-бром-6-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-карбоксилата (Пример 7, Стадия 1; 0,547 г, 1,416 ммоль) в CH_2Cl_2 (7,08 мл) и ТГФ (7,08 мл) прибавляли 1,0 M DIBAL-H в ТГФ (4,25 мл, 4,25 ммоль) при 0 °C. Полученную смесь

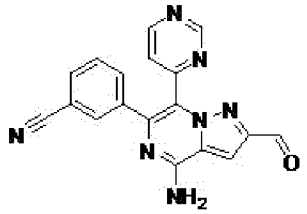
нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и 1 N раствором NaOH. Органический слой отделяли и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без очистки. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{14}H_{11}BrN_5O$ $(M+H)^+$: m/z=344,0; найденный 344,0.

Стадия 2. 3-(4-Амино-2-(гидроксиметил)-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил



Смесь 3-(4-амино-7-бром-2-(гидроксиметил)пиразоло[1,5-*а*]пиразин-6-ил)бензонитрила (487 мг, 1,415 ммоль), 4-(трибутилстаннил)пиримидина (575 мг, 1,556 ммоль), хлорида меди(I) (168 мг, 1,698 ммоль), хлорида лития (72,0 мг, 1,698 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (164 мг, 0,141 ммоль) в ТГФ (12 мл) сперва продували N_2, а затем нагревали и перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой, один раз водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта (0,16 г, 34% за 2 стадии). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{18}H_{14}N_7O$ $(M+H)^+$: m/z=344,1; найденный 344,1.

Стадия 3. 3-(4-Амино-2-формил-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил



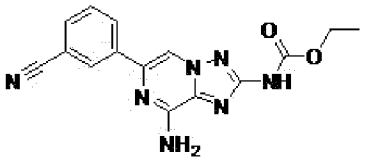
Смесь 3-(4-амино-2-(гидроксиметил)-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-*а*]пиразин-6-ил)бензонитрила (160 мг, 0,466 ммоль), периодинана Десса-Мартина (237 мг, 0,559 ммоль) и CH_2Cl_2 (4660 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и насыщенным раствором $NaHCO_3$. После перемешивания через 30 мин органический слой разделяли и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без очистки. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{18}H_{12}N_7O$ $(M+H)^+$: m/z=342,1; найденный 342,1.

Стадия 4. 3-(4-Амино-2-(азетидин-1-илметил)-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил

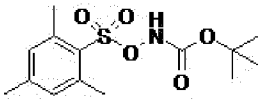
К смеси 3-(4-амино-2-формил-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-*а*]пиразин-6-

ил)бензонитрила (10 мг, 0,029 ммоль) и азетидина (3,35 мг, 0,059 ммоль) в ДХМ (1 мл) прибавляли триацетоксиборогидрид натрия (12,4 мг, 0,059 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2,5 ч, растворитель удаляли *в вакууме*. Полученный остаток растворяли в метаноле и 1 N HCl (1 N) и очищали преп-ЖХМС (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{21}H_{19}N_8$ $(M+H)^+$: m/z=383,2; найденный 383,2.

Пример 14. Этил-(8-амино-6-(3-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)карбамат

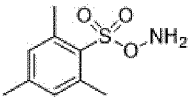


Стадия 1. трет-Бутил-((мезитилсульфонил)окси)карбамат



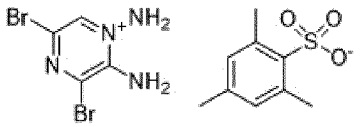
К раствору 2,4,6-триметилбензолсульфонилхлорида (9,10 г, 41,6 ммоль) и *трет-бутил N*-гидроксикарбамата (5,54 г, 41,6 ммоль) в метил *трет-бутил* овом эфире (MTBE, 90 мл) прибавляли триэтиламин (TEA, 6,09 мл, 43,7 ммоль) по каплям при перемешивании при 0 °C. Полученную суспензию перемешивали при 0°C в течение дополнительных 30 мин, а затем нагревали до температуры окружающей среды. Реакционную смесь затем разбавляли водой (90 мл) и доводили до pH 4 с помощью 1 N HCl. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{14}H_{22}NO_5S$ $(M+H)^+$: m/z=316,1; найденный 316,1.

Стадия 2. О-(Мезитилсульфонил)гидроксиламин



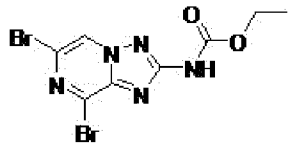
К ТФУ (37,7 мл, 490 ммоль) при 0°C медленно прибавляли *трет-бутил* ((мезитилсульфонил)окси)карбамат (12,56 г, 39,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч, а затем погасили с последовательным прибавлением колотого льда и воды. Полученную белую суспензию интенсивно перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 мин. Не позволяя осадку на фильтре высохнуть, твердые частицы собирали путем тщательной вакуумной фильтрации с последующей промывкой водой до тех пор, пока pH фильтрата не достигал 6. Влажный фильтрат собирали в ДХМ, и полученный двухфазный раствор отделяли. Слой ДХМ сушили над $MgSO_4$ в течение 30 мин, затем фильтровали и промывали ДХМ, чтобы получить соединение в виде раствора. ЖХ-МС рассчитанный для $C_9H_{14}NO_3S$ $(M+H)^+$: m/z=216,1; найденный 216,1.

Стадия 3. 1,2-Диамино-3,5-дибромпиразин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат



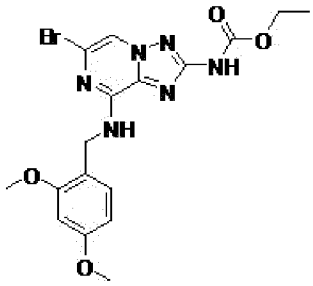
К раствору О-(мезитилсульфонил)гидроксиламина (2,468 г, 11,47 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) прибавляли 3,5-дибромпиразин-2-амин (2,90 г, 11,47 ммоль), и полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Осадок собирали фильтрации и сушили под вакуумом. ЖХ-МС рассчитанный для $C_4H_5Br_2N_4$ $(M)^+$: m/z=266,9; найденный 266,9.

Стадия 4. Этил-(6,8-дибром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-2-ил)карбамат



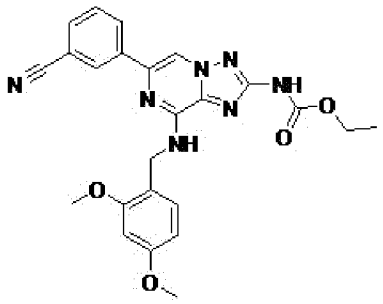
К суспензии 1,2-диамино-3,5-дибромпиразин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфоната (190 мг, 0,406 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) и *N, N*-диметилформамиде (1 мл) прибавляли *О*-этилкарбонизотиоцианатидат (52,7 мкл, 0,446 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуры в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и водой. Органический слой отделили и сушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта (10 мг, 8%) ЖХ-МС рассчитанный для $C_8H_8Br_2N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z=365,9; найденный 365,8.

Стадия 5. Этил-(6-бром-8-((2,4-диметоксибензил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-2-ил)карбамат



К смеси этил-(6,8-дибром-[1,2,4]триазоло[1,5-*а*]пиразин-2-ил)карбамата (10 мг, 0,027 ммоль) и (2,4-диметоксифенил)метанамина (4,58 мг, 0,027 ммоль) в ДХМ (1 мл) прибавляли DIEA (9,57 мкл, 0,055 ммоль). После перемешивания при 40°С в течение 2,5 ч, растворитель удаляли *в вакууме*. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта (6,0 мг, 49%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{17}H_{20}BrN_6O_4$ $(M+H)^+$: m/z=451,1, 453,1; найденный 451,1, 453,1.

Стадия 6. Этил-(6-(3-цианофенил)-8-((2,4-диметоксибензил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-2-ил)карбамат

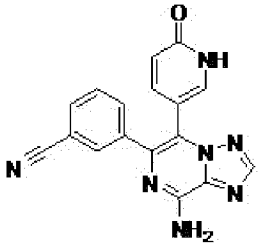


Смесь этил-(6-бром-8-((2,4-диметоксибензил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)карбамата (6,0 мг, 0,013 ммоль), (3-цианофенил)бороновой кислоты (1,954 мг, 0,013 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропипбифенил-2-ил)фосфин - (2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (1,046 мг, 1,330 мкмоль) и гидрата трикалия фосфата (6,74 мг, 0,029 ммоль) в 1,4-диоксане (0,6 мл)/воде (0,200 мл) перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Полученный остаток растворяли в метаноле и 1 N HCl и очищали преп-ЖХМС (pH 2) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (4,2 мг, 66%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{24}H_{24}N_7O_4$ $(M+H)^+$: m/z=474,2; найденный 474,2.

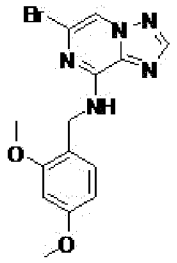
Стадия 7. Этил-(8-амино-6-(3-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-ил)карбамат

Смесь этил-(6-(3-цианофенил)-8-((2,4-диметоксибензил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)карбамата (6,3 мг, 0,013 ммоль) и трифторуксусной кислоты (0,3 мл) перемешивали при 90°C в течение 30 мин. Летучие вещества удаляли и полученный остаток разбавляли метанолом и очищали преп-ЖХМС (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ (0,3 мг, 7%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{15}H_{14}N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=324,1; найденный 324,1.

Пример 15. 3-(8-Амино-5-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



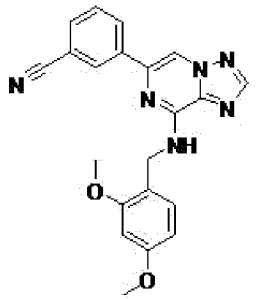
Стадия 1. 6-Бром-N-(2,4-диметоксибензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-8-амин



В сосуд загружали 6,8-дибром-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразина (720 мг, 2,59 ммоль), (2,4-диметоксифенил)метанамина (433 мг, 2,59 ммоль), DIEA (679 мкл, 3,89 ммоль), 2-пропанол (6 мл) и *N, N*-диметилформамид (6 мл). Смесь нагревали при 90°C в течение 2 ч,

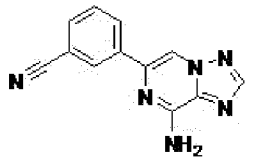
а затем разбавляли водой. Полученный осадок собирали фильтрацией (0,94 г, 100%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{14}H_{15}BrN_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z=364,0, 366,0; найденный 364,0, 366,0

Стадия 2. 3-(8-((2,4-Диметоксибензил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил



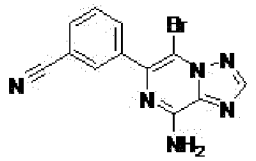
Смесь 6-бром-*N*-(2,4-диметоксибензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*а*]пиразин-8-амина (0,94 г, 2,58 ммоль), (3-цианофенил)бороновой кислоты (0,417 г, 2,84 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропипбифенил-2-ил)фосфин - (2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (0,203 г, 0,258 ммоль) и гидрата трикалия фосфата (1,486 г, 6,45 ммоль) в 1,4-диоксане (9,68 мл)/воде (3,23 мл) перемешивали при 70°С в течение 1 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь разбавляли водой. Полученный осадок собирали путем фильтрации (0,7 г, 70%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{21}H_{19}N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=387,1; найденный 387,1.

Стадия 3. 3-(8-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил



Смесь 3-(8-((2,4-диметоксибензил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-*а*]пиразин-6-ил)бензонитрила (0,70 г, 1,812 ммоль) и трифторуксусной кислоты (4,19 мл, 54,3 ммоль) нагревали при 90°С в течение 30 мин. Летучие вещества удаляли *в вакууме*. Полученный осадок промывали водой и этилацетатом и сушили в вакууме (0,35 г, 82%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{12}H_9N_6$ $(M+H)^+$: m/z=237,1; найденный 237,1.

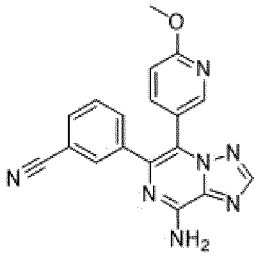
Стадия 4. 3-(8-Амино-5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил



К раствору 3-(8-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-*а*]пиразин-6-ил)бензонитрила (129 мг, 0,546 ммоль) в ДХМ (5 мл) и ДМФА (1,250 мл) прибавляли NBS (94 мг, 0,530 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и водой. Осадок собирали путем фильтрации и промывали водой и этилацетатом (135 мг, 78%) ЖХ-МС рассчитанный для $C_{12}H_8BrN_6$ $(M+H)^+$: m/z=315,0, 317,0; найденный 315,0, 317,0.

Стадия 5. 3-(8-Амино-5-(6-метоксипиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-

ил)бензонитрил

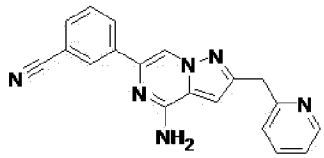


Смесь 3-(8-амино-5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила (20 мг, 0,063 ммоль), (6-метоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты (9,71 мг, 0,063 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропипбифенил-2-ил)фосфин - (2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (5,0 мг, 6,35 мкмоль) и гидрата трикалия фосфата (32,2 мг, 0,140 ммоль) в 1,4-диоксане (0,6 мл)/воде (0,200 мл) перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Остаток растворяли в метаноле и 1 N HCl и очищали преп-ЖХМС (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (12 мг, 55%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{18}H_{14}N_7O$ $(M+H)^+$: m/z=344,1; найденный 344,1.

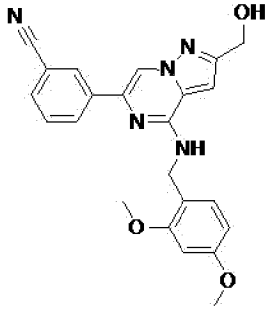
Стадия 6. 3-(8-Амино-5-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил

Смесь 3-(8-амино-5-(6-метоксипиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила (10 мг, 0,029 ммоль), иодида калия (14,50 мг, 0,087 ммоль) и уксусной кислоты (1,0 мл) нагревали при 90°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли метанолом и очищали преп-ЖХМС (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ (3,5 мг, 37%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{17}H_{12}N_7O$ $(M+H)^+$: m/z=330,1; найденный 330,1.

Пример 16. 3-(4-Амино-2-(пиридин-2-илметил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил



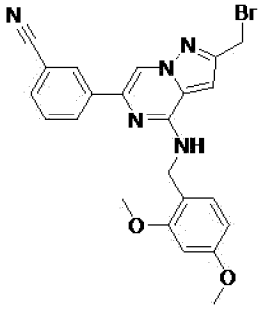
Стадия 1: 3-(4-(2,4-Диметоксибензиламино)-2-(гидроксиметил)пиразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил



К раствору этил-6-(3-цианофенил)-4-((2,4-диметоксибензил)амино)пиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоксилата (Пример 1, Стадия 4; 4,00 г, 8,74 ммоль) в ТГФ (200 мл)

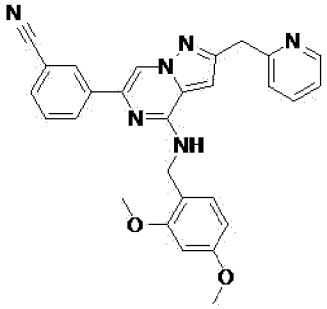
прибавляли диизобутилалюминийгидрид (1,0 М раствор в толуоле, 35,0 мл, 35,0 ммоль) при -78 °С. Реакционную смесь нагревали до комн. темп. в течение перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин. Реакционную смесь погасили прибавлением 300 мл насыщенного водного раствора сегнетовой соли. Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, которую затем концентрировали, а остаток экстрагировали ДХМ. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (2,1 г, 58%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{23}H_{22}N_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z=416,1; найденный 416,2.

Стадия 2: 3-(2-(Бромметил)-4-(2,4-диметоксибензиламино)пиразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил



3-(4-(2,4-Диметоксибензиламино)-2-(гидроксиметил)пиразоло[1,5-*а*]пиразин-6-ил)бензонитрил (3,0 г, 7,22 ммоль) растворяли в ДХМ (200 мл) и прибавляли PBr_3 (1,4 мл, 14,44 ммоль). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 5 ч. После завершения реакцию погасили прибавлением насыщ. $NaHCO_3$, смесь затем экстрагировали ДХМ. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (2,4 г, 69%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{23}H_{21}BrN_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z=478,1; найденный 478,1.

Стадия 3: 3-(4-(2,4-Диметоксибензиламино)-2-(пиридин-2-илметил)пиразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил



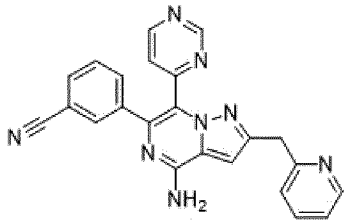
Смесь 3-(2-(бромметил)-4-(2,4-диметоксибензиламино)пиразоло[1,5-*а*]пиразин-6-ил)бензонитрила (700 мг, 1,46 ммоль), CuI (55,7 мг, 0,293 ммоль), CsF (445 мг, 2,93 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (169 мг, 0,146 ммоль) и 2-(трибутилстаннил)пиридина (646 мг, 1,756 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) нагревали при 140°С в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь разбавляли водой и

экстрагировали с использованием ДХМ. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (428 мг, 62%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{28}H_{25}N_6O_2$ (M+H)+: m/z=477,2; найденный 477,2.

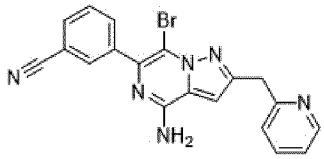
Стадия 4. 3-(4-Амино-2-(пиридин-2-илметил)пиразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил

В реакционный сосуд загружали 3-(4-(2,4-диметоксибензиламино)-2-(пиридин-2-илметил)пиразоло[1,5-*а*]пиразин-6-ил)бензонитрил (428 мг, 0,9 ммоль) и ТФУ (1 мл). Смесь нагревали при 70°С в течение 20 мин. Смесь разбавляли водой и погасили насыщ. $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали ДХМ. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (260 мг, 89%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{19}H_{15}N_6$ $(M+H)^+$: m/z=327,1; найденный 327,2.

Пример 17. 3-(4-Амино-2-(пиридин-2-илметил)-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-*а*]пиразин-6-ил)бензонитрил



Стадия 1: 3-(4-Амино-7-бром-2-(пиридин-2-илметил)пиразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил



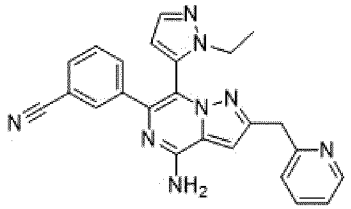
К раствору 3-(4-амино-2-(пиридин-2-илметил)пиразоло[1,5-*а*]пиразин-6-ил)бензонитрила (Пример 16, Стадия 4; 260 мг, 0,8 ммоль) в ДМФА (2 мл) по каплям прибавляли раствор *N*-бромсукцинимида (122 мг, 0,68 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 0°С в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли водой. Смесь экстрагировали ДХМ. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта в виде светло-желтого масла (202 мг, 62%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{19}H_{14}BrN_6$ $(M+H)^+$: m/z=405,0; найденный 405,1.

Стадия 2. 3-(4-Амино-2-(пиридин-2-илметил)-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил

Смесь 3-(4-амино-7-бром-2-(пиридин-2-илметил)пиразоло[1,5-*а*]пиразин-6-ил)бензонитрила (15 мг, 0,037 ммоль), CuI (1,4 мг, 0,007 ммоль), CsF (11 мг, 0,074 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (4,2 мг, 0,004 ммоль) и 4-

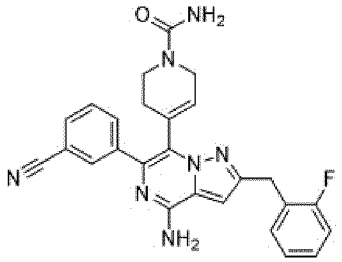
(трибутилстаннил)пиримидина (16,4 мг, 0,044 ммоль) в 1,4-диоксане нагревали при 140°C в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и полученный остаток растворяли в метаноле, прибавляли несколько капель ТФУ, и очищали преп-ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ . ЖХ-МС рассчитанный для $C_{23}H_{17}N_8$ $(M+H)^+$: m/z=405,2 найденный 405,2.

Пример 18. 3-(4-Амино-7-(1-этил-1*H*-пиразол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил

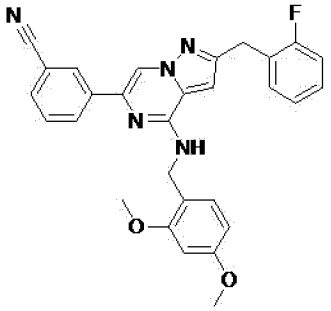


Смесь 3-(4-амино-7-бром-2-(пиридин-2-илметил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила (Пример 17, Стадия 1; 15 мг, 0,037 ммоль), 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразола (9,69 мг, 0,044 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропипбифенил-2-ил)фосфин - (2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (2,86 мг, 3,63 мкмоль) и Cs_2CO_3 (23,2 мг, 0,071 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл)/воде (0,200 мл) перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и полученный остаток растворяли в метаноле и очищали преп-ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ . ЖХ-МС рассчитанный для $C_{24}H_{21}N_8$ $(M+H)^+$: m/z=421,2; найденный 421,2.

Пример 19. 4-(4-Амино-6-(3-цианофенил)-2-(2-фторбензил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-7-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксамид



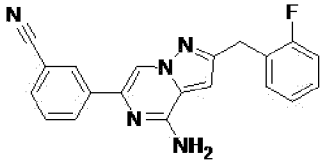
Стадия 1. 3-(4-(2,4-Диметоксибензиламино)-2-(2-фторбензил)пиразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил



Смесь 3-(2-(бромметил)-4-(2,4-диметоксибензиламино)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила (Пример 16, Стадия 2; 200 мг, 0,42 ммоль), (2-фторфенил)бороновой

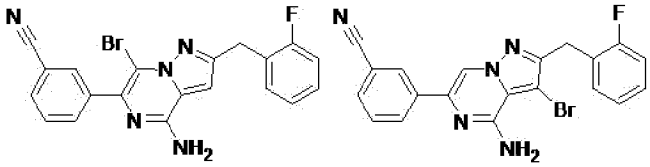
кислоты (70,2 мг, 0,502 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропипбифенил-2-ил)фосфин - (2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (32,9 мг, 0,042 ммоль) и Cs_2CO_3 (272 мг, 0,836 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл)/воде (0,2 мл) перемешивали при 90°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (157 мг, 76%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{29}H_{25}FN_5O_2$ (M+H)+: m/z=494,2; найденный 494,1.

Стадия 2. 3-(4-Амино-2-(2-фторбензил)пиразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил



В реакционный сосуд загружали 3-(4-(2,4-диметоксибензиламино)-2-(2-фторбензил)пиразоло[1,5-*а*]пиразин-6-ил)бензонитрил (157 мг, 0,32 ммоль), ТФУ (1 мл). Смесь нагревали при 70°C в течение 20 мин. Смесь разбавляли водой и погасили насыщ. $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали ДХМ. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (96 мг, 87%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{20}H_{15}FN_5$ $(M+H)^+$: m/z=344,1; найденный 344,2.

Стадия 3. 3-(4-Амино-7-бром-2-(2-фторбензил)пиразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил и 3-(4-амино-3-бром-2-(2-фторбензил)пиразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил



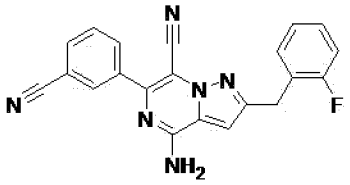
К раствору 3-(4-амино-2-(2-фторбензил)пиразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила (96 мг, 0,28 ммоль) в ДМФА (1 мл) по каплям прибавляли раствор *N*-бромсукцинимида (39,8 мг, 0,22 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением двух региоизомеров (101 мг, 0,24 ммоль 86%), которые используют непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{20}H_{14}FBrN_5$ $(M+H)^+$: m/z=422,0; найденный 422,1.

Стадия 4. 4-(4-Амино-6-(3-цианофенил)-2-(2-фторбензил)пиразоло[1,5-а]пиразин-7-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксамид

Смесь 3-(4-амино-7-бром-2-(2-фторбензил)пиразоло[1,5-*а*]пиразин-6-ил)бензонитрила, 3-(4-амино-3-бром-2-(2-фторбензил)пиразоло[1,5-*а*]пиразин-6-

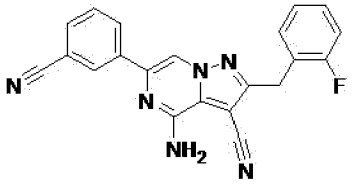
ил)бензонитрила (15 мг, 0,037 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксамида (13,4 мг, 0,053 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропипбифенил-2-ил)фосфин - (2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (2,86 мг, 3,63 мкмоль) и Cs_2CO_3 (23,2 мг, 0,071 ммоль) в 1,4-диоксане (0,6 мл)/воде (0,200 мл) перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток растворяли в метаноле и очищали преп-ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением двух соединений. Соединению с более коротким временем удерживания было присвоена структура указанного в заголовке соединения в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{26}H_{23}FN_7O$ $(M+H)^+$: m/z=468,2; найденный 468,2.

Пример 20. 4-Амино-6-(3-цианофенил)-2-(2-фторбензил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-7-карбонитрил



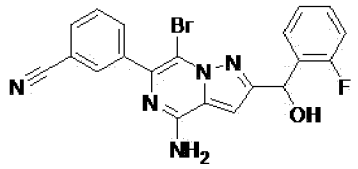
Смесь 3-(4-амино-7-бром-2-(2-фторбензил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила, 3-(4-амино-3-бром-2-(2-фторбензил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила (15 мг, 0,037 ммоль) (Пример 19, Стадия 3), цианида цинка (8,3 мг, 0,071 ммоль) и tBuXPhos-Pd-G3 (2,8 мг, 3,6 мкмоль) в 1,4-диоксане (1 мл)/воде (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме , и полученный остаток растворяли в метаноле и очищали преп-ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением двух соединений. Соединению с более коротким временем удерживания было присвоена структура указанного в заголовке соединения в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{21}H_{14}FN_6$ $(M+H)^+$: m/z=369,1; найденный 369,2.

Пример 21. 4-Амино-6-(3-цианофенил)-2-(2-фторбензил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-3-карбонитрил

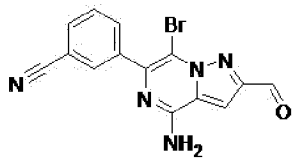


Указанное в заголовке соединение получали с использованием тех же методик, которые описаны для Примера 20. Реакционную смесь очищали преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением двух соединений. Соединению с более продолжительным временем удерживания было присвоена структура указанного в заголовке соединения в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{21}H_{14}FN_6$ $(M+H)^+$: m/z=369,1; найденный 369,2.

Пример 22. 3-(4-Амино-7-бром-2-((2-фторфенил)(гидрокси)метил)пиразоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



Стадия 1. 3-(4-Амино-7-бром-2-формилпиразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил

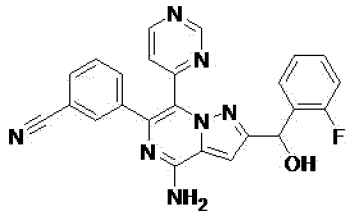


К раствору 3-(4-амино-7-бром-2-(гидроксиметил)пиразоло[1,5-*а*]пиразин-6-ил)бензонитрила (Пример 13, Стадия 1; 1,06 г, 3,1 ммоль) в ДХМ (30 мл) прибавляли периодинан Десса-Мартина (1,44 г, 3,39 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли насыщ . $NaHCO_3$. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (0,64 г, 61%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{14}H_9BrN_5O$ $(M+H)^+$: m/z=342,0; найденный 342,0.

Стадия 2. 3-(4-Амино-7-бром-2-((2-фторфенил)(гидрокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил

К раствору ТГФ (20 мл) 1-фтор-2-иодбензола (0,31 мл, 2,7 ммоль) прибавляли изопропилмагнийбромид (0,8 мл, 2,3 ммоль) в ТГФ по каплям при -20 °С, и раствор перемешивали в течение 1 ч. Затем к раствору прибавляли раствор 3-(4-амино-7-бром-2-формилпиразоло[1,5-*а*]пиразин-6-ил)бензонитрила (228 мг, 0,67 ммоль) в ТГФ (2 мл). Смесь перемешивали в течение 12 ч при нагревании при комнатной температуре. После завершения реакцию погасили прибавлением насыщ. NH_4Cl. Водную фазу экстрагировали ДХМ, и органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (0,18 г, 63%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{20}H_{14}BrFN_5O$ $(M+H)^+$: m/z=438,0; найденный 438,1.

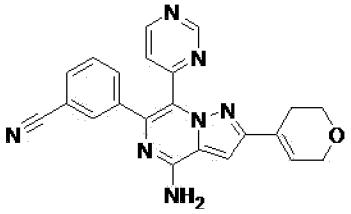
Пример 23. 3-(4-Амино-2-((2-фторфенил)(гидрокси)метил)-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-*а*]пиразин-6-ил)бензонитрил



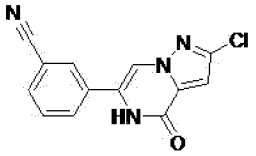
Смесь 3-(4-амино-7-бром-2-((2-фторфенил)(гидрокси)метил)пиразоло[1,5-*а*]пиразин-6-ил)бензонитрила (Пример 22; 16,0 мг, 0,037 ммоль), CuI (1,4 мг, 0,007 ммоль), CsF (11,0 мг, 0,074 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (4,2 мг, 0,004 ммоль) и 4-(трибутилстаннил)пиримидина (16,4 мг, 0,044 ммоль) в 1,4-диоксане нагревали при 140°С в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь концентрировали в

вакууме, и полученный остаток растворяли в метанол, смешивали с несколькими каплями ТФУ, и очищали преп-ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ . ЖХ-МС рассчитанный для $C_{24}H_{17}FN_7O$ $(M+H)^+$: m/z=438,1 найденный 438,2.

Пример 24. 3-(4-Амино-2-(3,6-дигидро-2*H*-пиран-4-ил)-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил

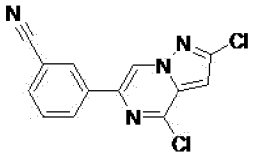


Стадия 1. 3-(2-Хлор-4-оксо-4,5-дигидропиразоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



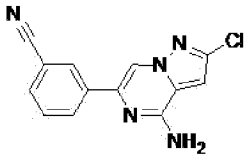
К раствору метил-3-хлор-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (901 мг, 5,61 ммоль) и 3-(2-бромацетил)бензонитрила (1257 мг, 5,61 ммоль) в ацетоне (253 мл) прибавляли карбонат калия (853 мг, 6,17 ммоль). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 12 ч. Реакционную смесь затем концентрировали, и полученный остаток перенесли в воду и ДХМ. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в уксусной кислоте (30 мл) и прибавляли ацетат аммония (4,7 г, 60,8 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в течение 36 часов. После охлаждения до комн. темп. смесь разбавляли водой, и осадок собирали путем фильтрации и промывали водой с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{13}H_8ClN_4O$ $(M+H)^+$: m/z=271,0; найденный 271,1.

Стадия 2. 3-(2,4-Дихлорпиразоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



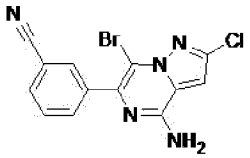
Смесь 3-(2-хлор-4-оксо-4,5-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила (1,6 г, 5,9 ммоль) и $POCl_3$ (2 мл, 20,1 ммоль) нагревали при 110°C в течение ночи. После охлаждения до комн. темп. смесь прибавляли в колбу, содержащую лед. Полученный осадок собирали и промывали водой с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (1,18 г, 69%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{13}H_7Cl_2N_4$ $(M+H)^+$: m/z=289,0; найденный 289,1.

Стадия 3. 3-(4-Амино-2-хлорпиразоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



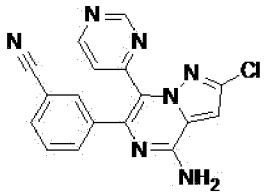
В микроволновый сосуд загружали 3-(2,4-дихлорпиразоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил (1,4 г, 4,84 ммоль), (2,4-диметоксифенил)метанамин (0,90 г, 5,4 ммоль), DIEA (1,304 мл, 7,47 ммоль) и бутан-1-ол (10 мл). Смесь нагревали при 150°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Смесь разбавляли водой, и полученный осадок собирали путем фильтрации. Твердое вещество затем обрабатывали ТФУ (10 мл) и нагревали при 70°C в течение 30 мин. Реакционную смесь затем погасили насыщ. $NaHCO_3$, и полученное твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали водой с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (860 мг, 3,2 ммоль, 67%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{13}H_9ClN_5$ $(M+H)^+$: m/z=270,0; найденный 270,0.

Стадия 4. 3-(4-Амино-7-бром-2-хлорпиразоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



К раствору 3-(4-амино-2-хлорпиразоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила (860 мг, 3,2 ммоль) в ДМФА (5 мл) прибавляли NBS (570 мг, 3,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водой. Полученный осадок собирали и промывали водой с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (972 мг, 88%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{13}H_8ClBrN_5$ $(M+H)^+$: m/z=348,0; найденный 348,0.

Стадия 5. 3-(4-Амино-2-хлор-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил

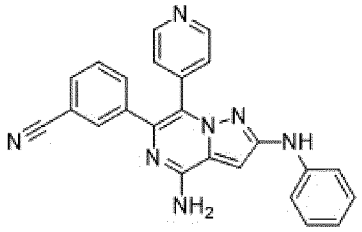


Смесь 3-(4-амино-7-бром-2-хлорпиразоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила (100 мг, 0,288 ммоль), CuI (14 мг, 0,07 ммоль), CsF (110 мг, 0,74 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (42 мг, 0,04 ммоль) и 4-(трибутилстаннил)пиримидина (118 мг, 0,34 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) нагревали при 140°C в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и полученный остаток очищали, используя флэш-хроматографию, с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (52 мг, 52%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{17}H_{11}ClN_7$ $(M+H)^+$: m/z=348,1; найденный 348,1.

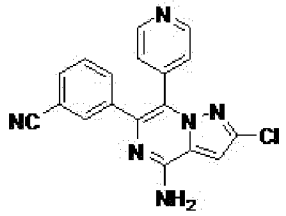
Стадия 6. 3-(4-Амино-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил

Смесь 3-(4-амино-2-хлор-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила (13 мг, 0,037 ммоль), 2-(3,6-дигидро-2*H*-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (8,4 мг, 0,04 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропипбифенил-2-ил)фосфин - (2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (2,86 мг, 3,63 мкмоль) и Cs_2CO_3 (23,2 мг, 0,071 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл)/воде (0,200 мл) перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученный остаток растворяли в метаноле и очищали преп-ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ . ЖХ-МС рассчитанный для $C_{22}H_{18}N_7O$ $(M+H)^+$: m/z=396,2; найденный 396,1.

Пример 25. 3-(4-Амино-2-(фениламино)-7-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



Стадия 1: 3-(4-Амино-2-хлор-7-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил

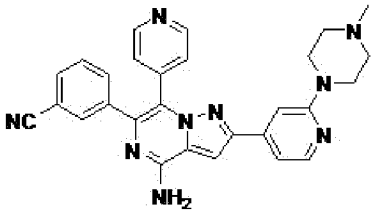


Смесь 3-(4-амино-7-бром-2-хлорпиразоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила (Пример 24 Стадия 4; 129 мг, 0,370 ммоль), пиридин-4-илбороновой кислоты (45,5 мг, 0,370 ммоль), аддукта $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (30,2 мг, 0,037 ммоль), карбоната натрия (78 мг, 0,740 ммоль) в 1,4-диоксане (1682 мкл) и воду (168 мкл) продували N_2 и нагревали при 95°C в течение 5 ч. Смесь затем концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя от 0 до 13% MeOH в ДХМ, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{18}H_{12}ClN_6$ $(M+H)^+$: 347,1. Найденный: 347,1.

Стадия 2: 3-(4-Амино-2-(фениламино)-7-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил

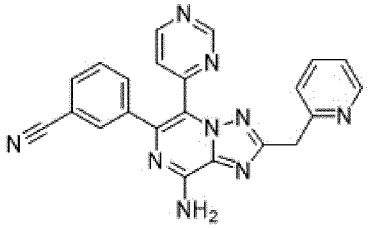
Смесь 3-(4-амино-2-хлор-7-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила (10 мг, 0,029 ммоль), анилина (8,06 мг, 0,087 ммоль), карбоната цезия (18,79 мг, 0,058 ммоль), хлор[(4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (2,56 мг, 2,88 мкмоль) (XantPhos Pd G2) в 1,4-диоксане (144 мкл) продували N_2 и нагревали при 95°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали и очищали препаративной ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{24}H_{18}N_7$ $(M+H)^+$: 404,2. найденный: 404,1.

Пример 26. 3-(4-Амино-2-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил)-7-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил

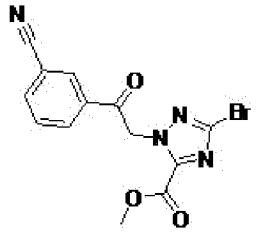


Хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (11,34 мг, 0,014 ммоль) прибавляли к смеси 3-(4-амино-2-хлор-7-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрила (Пример 25, Стадия 1; 50 мг, 0,144 ммоль), 1-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазина (52,5 мг, 0,173 ммоль), карбоната натрия (15,28 мг, 0,144 ммоль) в 1,4-диоксане (655 мкл) и воде (65,5 мкл). Смесь продували N_2 и нагревали при 90°C в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали и очищали препаративной ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{28}H_{26}N_9$ $(M+H)^+$: 488,2. найденный: 488,1.

Пример 27. 3-(8-Амино-2-(пиридин-2-илметил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил

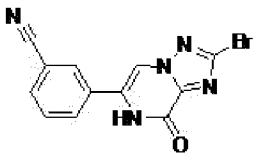


Стадия 1: Метил-3-бром-1-(2-(3-цианофенил)-2-оксоэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилат



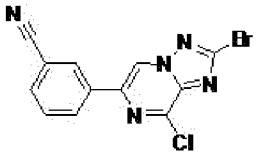
К раствору метил-3-бром-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилата (5,0 г, 24,3 ммоль), 3-(2-бромацетил)бензонитрила (5,44 г, 24,3 ммоль) в ДМФА (100 мл) прибавляли карбонат калия (3,35 г, 24,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часа. Реакционную смесь затем разбавляли водой и ДХМ. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (5,2 г, 61%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{13}H_{10}BrN_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z=349,0; найденный 349,0.

Стадия 2: 3-(2-Бром-8-оксо-7,8-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



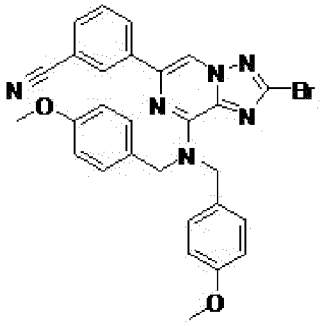
Метил-3-бром-1-(2-(3-цианофенил)-2-оксоэтил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбоксилат (10,5 г, 30,1 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (100 мл) и прибавляли ацетат аммония (23,18 г, 301 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в течение 12 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой. Полученный осадок собирали путем фильтрации, промывали водой и сушили в вакууме с получением продукта (8,4 г, 88%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{12}H_7BrN_5O$ $(M+H)^+$: m/z=316,0; найденный 316,0.

Стадия 3: 3-(2-Бром-8-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



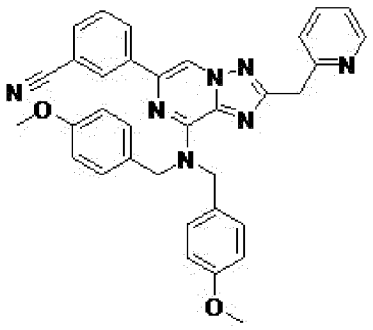
Смесь 3-(2-бром-8-оксо-7,8-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила (8,4 г, 26,6 ммоль) и $POCl_3$ (49,5 мл, 531 ммоль) перемешивали при 110°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь медленно прибавляли в колбу, содержащую лед и гидрокарбонат натрия. Полученный осадок собирали, промывали водой и сушили с получением продукта (8,8 г, 99%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{12}H_6BrClN_5$ $(M+H)^+$: m/z=333,9; найденный 334,0.

Стадия 4. 3-(8-(Бис(4-метоксибензил)амино)-2-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



Смесь 3-(2-бром-8-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила (8,99 г, 26,9 ммоль), бис(4-метоксибензил)амина (10,37 г, 40,3 ммоль) и DIPEA (9,4 мл, 53,7 ммоль) в ДМФА (134 мл) перемешивали при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой. Полученный осадок собирали путем фильтрации и сушили с получением продукта (14,1 г, 94%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{28}H_{24}BrN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=555,1; найденный 555,1.

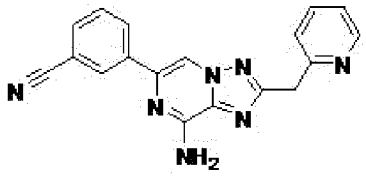
Стадия 5: 3-(8-(Бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



К раствору 2-метилпиридина (0,050 г, 0,540 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) прибавляли 2,5 М *n*-бутиллитий (0,216 мл, 0,540 ммоль) при -78° С. Полученный раствор перемешивали при той же температуре в течение 1 ч перед тем, как прибавляли 1,9 М хлорид цинка в 2-метилтетрагидрофуране (0,284 мл, 0,540 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин.

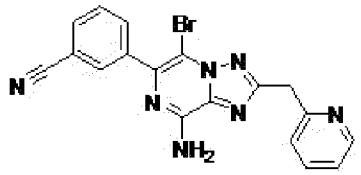
Из микроволнового сосуда, загруженного 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрилом (0,15 г, 0,270 ммоль), ацетатом палладия (1,1 мг, 4,7 мкмоль) и 2'-(дициклогексилфосфино)-*N, N,N′,N′*-тетраметилбифенил-2,6-диамином (4,1 мг, 9,5 мкмоль) откачивали воздух и обратно наполняли азотом. Затем в реакционный сосуд прибавляли ТГФ (2,0 мл) и толуол (0,5 мл). Смесь охлаждали до 0°С и цинковый реагент, приготовленный на предыдущей стадии, медленно прибавляли с помощью шприца. Реакционную смесь затем перемешивали при 60°С в течение ночи, охлажденную до комнатной температуры и разделяли между этилацетатом и раствором NH_4Cl. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы слои промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией с получением продукта (0,11 г, 71%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{34}H_{30}N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=568,2; найденный 568,3.

Стадия 6. 3-(8-Амино-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



Смесь 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила (110 мг, 0,194 ммоль) и ТФУ (746 мкл, 9,69 ммоль) перемешивали при 80°С в течение 30 мин, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Полученный остаток очищали преп-ЖХМС (pH 2) с получением продукта в виде белого твердого вещества (соль ТФУ) (57 мг, 90%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{18}H_{14}N_7$ $(M+H)^+$: m/z=328,1; найденный 328,1.

Стадия 7. 3-(8-Амино-5-бром-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил

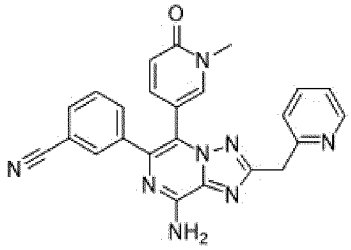


К раствору 3-(8-амино-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила (соль ТФУ) (35 мг, 0,079 ммоль) в ДМФА (0,5 мл)/ДХМ (0,5 мл) прибавляли NBS (14,1 мг, 0,079 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуры в течение 1 ч, и концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{18}H_{13}BrN_7$ $(M+H)^+$: m/z=406,0; найденный 406,0.

Стадия 8. 3-(8-Амино-2-(пиридин-2-илметил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил

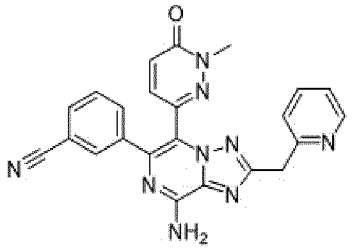
Смесь 3-(8-амино-5-бром-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила (15 мг, 0,037 ммоль), 4-(трибутилстаннил)пиримидина (20 мг, 0,055 ммоль) и хлорида меди(I) (4,4 мг, 0,044 ммоль), хлорида лития (1,9 мг, 0,044 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (4,3 мг, 3,7 мкмоль) в ТГФ (1 мл) продували N_2 и перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли метанолом, и очищали преп-ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{22}H_{16}N_9$ $(M+H)^+$: m/z=406,2; найденный 406,2.

Пример 28. 3-(8-Амино-5-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил



Смесь 3-(8-амино-5-бром-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила (Пример 27, Стадия 7;10 мг, 0,025 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1*H*)-она (10 мг, 0,042 ммоль), карбоната цезия (37,6 мг, 0,116 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропил-1,1′-бифенил)[2-(2′-амино-1,1′-бифенил)]палладия(II) (2,26 мг, 2,88 мкмоль) (XPhos Pd G2) в 1,4-диоксане (500 мкл) и воде (100 мкл) продували N_2 и нагревали при 95°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали и очищали препаративной ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{24}H_{19}N_8O$ $(M+H)^+$: 435,2; найденный 435,2.

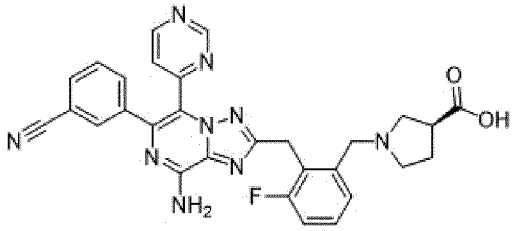
Пример 29. 3-(8-Амино-5-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил”



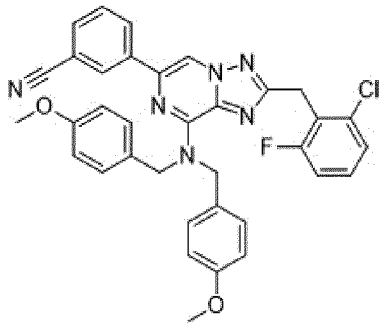
Смесь 6-хлор-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (30 мг, 0,21 ммоль), бис(пинаколато)дибора (53 мг, 0,21 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропил-1,1′-бифенил)[2-(2′-амино-1,1′-бифенил)]палладия(II) (15,7 мг, 0,02 ммоль) (XPhos Pd G2) и ацетата калия (61,7 мг, 0,63 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. 3-(8-Амино-5-бром-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил (Пример 27, Стадия 7;10 мг, 0,025 ммоль), карбонат цезия (37,6 мг, 0,116 ммоль) и воду (0,2 мл) затем прибавляли к реакционной смеси. Полученную смесь нагревали при 90°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали и очищали препаративной ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{23}H_{18}N_9O$ $(M+H)^+$: 436,2; найденный 436,2.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,66-8,62 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 8,09-8,02 (д, *J*=1,8 Гц, 1H), 7,88-7,85 (т, *J*=1,8 Гц, 1H), 7,85-7,81 (м, 3H), 7,78-7,72 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,66-7,51 (м, 4H), 7,10-7,06 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 4,59-4,48 (с, 2H), 3,53-3,43 (с, 3H).

Пример 30. (*S*)-1-(2-((8-Амино-6-(3-цианофенил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метил)-3-фторбензил)пирролидин-3-карбоновая кислота



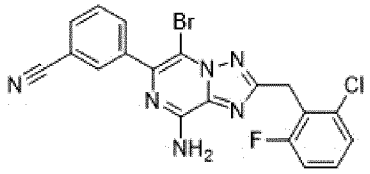
Стадия 1: 3-(8-(Бис(4-метоксибензил)амино)-2-(2-хлор-6-фторбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил



В микроволновый сосуд загружали 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил (Пример 27, Стадия 4; 0,15 г, 0,270 ммоль), ацетат палладия (1,1 мг, 4,7 мкмоль) и 2'-(дициклогексилфосфино)-*N, N,N′,N′*-тетраметилбифенил-2,6-диамин (4,1 мг, 9,5 мкмоль), затем из сосуда откачивали воздух

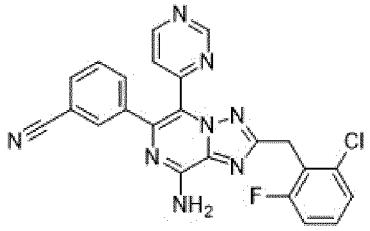
под высоким вакуумом и снова заполняли его азотом. ТГФ (2,0 мл) затем прибавляли в реакционный сосуд. Смесь охлаждали до 0°С и медленно прибавляли (2-хлор-6-фторбензил)цинка (II) хлорид (0,5 М раствор ТГФ, 1,08 мл) с помощью шприца. Реакционную смесь затем перемешивали при 60°С в течение 2 ч, охлажденную до комнатной температуры и разделяли между этилацетатом и раствором NH_4Cl. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы слои промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией с получением продукта. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{35}H_{29}ClFN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=619,2; найденный 619,3.

Стадия 2: 3-(8-Амино-5-бром-2-(2-хлор-6-фторбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил



Смесь 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(2-хлор-6-фторбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила (100 мг, 0,161 ммоль) и ТФУ (746 мкл, 9,69 ммоль) перемешивали при 100°С в течение 10 мин, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Полученный остаток растворяли в ДМФА, и раствор *N*-бромсукцинимид (28 мг, 0,161 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) прибавляли по каплям при 0 °С . Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли насыщ. $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали ДХМ. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{19}H_{12}BrClFN_6$ $(M+H)^+$: m/z=457,0; найденный 457,1.

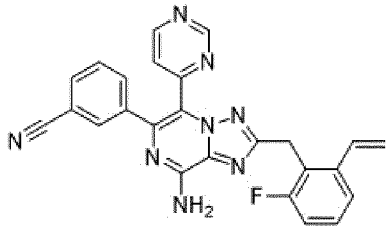
Стадия 3: 3-(8-Амино-2-(2-хлор-6-фторбензил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил



Смесь 3-(8-амино-5-бром-2-(2-хлор-6-фторбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила (51 мг, 0,11 ммоль), CuI (4,2 мг, 0,021 ммоль), CsF (33 мг, 0,22 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (12 мг, 0,012 ммоль) и 4-(трибутилстаннил)пиримидина (49 мг, 0,13 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) нагревали при 140°С в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученный остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{23}H_{15}ClFN_8$ $(M+H)^+$:

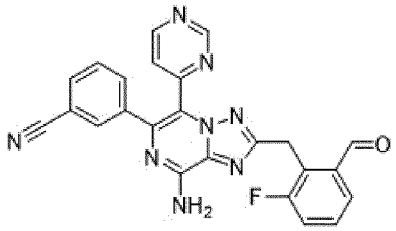
m/z=457,1; найденный 457,1.

Стадия 4: 3-(8-Амино-2-(2-фтор-6-винилбензил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил



Смесь 3-(8-амино-2-(2-хлор-6-фторбензил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила (50 мг, 0,11 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (34 мг, 0,22 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропипбифенил-2-ил)фосфин - (2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (8,5 мг, 10,8 мкмоль) и K_3PO_4 (47 мг, 0,22 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл)/воде (0,4 мл) перемешивали при 110°С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и полученный остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{25}H_{18}FN_8$ $(M+H)^+$: m/z=449,2; найденный 449,1.

Стадия 5: 3-(8-Амино-2-(2-фтор-6-формилбензил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил



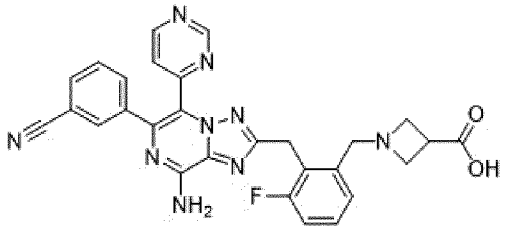
К раствору 3-(8-амино-2-(2-фтор-6-винилбензил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила (40 мг, 0,089 ммоль) в ТГФ (1 мл) и воде (1 мл) прибавляли 0,157 М тетраоксид осмия в воде (0,02 ммоль). Через 2 мин прибавляли метапериодат натрия (86 мг, 0,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°С в течение 1 ч перед тем, как погасили насыщ. $Na_2S_2O_3$. Смесь экстрагировали ДХМ. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали с получением продукта в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{24}H_{16}FN_8O$ (M+H)+: m/z=451,1; найденный 451,1.

Стадия 6: (S)-1-(2-((8-амино-6-(3-цианофенил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-2-ил)метил)-3-фторбензил)пирролидин-3-карбоновая кислота

К раствору 3-(8-амино-2-(2-фтор-6-формилбензил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила (10 мг, 0,02 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) прибавляли (S)-пирролидин-3-карбоновую кислоту (4,6 мг, 0,04 ммоль) затем уксусную кислоту (4 мкл, 0,08 ммоль). Через 1 ч триацетоксиборогидрид натрия (8,5 мг, 0,04 ммоль) прибавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, и

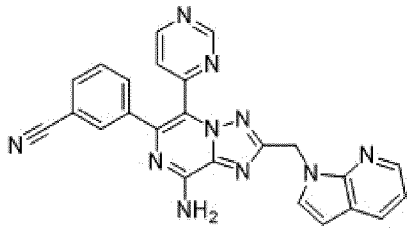
смесь концентрировали и очищали препаративной ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{29}H_{25}FN_9O_2$ $(M+H)^+$: 550,2; найденный 550,2.

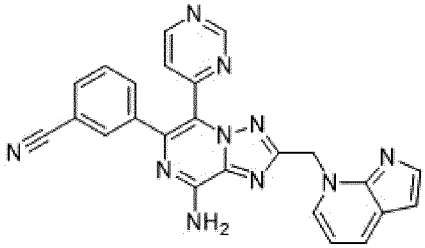
Пример 31. 1-(2-((8-Амино-6-(3-цианофенил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метил)-3-фторбензил)азетидин-3-карбоновая кислота



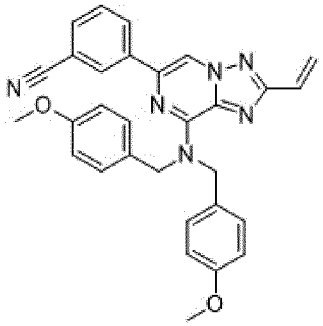
Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 30, азетидин-3-карбоновой кислотой заменяя (S)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на Стадии 6. Реакционную смесь очищали преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{28}H_{23}FN_9O_2$ $(M+H)^+$: m/z=536,2; найденный 536,2.

Пример 32 и Пример 33. 3-(2-((1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)метил)-8-амино-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил и 3-(2-((7*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-7-ил)метил)-8-амино-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил





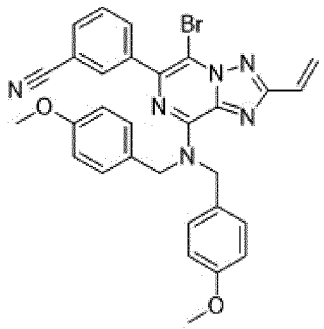
Стадия 1: 3-(8-(Бис(4-метоксибензил)амино)-2-винил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил



Смесь 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила (362 мг, 0,66 ммоль) (из Примера 27, Стадия 4), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (204 мг, 1,32 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропипбифенил-2-ил)фосфин - (2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (51 мг, 64,8 мкмоль) и K_3PO_4 (282 мг, 1,32 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл)/воде (1 мл) перемешивали

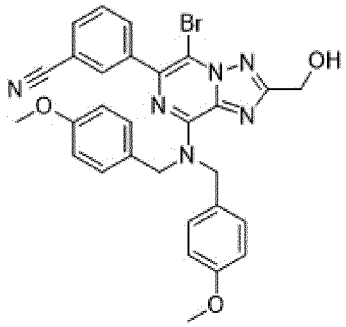
при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученный остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта в виде светло-желтого масла . ЖХ-МС рассчитанный для $C_{30}H_{27}N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=503,2; найденный 503,2.

Стадия 2: 3-(8-(Бис(4-метоксибензил)амино)-5-бром-2-винил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил



К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-винил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила (241 мг, 0,48 ммоль) в ДХМ (5 мл) прибавляли NBS (84,6 мг, 0,48 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуры в течение 1 ч, и концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{30}H_{26}BrN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=581,1; найденный 581,1.

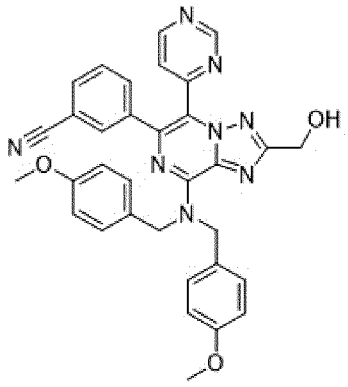
Стадия 3: 3-(8-(Бис(4-метоксибензил)амино)-5-бром-2-(гидроксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил



К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-бром-2-винил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила (203 мг, 0,35 ммоль) в ТГФ (4 мл) и воде (4 мл) прибавляли 0,157 М тетраоксид осмия в воде (0,1 ммоль). Через 2 мин прибавляли метапериодат натрия (430 мг, 2 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч перед тем, как погасили насыщ. $Na_2S_2O_3$. Смесь экстрагировали ДХМ. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал растворяли в ДХМ (1 мл) и MeOH (3 мл), который охлаждали до -78°C перед тем, как прибавляли $NaBH_4$ (13 мг, 0,35 ммоль). Полученную смесь нагревали до 0°C и перемешивали при данной температуре в течение 10 мин. Затем прибавляли воду (10 мл), и смесь экстрагировали ДХМ. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали с получением продукта в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{29}H_{26}BrN_6O_3$ (M+H)+:

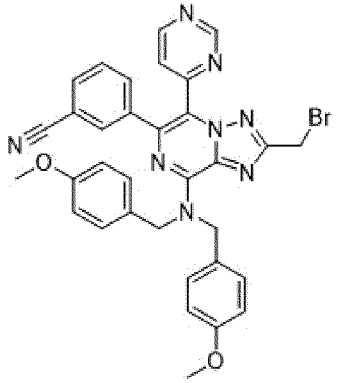
m/z=585,1; найденный 585,1.

Стадия 4: 3-(8-(Бис(4-метоксибензил)амино)-2-(гидроксиметил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



Смесь 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-бром-2-(гидроксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрила (257 мг, 0,44 ммоль), CuI (17 мг, 0,084 ммоль), CsF (132 мг, 0,88 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (48 мг, 0,048 ммоль) и 4-(трибутилстаннил)пиримидина (196 мг, 0,52 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) нагревали при 140°C в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученный остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{33}H_{29}N_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z=585,2; найденный 585,2.

Стадия 5: 3-(8-(Бис(4-метоксибензил)амино)-2-(бромметил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



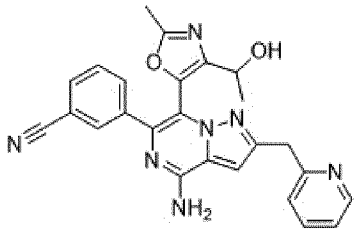
3-(8-(Бис(4-метоксибензил)амино)-2-(гидроксиметил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил (234 мг, 0,4 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и прибавляли PBr_3 (0,077 мл, 0,8 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 4 часов. После завершения реакцию погасили прибавлением насыщ. $NaHCO_3$, смесь затем экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{33}H_{28}BrN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z=647,1; найденный 647,2.

Стадия 6: 3-(2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)метил)-8-амино-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил и

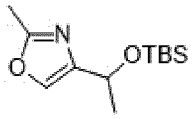
3-(2-((7H-пирроло[2,3-b]пиридин-7-ил)метил)-8-амино-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил

3-(8-(Бис(4-метоксибензил)амино)-2-(бромметил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил (20 мг, 0,031 ммоль) растворяли в MeCN (2 мл), прибавляли K_2CO_3 (8,6 мг, 0,062 ммоль) и 1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин (7,3 мг, 0,062). Смесь перемешивали при 70°C в течение 6 часов. После завершения растворитель удаляли под вакуумом и к остатку прибавляли 1 мл ТФУ. Смесь нагревали при 100°C в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и полученный остаток растворяли в метанол, и очищали преп-ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ). Первый пик выделяли в виде Примера 32 в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{24}H_{17}N_{10}$ $(M+H)^+$: m/z=445,2; найденный 445,1.Второй пик выделяли в виде Примера 33 также в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{24}H_{17}N_{10}$ $(M+H)^+$: m/z=445,2; найденный 445,1.

Пример 34. 3-(4-Амино-7-(4-(1-гидроксиэтил)-2-метилоксазол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил

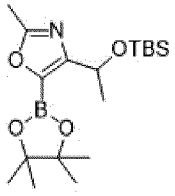


Стадия 1: 4-(1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-метилоксазол



В высушенной пламенем круглодонной колбе, снабженной магнитной мешалкой, раствор 1-(2-метилоксазол-4-ил)этан-1-ола (1 г, 7,87 ммоль) в ДХМ (10 мл) обрабатывали при комн. темп. трет-бутилхлордиметилсиланом (1,3 г, 7,88 ммоль) с последующей обработкой имидазолом (0,54 г, 7,87 ммоль), и полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Прибавляли воду. Водн. слой экстрагировали ДХМ, и объединенные орг. слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{12}H_{24}NO_2Si$ $(M+H)^+$: m/z=242,2; найденный 242,2.

Стадия 2: 4-(1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазол



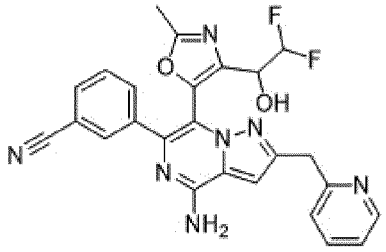
В высушенную пламенем круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, загружали димер (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) (30 мг, 0,045 ммоль), 4,4,5,5-

тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (190 мг, 1,5 ммоль) и пентан (2,0 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 10 мин. Затем 4,4′-ди-трет-бутил-2,2′-дипиридил (24 мг, 0,09 ммоль) прибавляли к данной смеси, и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 20 мин. 4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-метилоксазол (300 мг, 1,24 ммоль), растворенный в Et_2O (2 мл), прибавляли к смеси активного катализатора. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и неочищенный материал очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитанный для соответствующей бороновой кислоты $C_{12}H_{25}BNO_4Si$ $(M+H)^+$: m/z=286,2; найденный 286,2.

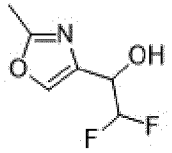
Стадия 3: 3-(4-Амино-7-(4-(1-гидроксиэтил)-2-метилоксазол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)пиразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил

Смесь 3-(4-амино-7-бром-2-(пиридин-2-илметил)пиразоло[1,5-*а*]пиразин-6-ил)бензонитрила (Пример 17, Стадия 1; 15 мг, 0,037 ммоль), 4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазола (29 мг, 0,08 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропипбифенил-2-ил)фосфин - (2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (2,86 мг, 3,63 мкмоль) и Cs_2CO_3 (23,2 мг, 0,071 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл)/воде (0,200 мл) перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры перед тем, как прибавляли 6 N HCl (1 мл), и полученную реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 30 мин. Реакционную смесь затем разбавляли метанолом и очищали преп-ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде рацемического материала. Затем проводили хиральное разделение с помощью хиральной ВЭЖХ с использованием колонки AM-1 и системы растворителей 30% EtOH в смеси гексанов (20 мл/мин). Пик 2 собирали в виде желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{25}H_{22}N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=452,2; найденный 452,2.

Пример 35. 3-(4-Амино-7-(4-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)-2-метилоксазол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)пиразоло[1,5-*а*]пиразин-6-ил)бензонитрил



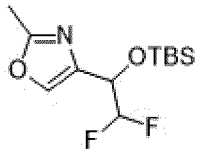
Стадия 1: 2,2-Дифтор-1-(2-метилоксазол-4-ил)этан-1-ол



К раствору (бромдифторметил)триметилсилана (2,4 мл, 15,07 ммоль) в сухом ацетонитриле (10,1 мл) прибавляли 3-бром-4-метилбензальдегид (2 г, 10,05 ммоль) и

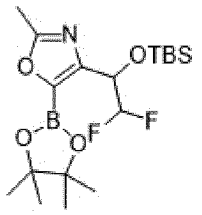
трифенилфосфин (3,16 г, 12,06 ммоль). Полученную суспензию охлаждали до 0°C и по каплям прибавляли 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидинон (2,4 мл, 20,10 ммоль) [DMPU]. Охлаждающую баню удаляли, реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. В реакционной колбе на водяной бане при комн. темп. водный 3 М KOH (1,7 г, 30,1 ммоль) прибавляли по каплям через капельную воронку. Баню удалили, и реакционную смесь быстро перемешивали в течение 1,5 ч. Затем реакционную смесь нейтрализовали водной 2 М HCl (10,1 мл, 20,10 ммоль), и смесь экстрагировали MTBE (2 x 75 мл). Объединенные органические слои промывали насыщ. NaCl раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла, которое очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитанный для $C_6H_8F_2NO_2$ $(M+H)^+$: m/z=164,0; найденный 164,0.

Стадия 2: 4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,2-дифторэтил)-2-метилоксазол



В высушенной пламенем круглодонной колбе, снабженной магнитной мешалкой, раствор 2,2-дифтор-1-(2-метилоксазол-4-ил)этан-1-ола (1,29 г, 7,87 ммоль) в ДХМ (10 мл) обрабатывали при комн. темп. трет-бутилхлордиметилсиланом (1,3 г, 7,88 ммоль) с последующей обработкой имидазолом (0,54 г, 7,87 ммоль), и полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Прибавляли воду. Водн. слой экстрагировали, и объединенные орг. слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{12}H_{22}F_2NO_2Si$ $(M+H)^+$: m/z=278,1; найденный 278,1.

Стадия 3: 4-(1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-2,2-дифторэтил)-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазол



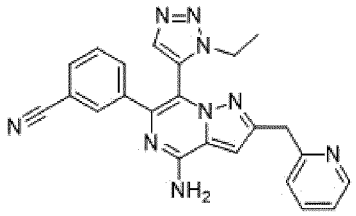
В высушенную пламенем круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, загружали димер (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) (60 мг, 0,09 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (834 мг, 3,0 ммоль) и пентан (4,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем 4,4′-ди-трет-бутил-2,2′-дипиридил (48 мг, 0,18 ммоль) прибавляли к данной смеси, и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 20 мин. 4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-метилоксазол (600 мг, 2,4 ммоль), растворенный в Et_2O

(4 мл), прибавляли к смеси активного катализатора. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и неочищенный материал очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитанный для соответствующей бороновой кислоты $C_{12}H_{22}BF_2NO_4Si$ $(M+H)^+$: m/z=322,2; найденный 322,1.

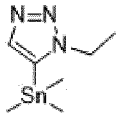
Стадия 4: 3-(4-Амино-7-(4-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)-2-метилоксазол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)пиразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил

Смесь 3-(4-амино-7-бром-2-(пиридин-2-илметил)пиразоло[1,5-*а*]пиразин-6-ил)бензонитрила (Пример 17, Стадия 1; 15 мг, 0,037 ммоль), 4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,2-дифторэтил)-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазола (32 мг, 0,08 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропипбифенил-2-ил)фосфин - (2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (2,86 мг, 3,63 мкмоль) и Cs_2CO_3 (23,2 мг, 0,071 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл)/воде (0,200 мл) перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры перед тем, как прибавляли 6 N HCl (1 мл), и полученную реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 30 мин. Реакционную смесь затем разбавляли метанолом и очищали преп-ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде рацемического материала. Затем было проведено хиральное разделение с помощью хиральной ВЭЖХ с использованием системы растворителей Phenomenex LUX Amylose-1 и 45% EtOH в смеси гексанов (20 мл/мин). Пик 1 собирали в виде желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{25}H_{20}F_2N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=488,2; найденный 488,2.

Пример 36. 3-(4-Амино-7-(1-этил-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)пиразоло[1,5-*а*]пиразин-6-ил)бензонитрил



Стадия 1: 1-Этил-5-(триметилстаннил)-1H-1,2,3-триазол



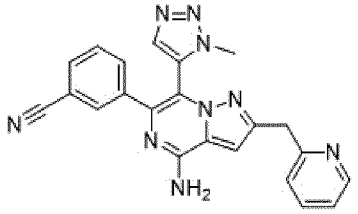
К перемешиваемому раствору 1-этил-1H-1,2,3-триазола (0,58 г, 6,0 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (50 мл) при -78°C в атмосфере азота по каплям прибавляли н-бутиллитий (2,5M раствор в смеси гексанов, 2,6 мл, 6,6 ммоль) в течение десяти минут. По окончании прибавления реакционной смеси давали нагреться до -30°C и перемешивали в течение 2 ч. Раствор хлортриметилстаннан (1,3 г, 6,6 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) прибавляли по каплям в течение 10 минут, после чего реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 2 ч.

Реакционную смесь погасили прибавлением насыщенного раствора хлорида аммония (5 мл), затем разбавляли водой (20 мл). Растворитель упаривали в вакууме, и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением желаемого продукта в виде бледного масла. ЖХ-МС рассчитанный для $C_7H_{16}N_3Sn$ $(M+H)^+$: m/z=262,0; найденный 262,0.

Стадия 2: 3-(4-Амино-7-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)пиразоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил

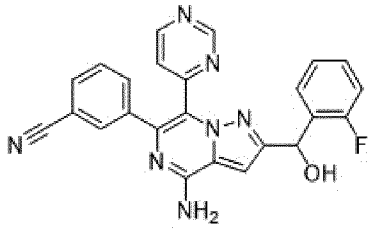
Смесь 3-(4-амино-7-бром-2-(пиридин-2-илметил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила (Пример 17, Стадия 1; 15 мг, 0,037 ммоль), CuI (17 мг, 0,084 ммоль), CsF (132 мг, 0,88 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (48 мг, 0,048 ммоль) и 1-этил-5-(триметилстаннил)-1H-1,2,3-триазола (135 мг, 0,52 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) нагревали при 140°C в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и полученный остаток растворяли в метаноле, и очищали препаративной ЖХ-МС (pH 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{23}H_{20}N_9$ $(M+H)^+$: m/z=422,2 найденный 422,2.

Пример 37. 3-(4-Амино-7-(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил



Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 36, 1-метил-5-(трибутилстаннил)-1H-1,2,3-триазолом заменяя 1-этил-5-(триметилстаннил)-1H-1,2,3-триазол на Стадии 2. Реакционную смесь очищали препаративной ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{22}H_{18}N_9$ $(M+H)^+$: m/z=408,2 найденный 408,1.

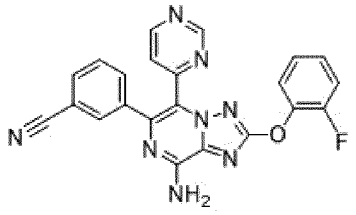
Пример 38. 3-(4-Амино-2-((2-фторфенил)(гидрокси)метил)-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил



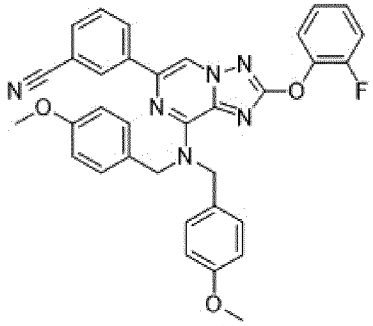
Указанное в заголовке соединение, энатиомерно чистое соединение, получали разделением рацемической смеси Примера 23. Хиральное разделение проводили с помощью хиральной ВЭЖХ с использованием Phenomenex Lux Cellulose-4, 21,2×250 мм,

колонка 5 мкм и в системе растворителей 40% EtOH в смеси гексанов (20 мл/мин). Пик 1 собирали в виде указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{24}H_{17}FN_7O$ $(M+H)^+$: m/z=438,2; найденный 438,2.

Пример 39. 3-(8-Амино-2-(2-фторфенокси)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил

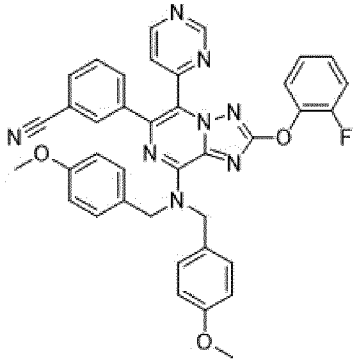


Стадия 1: 3-(8-(Бис(4-метоксибензил)амино)-2-(3-фторфенокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



В реакционный сосуд загружали 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил (25 мг, 0,045 ммоль) (из Примера 27, Стадии 4), 3-фторфенол (7,6 мг, 0,068 ммоль), диметилглицин (4,2 мг, 0,041 ммоль), CuI (2,6 мг, 0,014 ммоль), карбонат цезия (29 мг, 0,090 ммоль) и диоксан (1 мл). Реакционную смесь продували азота в течение 5 мин перед нагреванием до 100°C и перемешиванием в течение 15 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой и этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (18 мг, 56%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{34}H_{28}FN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=587,2; найденный 587,2.

Стадия 2: 3-(8-(Бис(4-метоксибензил)амино)-2-(2-фторфенокси)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



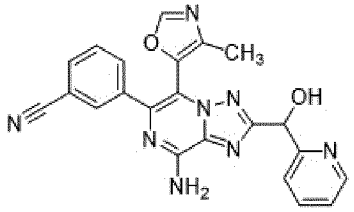
3-(8-(Бис(4-метоксибензил)амино)-2-(3-фторфенокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-

а]пиразин-6-ил)бензонитрил (18 мг, 0,025 ммоль) растворяли в дихлорметане (1 мл) и прибавляли NBS (8 мг, 0,045 ммоль). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 0,5 ч перед гашением прибавлением водного раствора Na_2SO_3 . Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. К неочищенному бромированному продукту прибавляли LiCl (1,3 мг, 0,030 ммоль), CuI (5,8 мг, 0,030 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (2,3 мг, 0,003 ммоль), PPh_3 (1,3 мг, 0,005 ммоль) и 4-(трибутилстаннил)пиримидин (14 мг, 0,038 ммоль). Реакционную смесь растворяли в диоксане и продували азотом в течение 5 ч перед нагреванием до 100°C в течение 15 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комн. темп., фильтровали, концентрировали и очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (10 мг, 60%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{38}H_{30}FN_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z=665,2; найденный 665,2.

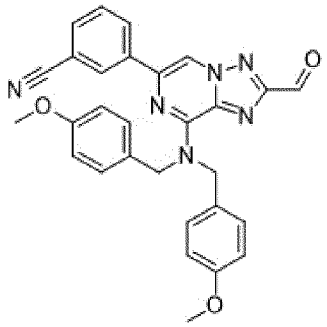
Стадия 3: 3-(8-Амино-2-(2-фторфенокси)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил

К 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(2-фторфенокси)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрилу (10 мг, 0,015 ммоль) прибавляли ТФУ (0,5 мл) и перемешивали при 100°C в течение 5 мин. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, удаляли растворитель, разбавляли метанолом, и очищали преп-ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{22}H_{14}FN_8O$ $(M+H)^+$: m/z=425,1; найденный 425,2.

Пример 40. 3-(8-Амино-2-(гидрокси(пиридин-2-ил)метил)-5-(4-метилоксазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*а*]пиразин-6-ил)бензонитрил



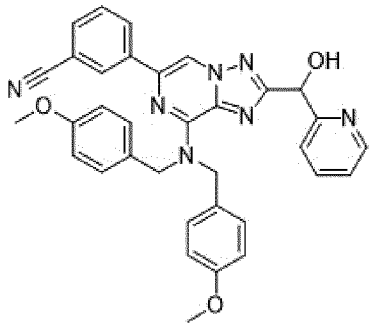
Стадия 1: 3-(8-(Бис(4-метоксибензил)амино)-2-формил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил



К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-винил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила (1,00 г, 1,99 ммоль) (из Примера 32, Стадии 1) и периодати натрия (1,92 г, 8,95 ммоль) в ТГФ (10 мл) и воде (10 мл) прибавляли тетраоксид осмия (4% раствор в воде, 1,21 мл, 0,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой и ДХМ. Слои разделяли, водный

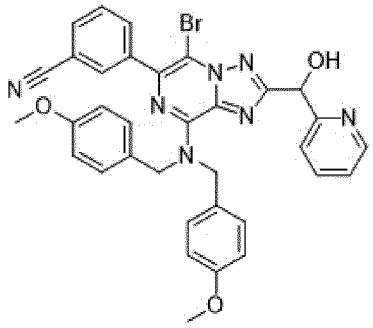
слой экстрагировали ДХМ, и объединенные органические фракции сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали, используя флэш-хроматографию, с получением желаемого продукта (0,74 г, 74%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{29}H_{25}N_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=505,2; найденный 505,2.

Стадия 2: 3-(8-(Бис(4-метоксибензил)амино)-2-(гидрокси(пиридин-2-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил



К раствору 2-иодпиридина (0,40 г, 1,95 ммоль) в ТГФ (2 мл) по каплям прибавляли комплекс изопропилмагнийхлорида и хлорида лития (1,3 М, 1,3 мл, 1,71 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 30 минут. Раствор 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-формил-[1,2,4]триазоло[1,5-*а*]пиразин-6-ил)бензонитрила (0,25 г, 0,49 ммоль) в ТГФ (2 мл) прибавляли по каплям, и реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 1 ч. Реакционную смесь затем погасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и разбавляли ДХМ. Слои разделяли, водный слой экстрагировали ДХМ, и объединенные органические фракции сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали, используя флэш-хроматографию, с получением желаемого продукта (0,19 г, 67%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{34}H_{30}N_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z=584,2; найденный 584,3.

Стадия 3: 3-(8-(Бис(4-метоксибензил)амино)-5-бром-2-(гидрокси(пиридин-2-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил

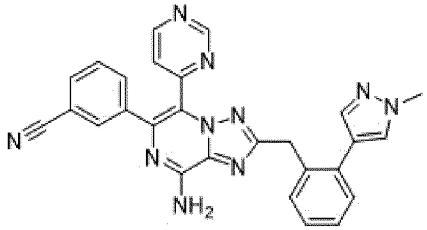


К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(гидрокси(пиридин-2-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила (0,17 г, 0,29 ммоль) в ДХМ (3 мл) прибавляли раствор NBS (0,052 г, 0,29 ммоль) в ДХМ (3 мл) по каплям при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали , и полученный остаток очищали, используя флэш-хроматографией, с получением желаемого продукта (0,15 г, 78%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{34}H_{29}BrN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z=662,2; найденный 662,2.

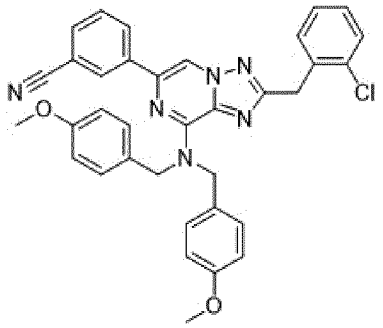
Стадия 4: 3-(8-Амино-2-(гидрокси(пиридин-2-ил)метил)-5-(4-метилоксазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил

К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-бром-2-(гидрокси(пиридин-2-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*а*]пиразин-6-ил)бензонитрила (0,010 г, 0,015 ммоль), 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазола (0,013 г, 0,060 ммоль) и дициклогексил(2',4',6'-триизопропипбифенил-2-ил)фосфин-(2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (0,004 г, 0,005 ммоль) в диоксане (0,250 мл) и воде (0,050 мл) прибавляли трехосновный фосфат калия (0,016 г, 0,075 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой и ДХМ. Слои разделяли, водный слой экстрагировали ДХМ, и объединенные органические фракции сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал растворяли в ТФУ (1 мл) и нагревали до 80°C в течение 20 минут. Раствор разбавляли ДМФА (4 мл) и очищали преп-ЖХМС (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде пары энантиомеров и в виде соли ТФУ (3,5 мг, 43%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{22}H_{17}N_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z=425,2; найденный 425,3.

Пример 41. 3-(8-Амино-2-(2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*а*]пиразин-6-ил)бензонитрил



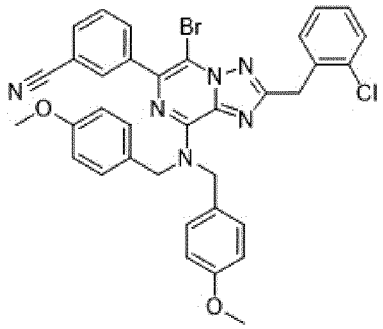
Стадия 1: 3-(8-(Бис(4-метоксибензил)амино)-2-(2-хлорбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил



Из микроволнового сосуда, загруженного 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрилом (350 мг, 0,630 ммоль) (из примера 27, стадии 4), ацетатом палладия (7,07 мг, 0,032 ммоль) и 2'-(дициклогексилфосфино)-N, N,N',N'-тетраметилбифенил-2,6-диамином (27,5 мг, 0,063 ммоль) откачали воздух под вакуумом и обратно наполнили азотом. (2-Хлорбензил)цинка(II) хлорид (1386 мкл, 0,693 ммоль) прибавляли с помощью шприца. После прибавления реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 1 ч. Реакционный раствор разделяли между EtOAc и насыщ. раствор NH_4Cl. Слои разделяли, и водный раствор дополнительно экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические вещества

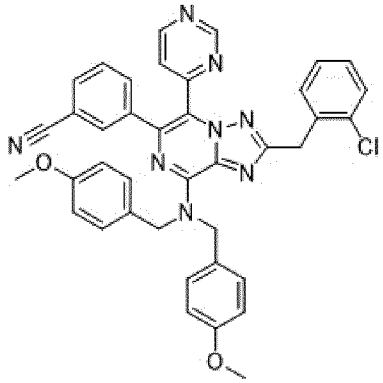
промывали водой и солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта (0,32 г, 82%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{35}H_{30}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=601,2; найденный 601,2.

Стадия 2. 3-(8-(Бис(4-метоксибензил)амино)-5-бром-2-(2-хлорбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил



К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(2-хлорбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила (0,379 г, 0,631 ммоль) в ДХМ (6,3 мл) прибавляли 1-бромпирролидин-2,5-дион (0,107 г, 0,599 ммоль) при 0 °С. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, реакционную смесь разбавляли водой. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (0,38 г, 89%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{35}H_{29}BrClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=679,1, 681,1; найденный 679,2, 681,2.

Стадия 3. 3-(8-(Бис(4-метоксибензил)амино)-2-(2-хлорбензил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил



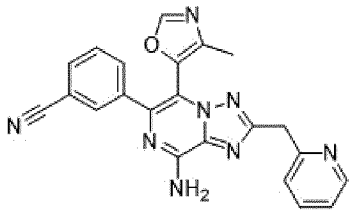
Смесь 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-бром-2-(2-хлорбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила (381 мг, 0,560 ммоль), 4-(трибутилстаннил)пиримидина (310 мг, 0,840 ммоль) и хлорида меди(I) (66,6 мг, 0,672 ммоль), хлорида лития (28,5 мг, 0,672 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (64,7 мг, 0,056 ммоль) в ТГФ (6 мл) сперва продували N_2, а затем нагревали и перемешивали при 90°С в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Реакционную смесь отфильтровали через слой Celite®. Органический слой отделяли и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта (0,31 г, 83%). ЖХ-МС рассчитанный

для $C_{39}H_{32}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z=679,2; найденный 679,2.

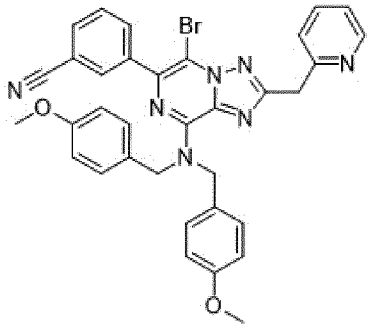
Стадия 4: 3-(8-Амино-2-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил

Смесь 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(2-хлорбензил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрила (10 мг, 0,015 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (3,68 мг, 0,018 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропипбифенил-2-ил)фосфин - (2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (1,158 мг, 1,472 мкмоль) и гидрата трикалия фосфата (7,46 мг, 0,032 ммоль) в 1,4-диоксане (1,0 мл)/воде (0,3 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой, органический слой разделяли и концентрировали. Остаток обрабатывали ТФУ (1 мл) при 80°C в течение 20 мин. Растворитель удаляли, остаток растворяли в метаноле и ДМСО, затем очищали преп-ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{27}H_{21}N_{10}$ $(M+H)^+$: m/z=485,2; найденный 485,2.

Пример 42. 3-(8-Амино-5-(4-метилоксазол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил

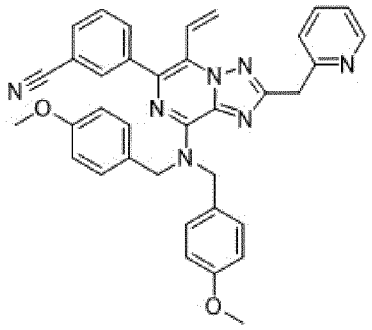


Стадия 1: 3-(8-(Бис(4-метоксибензил)амино)-5-бром-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



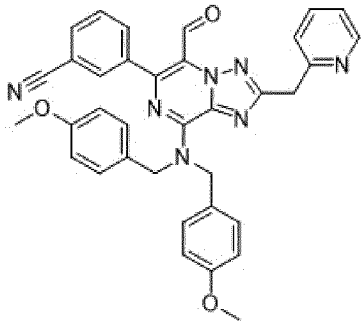
К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрила (0,697 г, 1,228 ммоль) (из Примера 27, Стадии 5) в ДХМ (12 мл) прибавляли 1-бромпирролидин-2,5-дион (0,219 г, 1,228 ммоль) при 0 °C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, реакционную смесь разбавляли водой. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (0,74 г, 93%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{34}H_{29}BrN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=646,2, 648,2; найденный 646,2, 648,2.

Стадия 2. 3-(8-(Бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пиридин-2-илметил)-5-винил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



Смесь 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-бром-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила (390 мг, 0,603 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (111 мг, 0,724 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропипбифенил-2-ил)фосфин - (2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (47,5 мг, 0,060 ммоль) и гидрата трикалия фосфата (306 мг, 1,327 ммоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл)/воде (1,7 мл) перемешивали при 80°С в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (0,28 г, 77%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{36}H_{32}N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=594,3; найденный 594,3.

Стадия 3. 3-(8-(Бис(4-метоксибензил)амино)-5-формил-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил



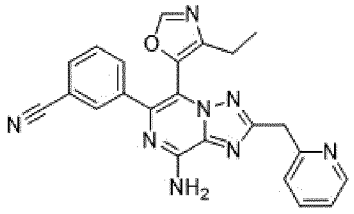
К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пиридин-2-илметил)-5-винил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила (277 мг, 0,467 ммоль) в ТГФ (2,3 мл) и воде (2,3 мл) прибавляли 4% тетраоксид осмия в воде (233 мкл, 0,037 ммоль) и метапериодат натрия (449 мг, 2,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°С в течение 1 ч. Смесь фильтровали через слой Celite®, ополаскивали ТГФ. Органический слой концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта (0,21 г, 76%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{35}H_{30}N_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z=596,2; найденный 596,2.

Стадия 4. 3-(8-Амино-5-(4-метилоксазол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил

К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-(4-метилоксазол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила (38 мг, 0,064 ммоль) в метаноле (0,3 мл) и 1,2-дихлорэтане (0,3 мл) прибавляли 1-((1-изоцианоэтил)сульфонил)-4-метилбензол (13,35 мг, 0,064 ммоль). Полученную смесь нагревали при 70°С в течение

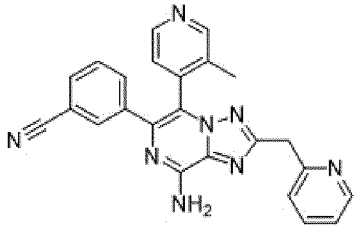
ночи. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и водой, органический слой разделяли и концентрировали. Остаток обрабатывали ТФУ (1 мл) при 80°С в течение 20 мин. Растворитель удаляли, остаток растворяли в метаноле и ДМСО, затем очищали преп-ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{22}H_{17}N_8O$ $(M+H)^+$: m/z=409,2; найденный 409,1.

Пример 43. 3-(8-Амино-5-(4-этилоксазол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил



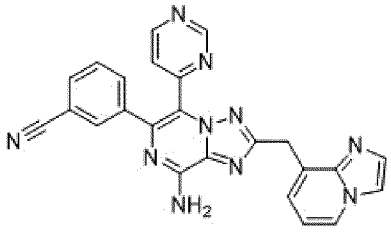
Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 42, 1-((1-изоцианопропил)сульфонил)-4-метилбензолом заменяя 1-((1-изоцианоэтил)сульфонил)-4-метилбензол на Стадии 4. Реакционную смесь очищали преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{23}H_{19}N_8O$ $(M+H)^+$: m/z=423,2; найденный 423,2.

Пример 44. 3-(8-Амино-5-(3-метилпиридин-4-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил



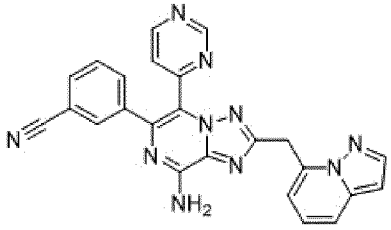
Смесь 3-(8-амино-5-бром-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрила (Пример 27, Стадия 7; 10 мг, 0,025 ммоль), (3-метилпиридин-4-ил)бороновой кислоты (4,1 мг, 0,030 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропипбифенил-2-ил)фосфин - (2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (1,9 мг, 2,5 мкмоль) и гидрата трикалия фосфата (12,5 мг, 0,054 ммоль) в 1,4-диоксане (1,0 мл)/воде (0,3 мл) перемешивали при 80°С в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и водой, органический слой разделяли и концентрировали. Полученный остаток растворяли в метаноле и ДМСО, затем очищали преп-ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{24}H_{19}N_8$ $(M+H)^+$: m/z=419,2; найденный 419,2.

Пример 45. 3-(8-Амино-2-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-8-илметил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил



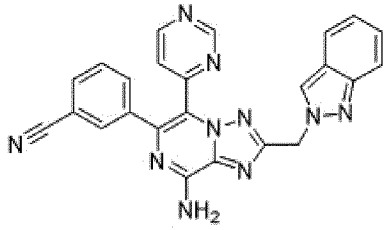
Микроволновый сосуд, загруженный 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(бромметил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрилом (20 мг, 0,031 ммоль) (из Примера 32, Стадии 5), 8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридином (15,08 мг, 0,062 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропипбифенил-2-ил)фосфин - (2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладием (1:1) (2,430 мг, 3,09 мкмоль) и карбонатом цезия (30,2 мг, 0,093 ммоль) герметично закрывали, и из сосуда откачивали воздух под высоким вакуумом и обратно наполняли азотом (повторяли три раза). 1,4-Диоксан (2,0 мл) и воду (0,67 мл) перемешивали при 90°С в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органическую фракцию отделяют и упаривают. Остаток обрабатывали ТФУ (1 мл) при 80°С в течение 20 мин. После удаления летучих веществ, остаток растворяли в метаноле и ДМСО и очищали преп-ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{24}H_{17}N_{10}$ $(M+H)^+$: m/z=445,2; найденный 445,2.

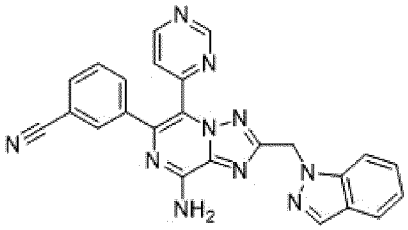
Пример 46. 3-(8-Амино-2-(пиразоло[1,5-*а*]пиридин-7-илметил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*а*]пиразин-6-ил)бензонитрил



Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 45, 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридином заменяя 8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин. Реакционную смесь очищали преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{24}H_{17}N_{10}$ $(M+H)^+$: m/z=445,2; найденный 445,2.

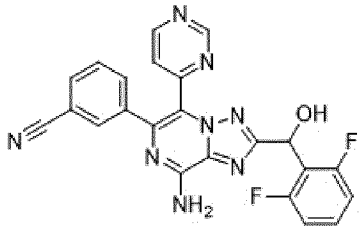
Пример 47 и Пример 48. 3-(2-((2*H*-Индазол-2-ил)метил)-8-амино-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*а*]пиразин-6-ил)бензонитрил и 3-(2-((1*H*-Индазол-1-ил)метил)-8-амино-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*а*]пиразин-6-ил)бензонитрил



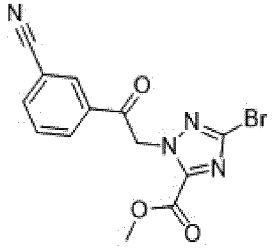


Смесь 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(бромметил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила (15 мг, 0,023 ммоль) (из Примера 32, Стадии 5), 1Н-индазола (4,1 мг, 0,035 ммоль), карбоната цезия (22,64 мг, 0,069 ммоль) в ДМФА (300 мкл) перемешивали при 50°С в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. Органическую фракцию отделяют и упаривают. Остаток обрабатывали ТФУ (1 мл) при 80°С в течение 20 мин. Летучие вещества удаляли *в вакууме*, остаток растворяли в метаноле и ДМСО и очищали преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением двух продуктов обоих в виде солей ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для обоих соединений $C_{24}H_{17}N_{10}$ $(M+H)^+$: m/z=445,2; найденный 445,2.

Пример 49. 3-(8-Амино-2-((2,6-дифторфенил)(гидрокси)метил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*а*]пиразин-6-ил)бензонитрил, пик 1

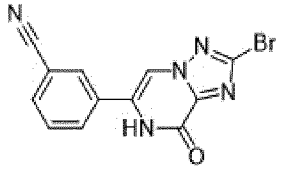


Стадия 1: Метил-3-бром-1-(2-(3-цианофенил)-2-оксоэтил)-1Н-1,2,4-триазол-5-карбоксилат



К раствору метил-3-бром-1*Н*-1,2,4-триазол-5-карбоксилата (5,0 г, 24,3 ммоль), 3-(2-бромацетил)бензонитрила (5,44 г, 24,3 ммоль) в ДМФА (100 мл) прибавляли карбонат калия (3,35 г, 24,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часа. Реакционную смесь затем разбавляли водой и ДХМ. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (5,2 г, 61%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{13}H_{10}BrN_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z=349,0; найденный 349,0.

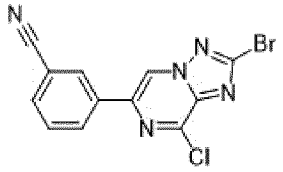
Стадия 2: 3-(2-Бром-8-оксо-7,8-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил



Метил-3-бром-1-(2-(3-цианофенил)-2-оксоэтил)-1*Н*-1,2,4-триазол-5-карбоксилат (10,5 г, 30,1 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (100 мл) и прибавляли ацетат аммония

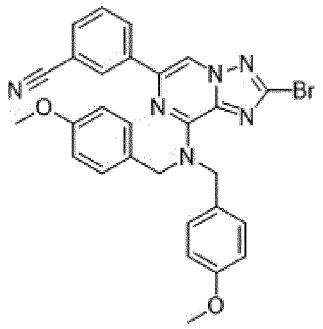
(23,18 г, 301 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в течение 12 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой. Полученный осадок собирали путем фильтрации, промывали водой и сушили в вакууме с получением продукта (8,4 г, 88%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{12}H_7BrN_5O$ $(M+H)^+$: m/z=316,0; найденный 316,0.

Стадия 3: 3-(2-Бром-8-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



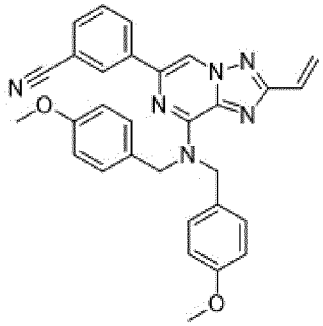
Смесь 3-(2-бром-8-оксо-7,8-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила (8,4 г, 26,6 ммоль) и $POCl_3$ (49,5 мл, 531 ммоль) перемешивали при 110°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь медленно прибавляли в колбу, содержащую лед и гидрокарбонат натрия. Полученный осадок собирали путем фильтрации, промывали водой и сушили с получением продукта (8,8 г, 99%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{12}H_6BrClN_5$ $(M+H)^+$: m/z=336,0; найденный 336,0.

Стадия 4: 3-(8-(Бис(4-метоксибензил)амино)-2-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



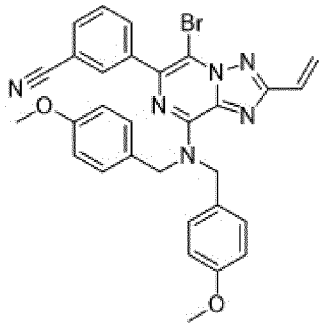
Смесь 3-(2-бром-8-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила (8,99 г, 26,9 ммоль), бис(4-метоксибензил)амина (10,37 г, 40,3 ммоль) и DIPEA (9,4 мл, 53,7 ммоль) в ДМФА (134 мл) перемешивали при 65°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой. Полученный осадок собирали путем фильтрации и сушили с получением продукта (14,1 г, 94%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{28}H_{24}BrN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=555,1; найденный 555,1.

Стадия 5: 3-(8-(Бис(4-метоксибензил)амино)-2-винил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



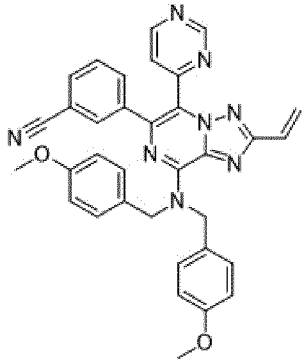
Смесь 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила (10,0 г, 18,0 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (3,88 г, 25,2 ммоль), трехосновного фосфата калия (9,55 г, 45,0 ммоль) и **хлор(2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропил-1,1′-бифенил)[2-(2′-амино-1,1′-бифенил)]палладия(II) (567 мг, 0,72 ммоль) в 1,4-диоксане** (200 мл) и воде (50 мл) перемешивали при 85°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и большую часть 1, 4-диоксана удаляли. Полученный осадок собирали путем фильтрации, промывали водой и сушили с получением неочищенного продукта (9,1 г), который использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{30}H_{27}N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=503,2; найденный 503,1.

Стадия 6. 3-(8-(Бис(4-метоксибензил)амино)-5-бром-2-винил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил



К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-винил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила (717 мг, 1,43 ммоль) в 10 мл дихлорметана прибавляли 1-бромпирролидин-2,5-дион (254 мг, 1,43 ммоль) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч, и непосредственно очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (780 мг, 94%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{30}H_{26}BrN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=581,1; найденный 581,2.

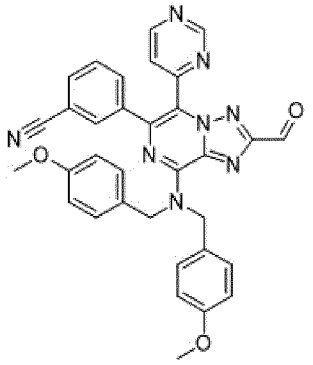
Стадия 7: 3-(8-(Бис(4-метоксибензил)амино)-5-(пиримидин-4-ил)-2-винил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил



Смесь 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-бром-2-винил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила (260 мг, 0,45 ммоль), 4-(трибутилстаннил)пиримидина (215 мг, 0,58 ммоль), хлорида лития (28,4 мг, 0,67 ммоль), хлорида меди(I) (67 мг, 0,67 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (52 мг, 0,045 ммоль) в ТГФ (5 мл) перемешивали при 90°C в течение 45 мин. Реакционную смесь погасили водой и экстрагировали

дихлорметаном. Объединенные органические слои концентрировали и очищали колонкой с силикагелем с получением желаемого продукта (176 мг, 67%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{34}H_{29}N_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z=581,2; найденный 581,1.

Стадия 8: 3-(8-(Бис(4-метоксибензил)амино)-2-формил-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил



Смесь 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-(пиримидин-4-ил)-2-винил-[1,2,4]триазоло[1,5-*а*]пиразин-6-ил)бензонитрила (176 мг, 0,3 ммоль), оксида осмия (VIII) (3 мг в 0,3 мл воды, 0,015 ммоль) и периодата натрия (292 мг, 1,36 ммоль) в ТГФ/воде (1:1, 6 мл) перемешивали при 65°С в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои концентрировали и очищали колонкой с силикагелем с получением желаемого продукта (130 мг, 74%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{33}H_{27}N_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z=583,2; найденный 583,2.

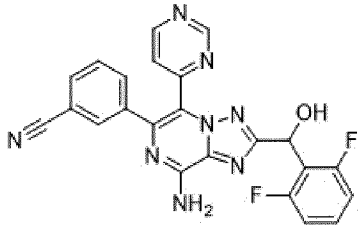
Стадия 9: 3-(8-Амино-2-((2,6-дифторфенил)(гидрокси)метил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил

Получения реактива Гриньяра: К раствору 1,3-дифтор-2-иодбензола (142 мг, 0,6 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) прибавляли раствор изопропилмагнийхлорида (296 мкл, 2 М) при -10 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, и использовали непосредственно на следующей стадии.

К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-формил-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*а*]пиразин-6-ил)бензонитрила (120 мг, 0,2 ммоль) в ТГФ (2 мл) прибавляли свежеполученный реактив Гриньяра с предыдущей стадии при -10 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, погасили раствором хлорида аммония (4 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Полученный материал растворяли в ТФУ (5 мл) и перемешивали при 80°С в течение 20 мин. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и подщелачивали прибавлением водного раствора $NaHCO_3$. Неочищенный материал непосредственно очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (60 мг, 64%) в виде рацемической смеси. Продукт затем разделяли хиральной ВЭЖХ, используя хиральную колонку (Phenomenex Lux 5 мкм Cellulose-4, 21,2×250 мм) и систему растворителей 75% EtOH в смеси гексанов (20 мл/мин). Пик 1 выделяли и дополнительно очищали, используя препаративную

ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ), с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{23}H_{15}F_2N_8O$ $(M+H)^+$: m/z=457,1; найденный 457,0.

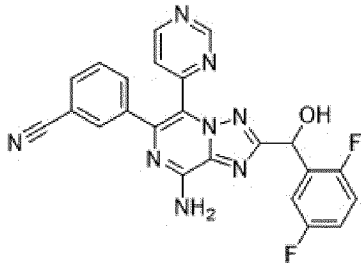
Пример 50. 3-(8-Амино-2-((2,6-дифторфенил)(гидрокси)метил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил, пик 2



Данное соединение получали, используя методику, аналогичную описанной для Примера 49. Продукт разделяли хиральной ВЭЖХ, используя хиральную колонку (Phenomenex Lux 5 мкм Cellulose-4, 21,2×250 мм) и систему растворителей 75% EtOH в смеси гексанов (20 мл/мин). Пик 2 выделяли и дополнительно очищали, используя препаративную ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ), с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{23}H_{15}F_2N_8O$ $(M+H)^+$: m/z=457,1; найденный 457,0.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,14 (д, *J*=1,3 Гц, 1H), 8,95 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,90 (дд, *J*=5,2, 1,4 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,78 (дт, *J*=7,6, 1,4 Гц, 1H), 7,74 (т, *J*=1,4 Гц, 1H), 7,54 (дт, *J*=7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,51-7,40 (м, 2H), 7,09 (т, *J*=8,4 Гц, 2H), 6,27 (с, 1H).

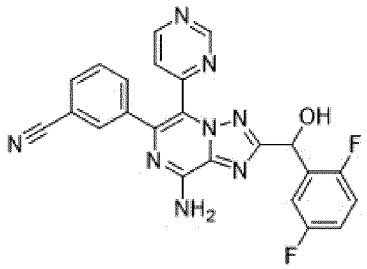
Пример 51. 3-(8-Амино-2-((2,5-дифторфенил)(гидрокси)метил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил, пик 1



К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-формил-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила (115 мг, 0,2 ммоль) в ТГФ (1 мл) прибавляли свежеполученный реагент Гриньяра (полученный с использованием методики, аналогичной описанной в Примере 49, Стадии 9, используя 1,4-дифтор-2-иодбензол вместо 1,3-дифтор-2-иодбензол) при -10 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, погасили раствором хлорида аммония (4 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Полученный материал растворяли в ТФУ (5 мл) и перемешивали при 80°C в течение 20 мин. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и подщелачивали прибавлением водного раствора $NaHCO_3$. Неочищенный материал непосредственно очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (70 мг, 77%) в виде рацемической смеси. Продукт затем разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ, используя хиральную колонку (Phenomenex Lux 5 мкм Cellulose-4, 21,2×250 мм) и

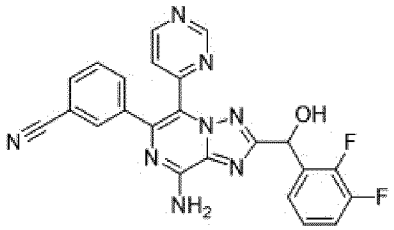
40% EtOH в смеси гексанов (20 мл/мин) в виде подвижной фазы. Пик 1 выделяли и дополнительно очищали, используя препаративную ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ), с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{23}H_{15}F_2N_8O$ $(M+H)^+$: m/z=457,1; найденный 457,0.

Пример 52. 3-(8-Амино-2-((2,5-дифторфенил)(гидрокси)метил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил, пик 2



Данное соединение получали, используя методику, аналогичную описанной для Примера 51. Продукт разделяли хиральной ВЭЖХ с использованием хиральной колонки (Phenomenex Lux 5 мкм Cellulose-4, 21,2×250 мм) и 40% EtOH в смеси гексанов (20 мл/мин) в виде подвижной фазы. Пик 2 выделяли и дополнительно очищали, используя препаративную ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ), с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{23}H_{15}F_2N_8O$ $(M+H)^+$: m/z=457,1; найденный 457,0.

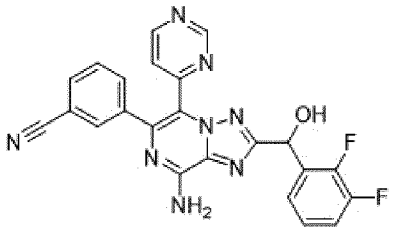
Пример 53. 3-(8-Амино-2-((2,3-дифторфенил)(гидрокси)метил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил, пик 1



К раствору 1,2-дифтор-3-иодбензола (70 мг, 0,3 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл), изопропилмагнийхлорид (150 мкл, 2 М раствор) прибавляли при -10 °С, и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч перед тем, как прибавляли раствор 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-формил-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила (60 мг, 0,1 ммоль) в ТГФ (1 мл) при -10 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, погасили раствором хлорида аммония (4 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Полученный материал растворяли в ТФУ (5 мл) и перемешивали при 80°С в течение 20 мин. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и подщелачивали прибавлением водного раствора $NaHCO_3$. Неочищенный материал непосредственно очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (30 мг, 70%) в виде рацемической смеси. Полученный продукт затем разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ, используя хиральную колонку (Phenomenex Lux 5 мкм Cellulose-4, 21,2×250 мм) и 40% EtOH в смеси гексанов (20

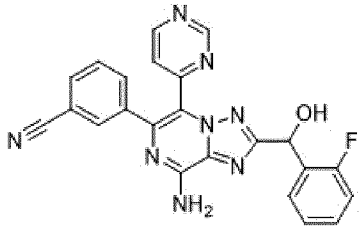
мл/мин) в виде подвижной фазы. Пик 1 выделяли и дополнительно очищали, используя препаративную ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ), с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{23}H_{15}F_2N_8O$ $(M+H)^+$: m/z=457,1; найденный 457,0.

Пример 54. 3-(8-Амино-2-((2,3-дифторфенил)(гидрокси)метил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил, пик 2



Данное соединение получали, используя методику, аналогичную описанной для Примера 53. Продукт разделяли хиральной ВЭЖХ с использованием хиральной колонки (Phenomenex Lux 5 мкм Cellulose-4, 21,2×250 мм) и 40% EtOH в смеси гексанов (20 мл/мин) в виде подвижной фазы. Пик 2 выделяли и дополнительно очищали, используя препаративную ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ), с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{23}H_{15}F_2N_8O$ $(M+H)^+$: m/z=457,1; найденный 457,0.

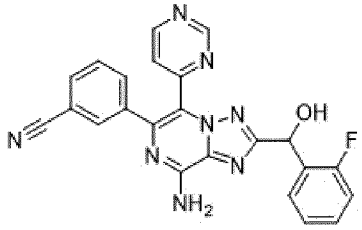
Пример 55. 3-(8-Амино-2-((2-фторфенил)(гидрокси)метил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил, пик 1



К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-формил-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила (100 мг, 0,17 ммоль) в ТГФ (2 мл) соответствующий реагент Гриньяра (свежеполученный, используя методику, аналогичную описанной в Примере 49, Стадия 9, используя 1-фтор-2-иодбензол вместо 1,3-дифтор-2-иодбензола) прибавляли при -10 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, погасили раствором хлорида аммония (4 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Полученный материал растворяли в ТФУ (5 мл) и перемешивали при 80°C в течение 20 мин. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и подщелачивали прибавлением водного раствора $NaHCO_3$. Неочищенный материал непосредственно очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (60 мг, 50%) в виде рацемической смеси. Полученный продукт затем разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ, используя хиральную колонку (Phenomenex Lux 5 мкм Cellulose-4, 21,2×250 мм) и 60% EtOH в смеси гексанов (20 мл/мин) в виде подвижной фазы. Пик 1 выделяли и дополнительно очищали, используя препаративную ЖХ/МС

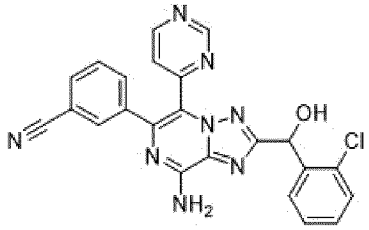
(pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ), с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{23}H_{16}FN_8O$ $(M+H)^+$: m/z=439,1; найденный 439,0.

Пример 56. 3-(8-Амино-2-((2-фторфенил)(гидрокси)метил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил, пик 2



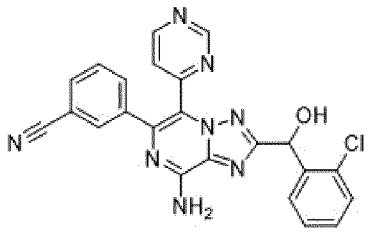
Данное соединение получали, используя методику, аналогичную описанной для Примера 55. Продукт разделяли хиральной ВЭЖХ с использованием хиральной колонки (Phenomenex Lux 5 мкм Cellulose-4, 21,2×250 мм) и 60% EtOH в смеси гексанов (20 мл/мин) в виде подвижной фазы. Пик 2 выделяли и дополнительно очищали, используя препаративную ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ), с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{23}H_{16}FN_8O$ $(M+H)^+$: m/z=439,1; найденный 439,0.

Пример 57. 3-(8-Амино-2-((2-хлорфенил)(гидрокси)метил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил, пик 1



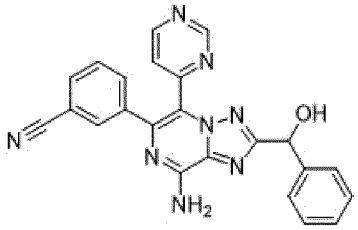
К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-формил-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила (100 мг, 0,17 ммоль) в ТГФ (2 мл) соответствующий реагент Гриньяра (свежеполученный, используя методику, аналогичную описанной в Примере 49, Стадия 9, используя 1-хлор-2-иодбензол вместо 1,3-дифтор-2-иодбензола) прибавляли при -10 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, погасили раствором хлорида аммония (4 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Полученный материал растворяли в ТФУ (5 мл) и перемешивали при 80°C в течение 20 мин. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и подщелачивали прибавлением водного раствора $NaHCO_3$. Неочищенный материал непосредственно очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (50 мг, 64%) в виде рацемической смеси. Полученный продукт затем разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ, используя хиральную колонку (Phenomenex Lux 5 мкм Cellulose-4, 21,2×250 мм) и 45% EtOH в смеси гексанов (20 мл/мин) в виде подвижной фазы. Пик 1 выделяли и дополнительно очищали, используя препаративную ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ), с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{23}H_{16}ClN_8O$ $(M+H)^+$: m/z=455,1; найденный 455,1.

Пример 58. 3-(8-Амино-2-((2-хлорфенил)(гидрокси)метил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил, пик 2



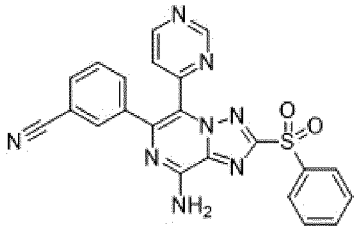
Данное соединение получали, используя методику, аналогичную описанной для Примера 57. Продукт разделяли хиральной ВЭЖХ с использованием хиральной колонки (Phenomenex Lux 5 мкм Cellulose-4, 21,2×250 мм) и 45% EtOH в смеси гексанов (20 мл/мин) в виде подвижной фазы. Пик 2 выделяли и дополнительно очищали, используя препаративную ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ), с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{23}H_{16}ClN_8O$ $(M+H)^+$: m/z=455,1; найденный 455,1.

Пример 59. 3-(8-Амино-2-(гидрокси(фенил)метил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил



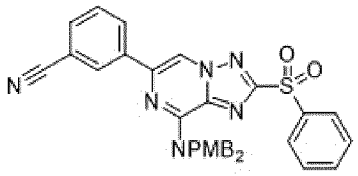
К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-формил-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила (20 мг, 0,17 ммоль) в ТГФ (2 мл) прибавляли фенилмагнийхлорид (3 М раствор в этиловом эфире, 0,17 мл) при -10 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, погасили раствором хлорида аммония (4 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Полученный материал растворяли в ТФУ (5 мл) и перемешивали при 80°С в течение 20 мин. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и очищали препаративной ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{23}H_{17}N_8O$ $(M+H)^+$: m/z=421,2; найденный 421,1.

Пример 60. 3-(8-Амино-2-(фенилсульфонил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил



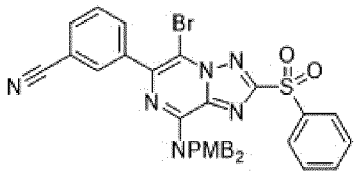
Стадия 1: 3-(8-Амино-2-(фенилсульфонил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-

ил)бензонитрил



Смесь 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила (33 мг, 0,06 ммоль) (из Примера 27, Стадия 4) и бензолсульфината натрия (100 мг, 0,6 ммоль) в 1 мл ДМСО перемешивали при 110°С в течение 48 ч, реакционную смесь погасили хлоридом аммония и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (18 мг, 50%), ЖХ-МС рассчитанный для $C_{34}H_{29}N_6O_4S$ $(M+H)^+$: m/z=617,2; найденный 617,2.

Стадия 2: 3-(8-(Бис(4-метоксибензил)амино)-5-бром-2-(фенилсульфонил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил

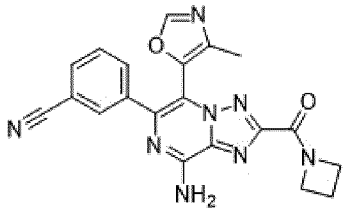


К раствору 3-(8-амино-2-(фенилсульфонил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*а*]пиразин-6-ил)бензонитрила (20 мг, 0,032 ммоль) в 1 мл дихлорметана прибавляли 1-бромпирролидин-2,5-дион (6 мг, 0,032 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч перед очисткой на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (18 мг, 80%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{34}H_{28}BrN_6O_4S$ $(M+H)^+$: m/z=695,1; найденный 695,2.

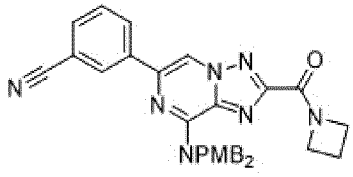
Стадия 3: 3-(8-Амино-2-(фенилсульфонил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил

Смесь 3-(8-(Бис(4-метоксибензил)амино)-5-бром-2-(фенилсульфонил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*а*]пиразин-6-ил)бензонитрила (10 мг, 0,014 ммоль), 4-(трибутилстаннил)пиримидина (11 мг, 0,029 ммоль), хлорида лития (1,0 мг, 0,022 ммоль), хлорида меди(I) (2,1 мг, 0,022 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (3,3 мг, 2,88 мкмоль) в ТГФ (2 мл) перемешивали при 90°С в течение 45 мин. Реакционную смесь фильтровали, и органический растворитель удаляли в вакууме, неочищенный продукт растворяли в 3 мл ТФУ и перемешивали при 80°С в течение 20 мин. После того. как ТФУ удаляли, неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{22}H_{15}N_8O_2S$ $(M+H)^+$: m/z=455,1; найденный 455,1.

Пример 61. 3-(8-Амино-2-(азетидин-1-карбонил)-5-(4-метилоксазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*а*]пиразин-6-ил)бензонитрил

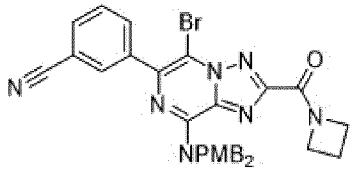


Стадия 1: 3-(2-(Азетидин-1-карбонил)-8-(бис(4-метоксибензил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил



Смесь 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила (99 мг, 0,18 ммоль) и азетидина (50 мг, 0,89 ммоль), $PdCl_2$(dppf) (26 мг, 0,036 ммоль) и Na_2CO_3 (57 мг, 0,48 ммоль) в 5 мл 1,4-диоксана и 1 мл воды перемешивали при 80°С в течение 18 ч в атмосфере CO из баллона, реакцию гасили хлоридом аммония и экстрагировали дихлорметан. Объединенные органические слои концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (44 мг, 44%), ЖХ-МС рассчитанный для $C_{32}H_{30}N_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z=560,2; найденный 560,2.

Стадия 2: 3-(2-(Азетидин-1-карбонил)-8-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил



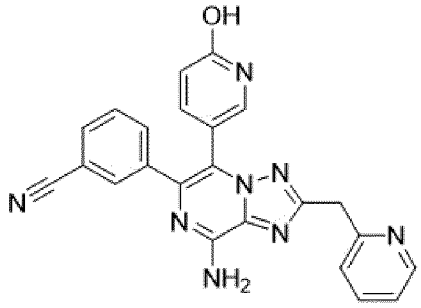
К раствору 3-(2-(азетидин-1-карбонил)-8-(бис(4-метоксибензил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила (40 мг, 0,125 ммоль) в 3 мл дихлорметана, 1-бромпирролидин-2,5-диона (23 мг, 0,125 ммоль) прибавляли при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч перед очисткой на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (50 мг, 100%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{32}H_{29}BrN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z=638,1; найденный 638,2.

Стадия 3: 3-(8-Амино-2-(азетидин-1-карбонил)-5-(4-метилоксазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил

Смесь 3-(2-(азетидин-1-карбонил)-8-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила (10 мг, 0,016 ммоль), 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазола (7 мг, 0,032 ммоль), карбоната натрия (5 мг, 0,048 ммоль) и **хлор(2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропил-1,1′-бифенил)[2-(2′-амино-1,1′-бифенил)]палладия(II) (5 мг, 0,006 ммоль) в** 4:1 ТГФ/воды (2 мл) перемешивали при 100°С в течение 75 мин. Реакционную смесь фильтровали, и органический растворитель удаляли в вакууме, неочищенный продукт растворяли в 3 мл ТФУ и перемешивали при 80°С в течение 20 мин. После того, как ТФУ удаляли,

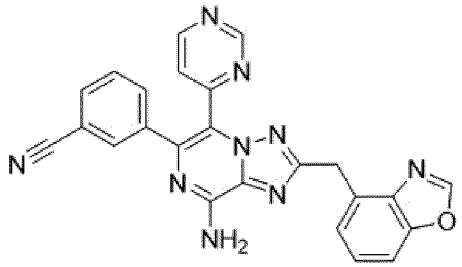
неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ), с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{20}H_{17}N_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z=401,2; найденный 401,1.

Пример 62. 3-(8-амино-5-(6-гидроксипиридин-3-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



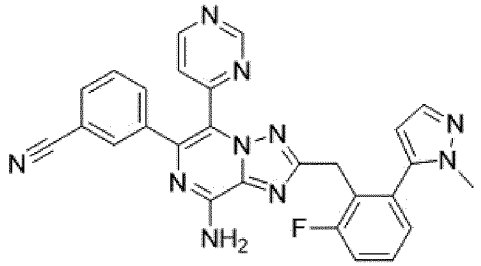
Смесь 3-(8-Амино-5-бром-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила (Пример 27, Стадия 7; 10 мг, 0,025 ммоль), (6-метоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты (10 мг, 0,042 ммоль), карбоната цезия (17,7 мг, 0,116 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропил-1,1′-бифенил)[2-(2′-амино-1,1′-бифенил)]палладия(II) (2,26 мг, 2,88 мкмоль) (XPhos Pd G2) в 1,4-диоксане (500 мкл) и воде (100 мкл) продували N_2 и нагревали при 95°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали и прибавляли MeCN (0,5 мл) и TMSCl (0,5 мл), смесь нагревали при 80°C в течение 30 мин перед тем, как концентрировали, и очищали препаративной ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{23}H_{17}N_8O$ $(M+H)^+$: 421,1; найденный 421,2.

Пример 63. 3-(8-амино-2-(бензо[d]оксазол-4-илметил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



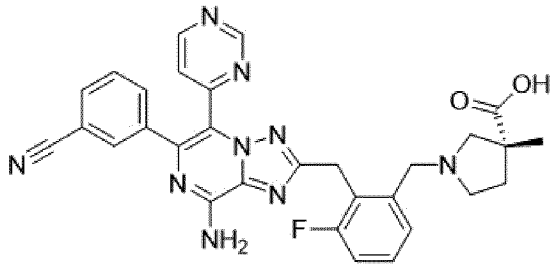
Смесь 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(бромметил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрила (Пример 32, Стадия 5; 10 мг, 0,022 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]оксазола (11 мг, 0,044 ммоль), карбоната цезия (17,7 мг, 0,116 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропил-1,1′-бифенил)[2-(2′-амино-1,1′-бифенил)]палладия(II) (2,26 мг, 2,88 мкмоль) (XPhos Pd G2) в 1,4-диоксане (500 мкл) и воде (100 мкл) продували N_2 и нагревали при 95°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали и прибавляли ТФУ (1 мл), смесь нагревали при 100°C в течение 30 мин перед тем, как концентрировали, и очищали препаративной ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{24}H_{16}N_9O$ $(M+H)^+$: 446,1; найденный 446,1.

Пример 64. 3-(8-амино-2-(2-фтор-6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)бензил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



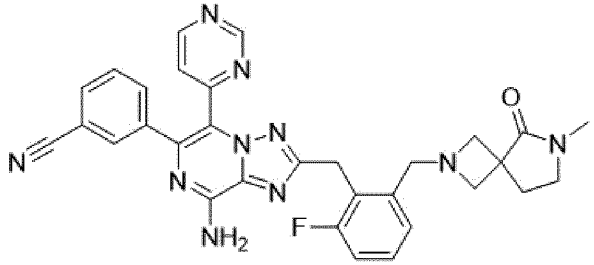
Смесь 3-(8-амино-2-(2-хлор-6-фторбензил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрила (Пример 30, Стадия 3;10 мг, 0,022 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (9,2 мг, 0,044 ммоль), карбоната цезия (17,7 мг, 0,116 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропил-1,1′-бифенил)[2-(2′-амино-1,1′-бифенил)]палладия(II) (2,26 мг, 2,88 мкмоль) (XPhos Pd G2) в 1,4-диоксане (500 мкл) и воде (100 мкл) продували N_2 и нагревали при 95°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали и очищали препаративной ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{27}H_{20}N_{10}F$ $(M+H)^+$: 503,2. найденный: 503,1.

Пример 65. (R)-1-(2-((8-амино-6-(3-цианофенил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-ил)метил)-3-фторбензил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота



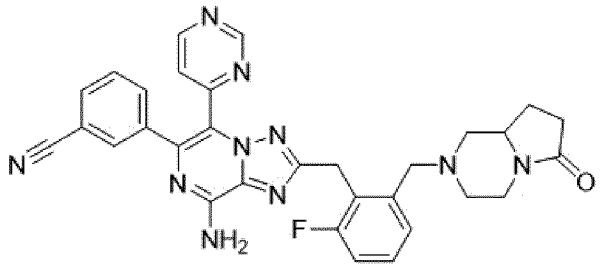
Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 30, (R)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислотой заменяя (S)-пирролидин-3-карбоновую кислоту. Реакционную смесь очищали преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{30}H_{27}N_9O_2F$ $(M+H)^+$: m/z=564,2; найденный 564,2.

Пример 66. 3-(8-амино-2-(2-фтор-6-((6-метил-5-оксо-2,6-диазаспиро[3,4]октан-2-ил)метил)бензил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



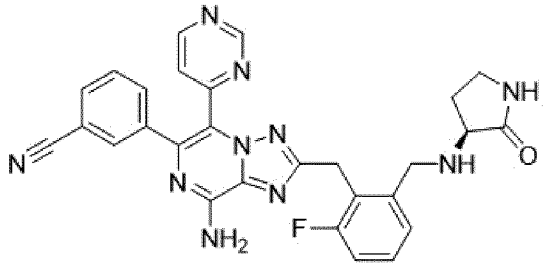
Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 30, 6-метил-2,6-диазаспиро[3,4]октан-5-оном заменяя (S)-пирролидин-3-карбоновую кислоту. Реакционную смесь очищали преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{31}H_{28}N_{10}OF$ $(M+H)^+$: m/z=575,2; найденный 575,2.

Пример 67. 3-(8-амино-2-(2-фтор-6-((6-оксогексагидропирроло[1,2-a]пиразин-2(1H)-ил)метил)бензил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



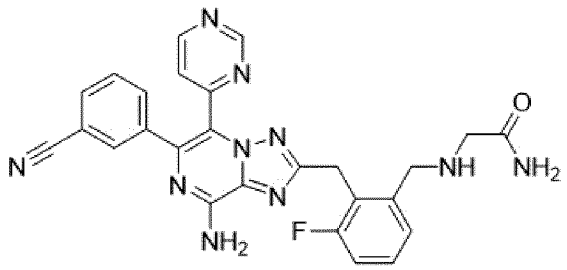
Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 30, гексагидропирроло[1,2-a]пиразин-6(2H)-оном заменяя (S)-пирролидин-3-карбоновую кислоту. Реакционную смесь очищали преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{31}H_{28}N_{10}OF$ $(M+H)^+$: m/z=575,2; найденный 575,2.

Пример 68. (S)-3-(8-амино-2-(2-фтор-6-(((2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)бензил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



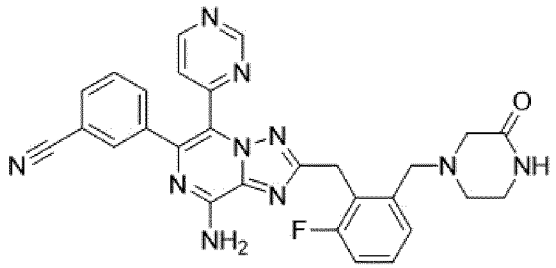
Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 30, (S)-3-аминопирролидин-2-оном заменяя (S)-пирролидин-3-карбоновую кислоту. Реакционную смесь очищали преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{28}H_{24}N_{10}OF$ $(M+H)^+$: m/z=535,2; найденный 535,2.

Пример 69. 2-((2-((8-амино-6-(3-цианофенил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-ил)метил)-3-фторбензил)амино)ацетамид



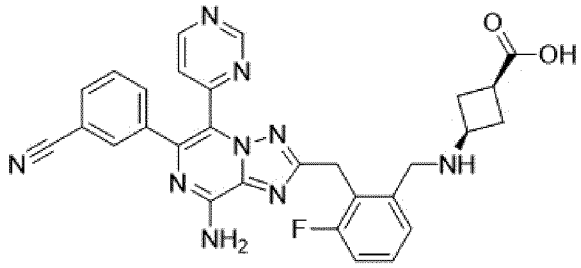
Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 30, 2-аминоацетамидом заменяя (S)-пирролидин-3-карбоновую кислоту. Реакционную смесь очищали преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{26}H_{22}N_{10}OF$ $(M+H)^+$: m/z=509,2; найденный 509,2.

Пример 70. 3-(8-амино-2-(2-фтор-6-((3-оксопиперазин-1-ил)метил)бензил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 30, пиперазин-2-оном заменяя (S)-пирролидин-3-карбоновую кислоту. Реакционную смесь очищали преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{28}H_{24}N_{10}OF$ $(M+H)^+$: m/z=535,2; найденный 535,2.

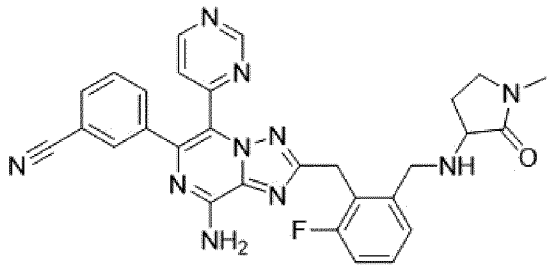
Пример 71. (1S,3S)-3-((2-((8-амино-6-(3-цианофенил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-ил)метил)-3-фторбензил)амино)циклобутан-1-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 30, (1s,3s)-3-аминоциклобутан-1-карбоновой кислотой заменяя (S)-пирролидин-3-карбоновую кислоту. Реакционную смесь очищали преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{29}H_{25}N_9O_2F$ $(M+H)^+$: m/z=550,2; найденный 550,2.

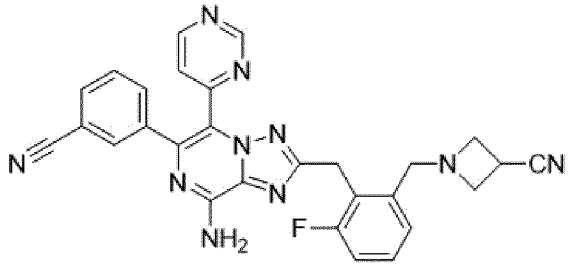
Пример 72. 3-(8-амино-2-(2-фтор-6-(((1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)бензил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-

ил)бензонитрил



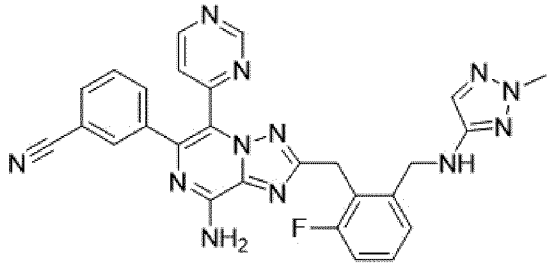
Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 30, 3-амино-1-метилпирролидин-2-оном заменяя (S)-пирролидин-3-карбоновую кислоту. Реакционную смесь очищали преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{29}H_{26}N_{10}OF$ $(M+H)^+$: m/z=549,2; найденный 549,2.

Пример 73. 1-(2-((8-амино-6-(3-цианофенил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-ил)метил)-3-фторбензил)азетидин-3-карбонитрил



Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 30, азетидин-3-карбонитрилом заменяя (S)-пирролидин-3-карбоновую кислоту. Реакционную смесь очищали преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{28}H_{22}N_{10}F$ $(M+H)^+$: m/z=517,2; найденный 517,2.

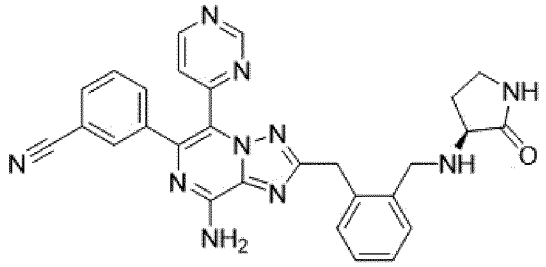
Пример 74. 3-(8-амино-2-(2-фтор-6-(((2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)амино)метил)бензил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



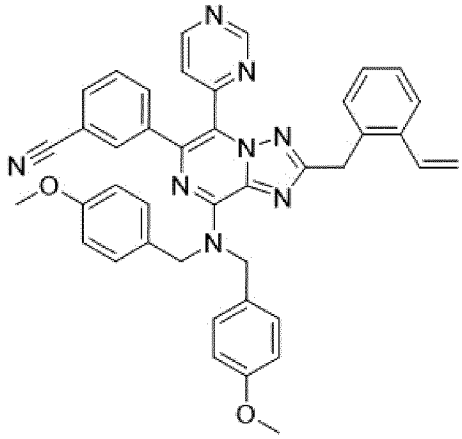
К раствору 3-(8-амино-2-(2-фтор-6-формилбензил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрила (Пример 30, стадия 5; 10 мг, 0,02 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) прибавляли 2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-амин (4,0 мг, 0,04 ммоль) затем ТФУ (4 мкл, 0,08 ммоль). Через 1 ч триацетоксиборогидрид натрия (8,5 мг, 0,04 ммоль) прибавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, и смесь концентрировали и очищали препаративной ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода с

ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{27}H_{22}FN_{12}$ $(M+H)^+$: 533,2 найденный 533,2.

Пример 75. (S)-3-(8-амино-2-(2-(((2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)бензил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил

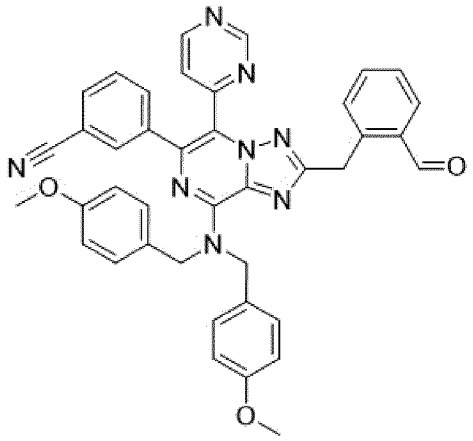


Стадия 1: 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-(пиримидин-4-ил)-2-(2-винилбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



Смесь 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(2-хлорбензил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрила (Пример 41, стадия 3; 149 мг, 0,22 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (68 мг, 0,44 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропипбифенил-2-ил)фосфин - (2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (17 мг, 21,6 мкмоль) и K_3PO_4 (94 мг, 0,44 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл)/воде (0,8 мл) перемешивали при 110°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и полученный остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{41}H_{35}N_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z=671,3; найденный 671,2.

Стадия 2: 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(2-формилбензил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил

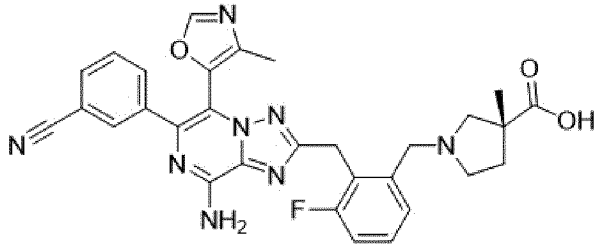


К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-(пиримидин-4-ил)-2-(2-винилбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила (60 мг, 0,089 ммоль) в ТГФ (1 мл) и воде (1 мл) прибавляли 0,157 М тетраоксид осмия в воде (0,02 ммоль). Через 2 мин прибавляли метапериодат натрия (86 мг, 0,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°С в течение 1 ч перед тем, как погасили насыщ. $Na_2S_2O_3$. Смесь экстрагировали ДХМ. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{40}H_{33}N_8O_3$ (M+H)+: m/z=673,3; найденный 673,3.

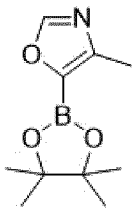
Стадия 3: (S)-3-(8-амино-2-(2-(((2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)бензил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил

К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(2-формилбензил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила (13,4 мг, 0,02 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) прибавляли (S)-3-аминопирролидин-2-он (4,1 мг, 0,04 ммоль), затем уксусную кислоту (4 мкл, 0,08 ммоль). Через 1 ч триацетоксиборогидрид натрия (8,5 мг, 0,04 ммоль) прибавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, и смесь концентрировали, затем 0,5 мл ТФУ прибавляли к смеси, и данную смесь нагревали при100°С в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{28}H_{25}N_{10}O$ $(M+H)^+$: 517,2; найденный 517,2.

Пример 76. (R)-1-(2-((8-амино-6-(3-цианофенил)-5-(4-метилоксазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-2-ил)метил)-3-фторбензил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота

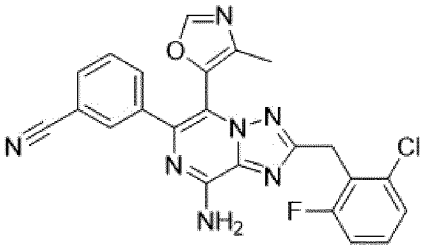


Стадия 1: 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазол



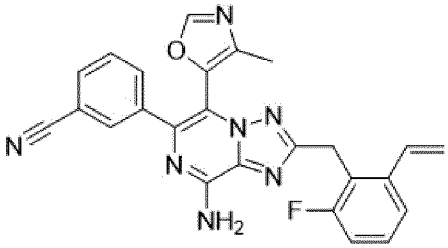
К раствору 4-метилоксазола (0,654 г, 7,87 ммоль) в гептане (3 мл) и Et_2O (1 мл) прибавляли димер (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) (0,221 г, 0,393 ммоль), 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-дипиридил (0,211 г, 0,787 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,841 мл, 11,80 ммоль). Затем из сосуда откачивали воздух под высоким вакуумом и обратно наполняли азотом. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем концентрировали и очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта в виде бесцветного масла. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{10}H_{17}BNO_3$ $(M+H)^+$: m/z=210,1; найденный 128,0 (в виде соответствующей бороновой кислоты).

Стадия 2: 3-(8-амино-2-(2-хлор-6-фторбензил)-5-(4-метилоксазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



Смесь 3-(8-амино-5-бром-2-(2-хлор-6-фторбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрила (Пример 30, Стадия 2; 500 мг, 1,09 ммоль), 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазола (274 мг, 1,31 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (126 мг, 0,11 ммоль) и Cs_2CO_3 (712 мг, 2,185 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (200 мкл) продували N_2 и нагревали при 95°C в течение 7 ч. Смесь концентрировали и очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{23}H_{16}N_7OClF$ $(M+H)^+$: 460,1. найденный: 460,1.

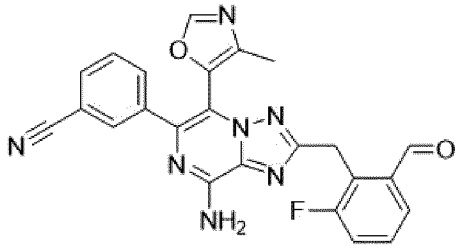
Стадия 3: 3-(8-амино-2-(2-фтор-6-винилбензил)-5-(4-метилоксазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



Смесь 3-(8-амино-2-(2-хлор-6-фторбензил)-5-(4-метилоксазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрила (101 мг, 0,22 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (68 мг, 0,44 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропипбифенил-2-ил)фосфин-(2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (17 мг,

21,6 мкмоль) и K_3PO_4 (94 мг, 0,44 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл)/воде (0,4 мл) перемешивали при 110°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и полученный остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта в виде бесцветного масла. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{25}H_{19}FN_7O$ $(M+H)^+$: m/z=452,1; найденный 452,2.

Стадия 4: 3-(8-амино-2-(2-фтор-6-формилбензил)-5-(4-метилоксазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил

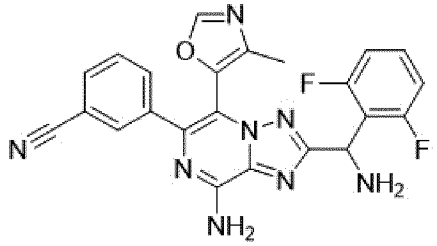


К раствору 3-(8-амино-2-(2-фтор-6-винилбензил)-5-(4-метилоксазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрила (40 мг, 0,089 ммоль) в ТГФ (1 мл) и воде (1 мл) прибавляли 0,157 М тетраоксид осмия в воде (0,02 ммоль). Через 2 мин прибавляли метапериодат натрия (86 мг, 0,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч перед тем, как погасили насыщ. $Na_2S_2O_3$. Смесь экстрагировали ДХМ. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{24}H_{17}FN_7O_2$ (M+H)+: m/z=454,1; найденный 454,1.

Стадия 5: (R)-1-(2-((8-амино-6-(3-цианофенил)-5-(4-метилоксазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-ил)метил)-3-фторбензил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота

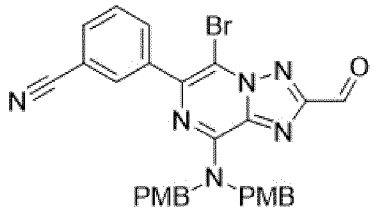
К раствору 3-(8-амино-2-(2-фтор-6-формилбензил)-5-(4-метилоксазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрила (10 мг, 0,02 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) прибавляли (R)-3-метилпирролидин-3-карбоновую кислоту (4,8 мг, 0,04 ммоль), затем уксусную кислоту (4 мкл, 0,08 ммоль). Через 1 ч триацетоксиборогидрид натрия (8,5 мг, 0,04 ммоль) прибавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, и смесь концентрировали и очищали препаративной ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{30}H_{28}FN_8O_3$ $(M+H)^+$: 567,2; найденный 567,2.

Пример 77. 3-(8-амино-2-(амино(2,6-дифторфенил)метил)-5-(4-метилоксазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



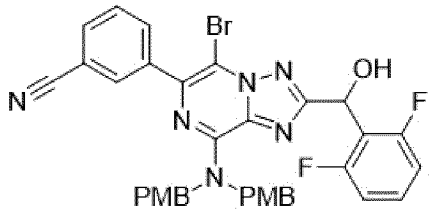
Стадия 1: 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-бром-2-формил-

[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



Смесь 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-бром-2-винил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрила (Пример 32, стадия 2; 174 мг, 0,3 ммоль), оксида осмия (VIII) (3 мг в 0,3 мл воды, 0,015 ммоль) и периодата натрия (292 мг, 1,36 ммоль) в ТГФ/воде (1:1, 6 мл) перемешивали при 65°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои концентрировали, и очищали колонкой с силикагелем с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{29}H_{24}N_6O_3Br$ $(M+H)^+$: m/z=583,1; найденный 583,1.

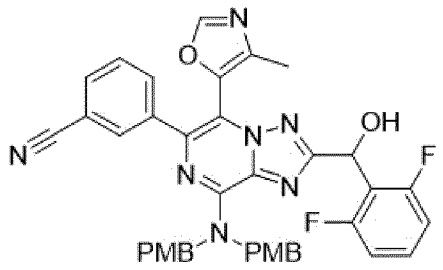
Стадия 2: 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-бром-2-((2,6-дифторфенил)(гидрокси)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



Получения реактива Гриньяра: К раствору 1,3-дифтор-2-иодбензола (142 мг, 0,6 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) прибавляли раствор изопропилмагнийхлорида (296 мкл, 2 М) при -10 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, и использовали непосредственно на следующей стадии.

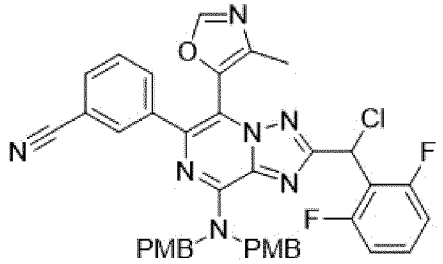
К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-бром-2-формил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрила (120 мг, 0,2 ммоль) в ТГФ (2 мл) свежеполученный реактив Гриньяра с предыдущей стадии прибавляли при -10 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, погасили раствором хлорида аммония (4 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои концентрировали в вакууме и очищали колонкой с силикагелем с получением желаемого продукта в виде рацемической смеси. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{35}H_{28}N_6O_3BrF_2$ $(M+H)^+$: m/z=697,1; найденный 697,1.

Стадия 3: 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((2,6-дифторфенил)(гидрокси)метил)-5-(4-метилоксазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



Смесь 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-бром-2-((2,6-дифторфенил)(гидрокси)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила (382 мг, 0,55 ммоль), 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазола (137 мг, 0,65 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропипбифенил-2-ил)фосфин-(2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (17 мг, 21,6 мкмоль) и Cs_2CO_3 (356 мг, 1,09 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (200 мкл) продували N_2 и нагревали при 95°C в течение 7 ч. Смесь концентрировали и очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта в виде бесцветного масла. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{39}H_{32}N_7O_4F_2$ $(M+H)^+$: 700,2; найденный: 700,2.

Стадия 4: 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(хлор(2,6-дифторфенил)метил)-5-(4-метилоксазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил



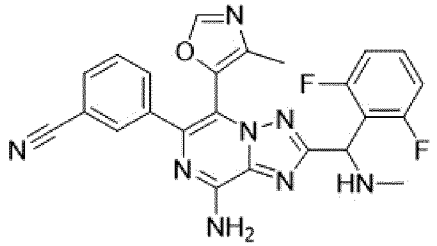
К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((2,6-дифторфенил)(гидрокси)метил)-5-(4-метилоксазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила (201 мг, 0,29 ммоль) в 2 мл дихлорметана прибавляли тионилхлорид (105 мкл, 1,435 ммоль) при комн. темп. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч, концентрировали и использовали на следующей стадии без любой дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{39}H_{31}N_7O_3ClF_2$ $(M+H)^+$: m/z=718,2; найденный 718,2.

Стадия 5: 3-(8-амино-2-(амино(2,6-дифторфенил)метил)-5-(4-метилоксазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил

К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(хлор(2,6-дифторфенил)метил)-5-(4-метилоксазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила (40 мг, 0,084 ммоль) в 1 мл ДМСО прибавляли раствор аммиака (1 мл). Смесь нагревали в условиях микроволнового облучения при 100°C в течение 10 ч перед тем, как разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Полученный остаток растворяли в ТФУ (1 мл) и перемешивали при 80°C в течение 20 мин. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и подщелачивали прибавлением водн. раствором $NaHCO_3$. Неочищенный материал непосредственно очищали на колонке с

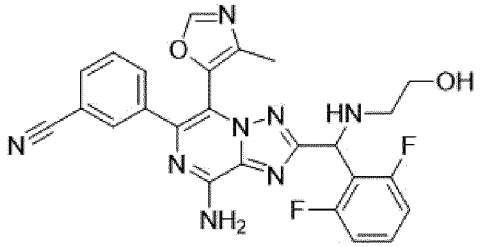
силикагелем с получением желаемого продукта в виде рацемической смеси. Продукт затем разделяли хиральной ВЭЖХ, используя хиральную колонку (AM-1) и систему растворителей 45% EtOH в смеси гексанов (20 мл/мин). Пик 1 выделяли и дополнительно очищали, используя препаративную ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ), с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{23}H_{17}F_2N_8O$ $(M+H)^+$: m/z=459,1; найденный 459,0.

Пример 78. 3-(8-амино-2-((2,6-дифторфенил)(метиламино)метил)-5-(4-метилоксазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



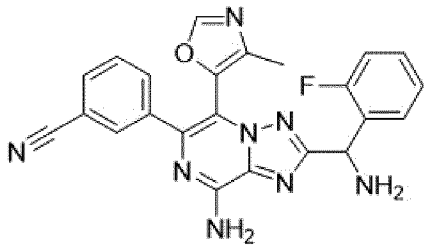
Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 77, метиламином (2М ТГФ раствор) заменяя раствор аммиака на стадии 5. Кроме того, реакцию замещения проводили при 70°C в течение 1 ч с 2 эквивалентами K_2CO_3. После снятия защиты рацемический продукт отделяли с помощью хиральной ВЭЖХ, используя хиральную колонку (C2) и систему растворителей 30% EtOH в смеси гексанов (20 мл/мин). Пик 2 выделяли и дополнительно очищали, используя препаративную ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ), с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{24}H_{19}F_2N_8O$ $(M+H)^+$: m/z=473,2; найденный 473,2.

Пример 79. 3-(8-амино-2-((2,6-дифторфенил)((2-гидроксиэтил)амино)метил)-5-(4-метилоксазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



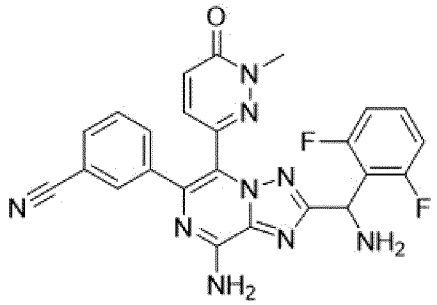
Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 77, 2-аминоэтан-1-олом заменяя раствор аммиака на стадии 5. Кроме того, реакцию замещения проводили при 70°C в течение 1 ч с 2 эквивалентами K_2CO_3. После снятия защиты реакционную смесь очищали преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{25}H_{21}N_8O_2F_2$ $(M+H)^+$: m/z=503,2; найденный 503,2.

Пример 80. 3-(8-амино-2-(амино(2-фторфенил)метил)-5-(4-метилоксазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



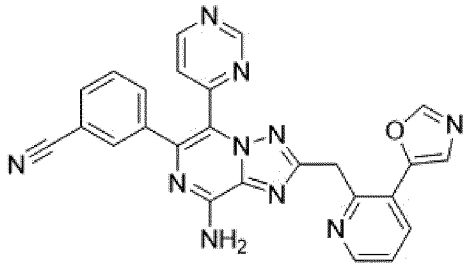
Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 77 1-фтор-2-иодбензолом заменяя 1,3-дифтор-2-иодбензолом на стадии 2. Конечную реакционную смесь очищали преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{23}H_{18}N_8OF$ $(M+H)^+$: m/z=441,1; найденный 441,2.

Пример 81. 3-(8-амино-2-(амино(2,6-дифторфенил)метил)-5-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 77, 2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридазин-3(2H)-оном заменяя 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазол на стадии 3. Конечную реакционную смесь очищали преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{24}H_{18}N_9OF_2$ $(M+H)^+$: m/z=486,1; найденный 486,2.

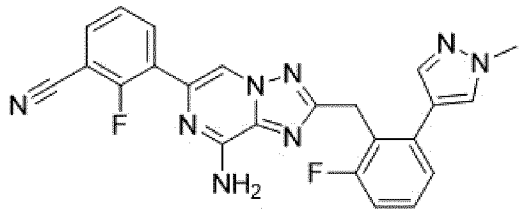
Пример 82. 3-(8-амино-2-((3-(оксазол-5-ил)пиридин-2-ил)метил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 122, 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазолом заменяя 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол на стадии 4. Реакционную смесь очищали преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{25}H_{17}N_{10}O$ $(M+H)^+$: m/z=473,1; найденный 473,2.

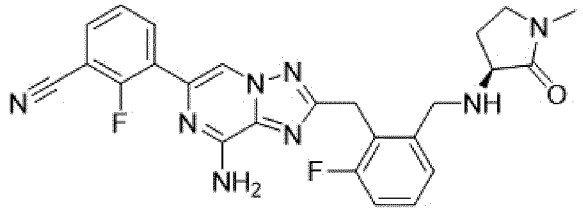
Пример 83. 3-(8-амино-2-(2-фтор-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил)-

[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил

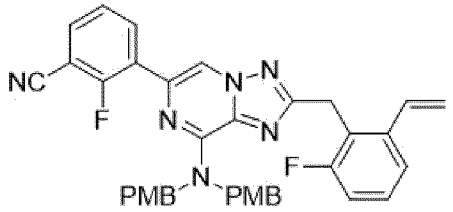


Смесь 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(2-хлор-6-фторбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрила (13 мг, 0,022 ммоль) (из Примера 99, стадии 4), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (9,5 мг, 0,044 ммоль), карбоната цезия (17,7 мг, 0,116 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропил-1,1′-бифенил)[2-(2′-амино-1,1′-бифенил)]палладия(II) (2,26 мг, 2,88 мкмоль) (XPhos Pd G2) в 1,4-диоксане (500 мкл) и воде (100 мкл) продували N_2 и нагревали при 95°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали и растворяли в ТФУ (1 мл) и перемешивали при 100°C в течение 20 мин. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и очищали препаративной ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{23}H_{17}F_2N_8$ $(M+H)^+$: m/z=443,1; найденный 443,2.

Пример 84. (S)-3-(8-амино-2-(2-фтор-6-(((1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)бензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил



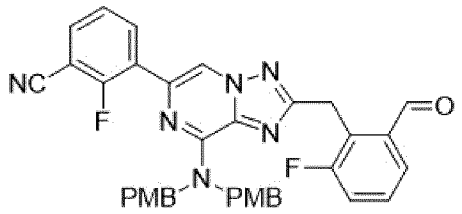
Стадия 1: 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(2-фтор-6-винилбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил



Смесь 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(2-хлор-6-фторбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрила (Пример 99, стадия 4; 70 мг, 0,11 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (34 мг, 0,22 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропипбифенил-2-ил)фосфин - (2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (8,5 мг, 10,8 мкмоль) и K_3PO_4 (47 мг, 0,22 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл)/воде (0,4 мл) перемешивали при 110°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и полученный остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{37}H_{31}F_2N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=629,2; найденный 629,3.

Стадия 2: 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(2-фтор-6-формилбензил)-

[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил

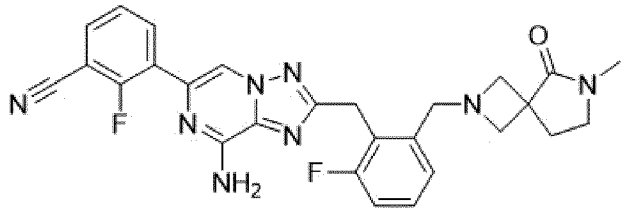


К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(2-фтор-6-винилбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрила (56 мг, 0,089 ммоль) в ТГФ (1 мл) и воде (1 мл) прибавляли 0,157 М тетраоксид осмия в воде (0,02 ммоль). Через 2 мин прибавляли метапериодат натрия (86 мг, 0,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°С в течение 1 ч перед тем, как погасили насыщ. $Na_2S_2O_3$. Смесь экстрагировали ДХМ. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{36}H_{29}F_2N_6O_3$ (M+H)+: m/z=631,2; найденный 631,1.

Стадия 3: (S)-3-(8-амино-2-(2-фтор-6-(((1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)бензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил

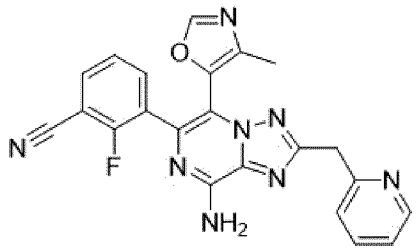
К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(2-фтор-6-формилбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрила (10 мг, 0,02 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) прибавляли (S)-3-амино-1-метилпирролидин-2-он (4,6 мг, 0,04 ммоль) затем уксусную кислоту (4 мкл, 0,08 ммоль). Через 1 ч триацетоксиборогидрид натрия (8,5 мг, 0,04 ммоль) прибавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, и смесь концентрировали, затем 0,5 мл ТФУ прибавляли к смеси, и данную смесь нагревали при100°С в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{25}H_{23}N_8OF_2$ $(M+H)^+$: 489,2; найденный: 489,2.

Пример 85. 3-(8-амино-2-(2-фтор-6-((6-метил-5-оксо-2,6-диазаспиро[3,4]октан-2-ил)метил)бензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил

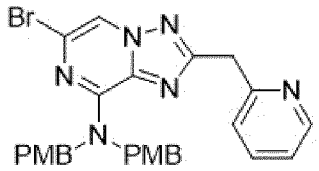


Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 84, 6-метил-2,6-диазаспиро[3,4]октан-5-оном заменяя (S)-3-амино-1-метилпирролидин-2-он на стадии 3. Реакционную смесь очищали преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{27}H_{25}N_8OF_2$ $(M+H)^+$: m/z=515,2; найденный 515,2.

Пример 86. 3-(8-амино-5-(4-метилоксазол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил

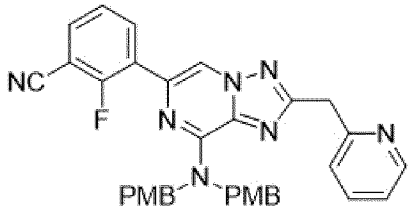


Стадия 1: 6-бром-N, N-бис(4-метоксибензил)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-8-амин



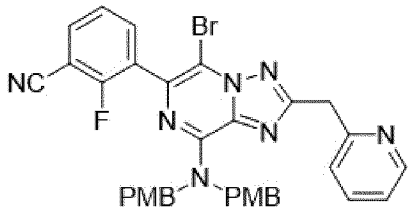
В колбу, загруженную 2-(пиридин-2-ил)уксусной кислотой (164 мг, 1,2 ммоль), HATU (708 мг, 1,9 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) прибавляли 1,2-диамино-3-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-бромпиразин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат (400 мг, 0,62 ммоль) с последующим прибавлением DIEA (0,65 мл, 3,72 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 6 ч, ЖХМС показал завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и водой. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{27}H_{26}BrN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=545,1; найденный 545,2.

Стадия 2: 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил



В колбу загружали 6-бром-N, N-бис(4-метоксибензил)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-8-амин (108 мг, 0,2 ммоль), (3-циано-2-фторфенил)бороновую кислоту (49,7 мг, 0,35 ммоль), Cs_2CO_3 (134 мг, 0,41 ммоль), Pd-тетракис (23 мг, 0,02 ммоль), 1,4-диоксан (2 мл) и воду (0,2 мл), из колбы откачивали воздух в вакууме и повторно наполняли N_2 (повторяли три раза). Смесь нагревали при 100°C в течение 8 ч. ЖХМС показал полное завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и водой. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{34}H_{29}FN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=586,2; найденный 586,2.

Стадия 3: 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-бром-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил

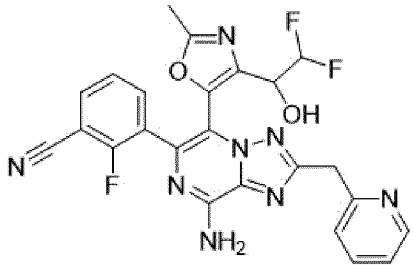


К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрила (146 мг, 0,25 ммоль) в 3 мл дихлорметана прибавляли 1-бромпирролидин-2,5-дион (46 мг, 0,25 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч перед концентрированием и очисткой на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{34}H_{28}FBrN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=664,1; найденный 664,2.

Стадия 4: 3-(8-амино-5-(4-метилоксазол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил

Смесь 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-бром-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрила (15 мг, 0,022 ммоль), 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазола (Пример 76, стадия 1; 9,1 мг, 0,044 ммоль), карбонат цезия (17,7 мг, 0,116 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропил-1,1′-бифенил)[2-(2′-амино-1,1′-бифенил)]палладия(II) (2,26 мг, 2,88 мкмоль) (XPhos Pd G2) в 1,4-диоксане (500 мкл) и воде (100 мкл) продували N_2 и нагревали при 95°С в течение 1 ч. Смесь концентрировали, затем 0,5 мл ТФУ прибавляли к смеси, и данную смесь нагревали при100°С в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{22}H_{16}N_8OF$ $(M+H)^+$: 427,1. найденный: 427,1.

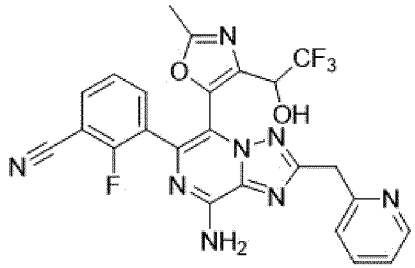
Пример 87. 3-(8-амино-5-(4-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)-2-метилоксазол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил



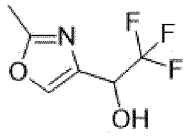
Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 86, 4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,2-дифторэтил)-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазолом (Пример 35, стадия 3) заменяя 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазол на стадии 4. Реакционную смесь очищали преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{24}H_{18}N_8O_2F_3$ $(M+H)^+$: m/z=507,1; найденный 507,2.

Пример 88. 3-(8-амино-5-(2-метил-4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)оксазол-5-

ил)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил

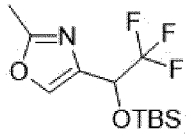


Стадия 1: 2,2,2-трифтор-1-(2-метилоксазол-4-ил)этан-1-ол



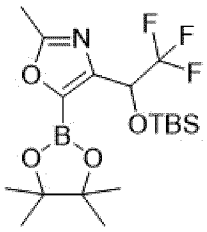
К раствору 2-метилоксазол-4-карбальдегида (300 мг, 2,70 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) прибавляли триметил(трифторметил)силан (797 мкл, 5,40 ммоль) по каплямс последующим прибавлением CsF (820 мг, 5,40 ммоль). После перемешивания при комн. темп. в течение 30 мин, прибавляли TBAF (1M раствор ТГФ, 2,70 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 10 мин перед тем, как погасили насыщ. NH_4Cl. Смесь дважды экстрагировали EtOAc, Объединенные органические слои промывали насыщ. раствор NaCl, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла, которое было использовано непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитанный для $C_6H_7F_3NO_2$ $(M+H)^+$: m/z=182,0; найденный 182,0.

Стадия 2: 4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,2,2-трифторэтил)-2-метилоксазол



В высушенной пламенем круглодонной колбе, снабженной магнитной мешалкой, раствор 2,2,2-трифтор-1-(2-метилоксазол-4-ил)этан-1-ола (1,24 г, 6,87 ммоль) в ДХМ (10 мл) обрабатывали при комн. темп. трет-бутилхлордиметилсиланом (1,13 г, 6,88 ммоль) с последующей обработкой имидазолом (0,47 г, 6,87 ммоль), и полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. После завершения прибавляли воду, чтобы погасить реакционную смесь. Смесь затем экстрагировали EtOAc, органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{12}H_{21}F_3NO_2Si$ $(M+H)^+$: m/z=296,1; найденный 296,1.

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

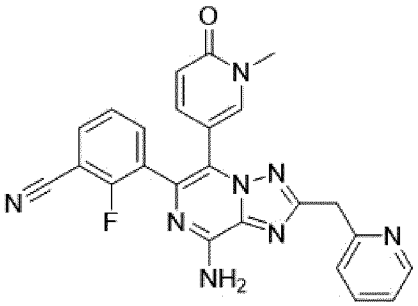


В высушенную пламенем круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, загружали димер (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) (60 мг, 0,09 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (834 мг, 3,0 ммоль) и пентан (4,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем 4,4′-ди-трет-бутил-2,2′-дипиридил (48 мг, 0,18 ммоль) прибавляли к данной смеси, и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 20 мин. 4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,2,2-трифторэтил)-2-метилоксазол (708 мг, 2,4 ммоль) растворяли в Et_2O (4 мл) прибавляли к смеси активного катализатора. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и неочищенный материал очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитанный для соответствующей бороновой кислоты $C_{12}H_{22}BF_3NO_4Si$ $(M+H)^+$: m/z=340,2; найденный 340,1.

Стадия 4: 3-(8-амино-5-(2-метил-4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)оксазол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил

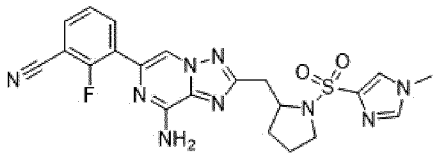
Смесь 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-бром-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрила (Пример 86, стадия 3; 15 мг, 0,022 ммоль), 4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,2,2-трифторэтил)-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазола (18 мг, 0,044 ммоль), карбоната цезия (17,7 мг, 0,116 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропил-1,1′-бифенил)[2-(2′-амино-1,1′-бифенил)]палладия(II) (2,26 мг, 2,88 мкмоль) (XPhos Pd G2) в 1,4-диоксане (500 мкл) и воде (100 мкл) продували N_2 и нагревали при 95°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали, затем 0,5 мл ТФУ прибавляли к смеси, и данную смесь нагревали при100°C в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{24}H_{17}N_8O_2F_4$ $(M+H)^+$: 525,1; найденный: 525,1.

Пример 89. 3-(8-амино-5-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил

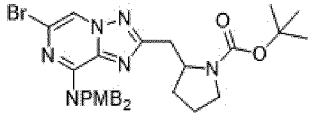


Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 86, 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-оном заменяя 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазол на стадии 4. Реакционную смесь очищали преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{24}H_{18}N_8OF$ $(M+H)^+$: m/z=453,1; найденный 453,2.

Пример 90. 3-(8-амино-2-((1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил

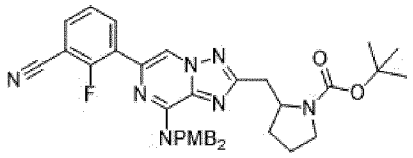


Стадия 1: трет-бутил-2-((8-(бис(4-метоксибензил)амино)-6-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилат



К раствору 1,2-диамино-3-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-бромпиразин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат (1,80 г, 2,79 ммоль), 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)уксусной кислоты (704 мг, 3,07 ммоль), 2-(1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметиламиния тетрафторбората (TBTU, 1,35 г, 4,19 ммоль) в дихлорметане (20 мл) по каплям прибавляли *N, N-ди*изопропилэтиламин (0,980 мл, 5,58 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью Biotage Isolera (с колонкой с силикагелем 50 г), элюируя смесью 0-50% EtOAc/гексан с получением продукта. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{31}H_{38}BrN_6O_4^+$ $(M+H)^+$: m/z=637,2, 639,2; найденный 637,3, 639,3.

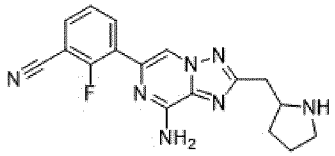
Стадия 2: трет-бутил-2-((8-(бис(4-метоксибензил)амино)-6-(3-циано-2-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилат



Смесь *трет-бутил*-2-((8-(бис(4-метоксибензил)амино)-6-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата (1,20 г, 1,88 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (XPhos Pd G2) (0,148 г, 0,188 ммоль), карбоната натрия (0,299 г, 2,82 ммоль) и (3-циано-2-фторфенил)бороновой кислоты (,310 г, 1,88 ммоль) в 1,4-диоксане (17 мл)/воде (1,7 мл) в 40 мл сосуде нагревали при 90°C в течение ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с использованием EtOAc (x3). Органические

экстракты сушили (безводн. Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera (с колонкой с силикагелем 50 г), элюируя смесью 0-50% EtOAc/гексана, с получением продукта. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{38}H_{41}FN_7O_4^+$ $(M+H)^+$: m/z=678,3; найденный: 678,4.

Стадия 3: 3-(8-амино-2-(пирролидин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил

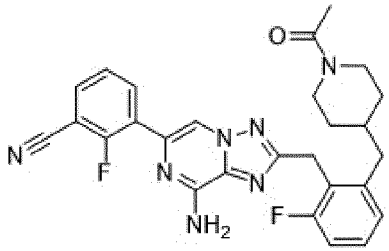


Смесь *трет-бутил*-2-((8-(бис(4-метоксибензил)амино)-6-(3-циано-2-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-2-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата (1,13 г, 1,67 ммоль) в ТФУ (30 мл) нагревали при 70°С в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры ТФУ упаривали, а остаток разбавляли 1 N NaOH (200 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ (x3), и объединенные органические экстракты сушили (безводн. Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта с использованием без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{17}H_{17}FN_7^+$ $(M+H)^+$: m/z=338,1; найденный: 338,1.

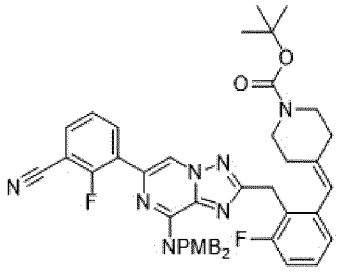
Стадия 4: 3-(8-амино-2-((1-((1-метил-1Н-имидазол-4-ил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил

Смесь 3-(8-амино-2-(пирролидин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*а*]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрила (14 мг, 0,043 ммоль) и 1-метил-1*Н*-имидазол-4-сульфонилхлорида (6,0 мг, 0,033 ммоль) и триэтиламина (14 мкл, 0,099 ммоль) в ДХМ (0,25 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь разбавляли ацетонитрилом, фильтровали и очищали препаративной ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{21}H_{21}FN_9O_2S^+$ $(M+H)^+$: m/z=482,1; найденный: 482,0.

Пример 91. 3-(2-(2-((1-ацетилпиперидин-4-ил)метил)-6-фторбензил)-8-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-*а*]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил

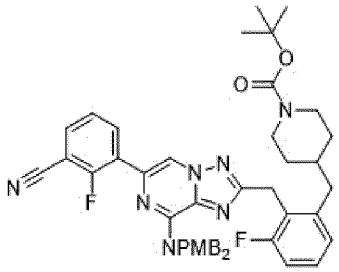


Стадия 1: трет-бутил-4-(2-((8-(бис(4-метоксибензил)амино)-6-(3-циано-2-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-2-ил)метил)-3-фторбензилиден)пиперидин-1-карбоксилат



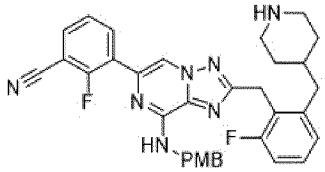
Смесь 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(2-хлор-6-фторбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрила (193 мг, 0,303 ммоль) (из Примера 99, стадия 4), XPhos Pd G2 (23,84 мг, 0,030 ммоль), фосфата калия (193 мг, 0,909 ммоль) и *трет-бутил*-4-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метилен)пиперидин-1-карбоксилата (98,1 мг, 0,303 ммоль) в 1,4-диоксане (2,75 мл)/воде (0,550 мл) в 40 мл сосуде продували азотом в течение приблизительно 2 мин и нагревали при 120°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ (x3). Объединенные органические экстракты сушили (безводн. Na_2SO_4), концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью Biotage Isolera (с колонкой с силикагелем 50 г), элюируя смесью 0-100% EtOAc/гексан с получением продукта. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{46}H_{46}F_2N_7O_4^+$ $(M+H)^+$: m/z=798,4; найденный: 798,4.

Стадия 2: трет-бутил-4-(2-((8-(бис(4-метоксибензил)амино)-6-(3-циано-2-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-ил)метил)-3-фторбензил)пиперидин-1-карбоксилат



Смесь *трет-бутил*-4-(2-((8-(бис(4-метоксибензил)амино)-6-(3-циано-2-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метил)-3-фторбензилиден)пиперидин-1-карбоксилата (151 мг, 0,188 ммоль) и Pd(OH)2/C (20% масс., 26 мг, 0,038 ммоль) в MeOH (2 мл)/ДХМ (1,000 мл)) в 20 мл сосуде перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 из баллона в течение ночи. Полученную смесь фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{46}H_{48}F_2N_7O_4^+$ $(M+H)^+$: m/z=800,4; найденный: 800,5.

Стадия 3: 2-фтор-3-(2-(2-фтор-6-(пиперидин-4-илметил)бензил)-8-((4-метоксибензил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил

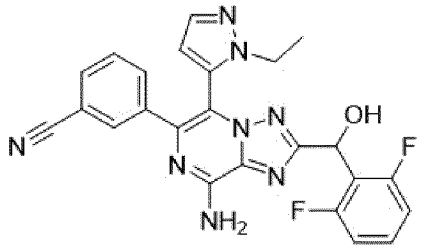


К раствору *трет-бутил*-4-(2-((8-(бис(4-метоксибензил)амино)-6-(3-циано-2-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метил)-3-фторбензил)пиперидин-1-карбоксилата (130 мг, 0,163 ммоль) в ДХМ (10 мл) по каплям прибавляли ТФУ (5,0 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и переносили в отделенную воронку с ДХМ и прибавляли 1N NaOH (примерно 200 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали ДХМ (x2). Объединенные органические экстракты сушили (безводн. Na_2SO_4), концентрировали при пониженном давлении и использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{33}H_{32}F_2N_7O^+$ $(M+H)^+$: m/z=580,3; найденный: 580,3.

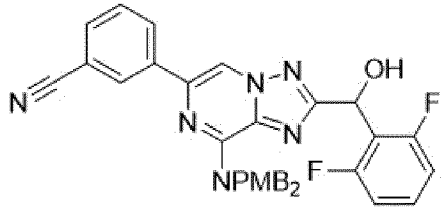
Стадия 4: 3-(2-(2-((1-ацетилпиперидин-4-ил)метил)-6-фторбензил)-8-((4-метоксибензил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил

К раствору 2-фтор-3-(2-(2-фтор-6-(пиперидин-4-илметил)бензил)-8-((4-метоксибензил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила (14 мг, 0,025 ммоль) и ацетилхлорида (25 мкл, 0,025 ммоль, 1М в ДХМ) в ДХМ (0,5 мл) прибавляли триэтиламин (10,5 мкл, 0,0750 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток прибавляли ТФУ (0,5 мл), перемешивали 70°С в течение 1 ч. Полученную смесь разбавляли ацетонитрилом, фильтровали и очищали препаративной ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{27}H_{26}F_2N_7O^+$ $(M+H)^+$: m/z=502,2; найденный: 502,1.

Пример 92. 3-(8-амино-2-((2,6-дифторфенил)(гидрокси)метил)-5-(1-этил-1*H*-пиразол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил, пик 1



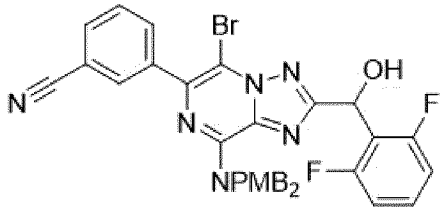
Стадия 1: 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((2,6-дифторфенил)(гидрокси)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



К раствору 1,3-дифтор-2-иодбензола (0,822 г, 3,42 ммоль) в ТГФ (2 мл) прибавляли комплекс изопропилмагнийхлорида и хлорида лития (1,3 М, 2,3 мл, 3,0 ммоль) по каплям при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 30 минут. Раствор 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-формил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила (0,432 г, 0,856 ммоль) (из Примера 40, стадии 1) в ТГФ (2 мл) прибавляли по каплям, и реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 1 ч. Реакционную смесь затем

погасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и разбавляли ДХМ. Слои разделяли, водный слой экстрагировали ДХМ, и объединенные органические фракции сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали, используя флэш-хроматографией, с получением желаемого продукта (0,301 г, 57%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{35}H_{29}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=619,2; найденный 619,2.

Стадия 2: 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-бром-2-((2,6-дифторфенил)(гидрокси)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил

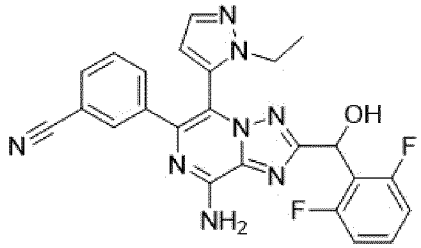


К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((2,6-дифторфенил)(гидрокси)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*а*]пиразин-6-ил)бензонитрила (0,301 г, 0,487 ммоль) в ДХМ (2 мл) прибавляли раствор NBS (0,087 г, 0,487 ммоль) в ДХМ (2 мл) по каплям при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали , и полученный остаток очищали, используя флэш-хроматографией, с получением желаемого продукта (0,339 г, 99%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{35}H_{28}BrF_2N_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=697,1; найденный 697,1.

Стадия 3: 3-(8-амино-2-((2,6-дифторфенил)(гидрокси)метил)-5-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил

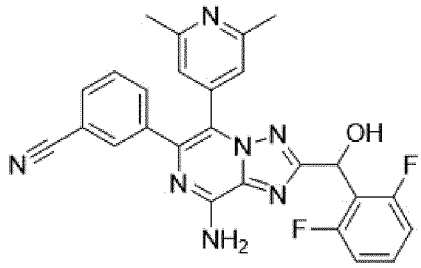
К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-бром-2-((2,6-дифторфенил)(гидрокси)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*а*]пиразин-6-ил)бензонитрила (0,210 г, 0,301 ммоль), 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*Н*-пиразола (0,267 г, 1,20 ммоль) и дициклогексил(2',4',6'-триизопропипбифенил-2-ил)фосфин-(2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (0,071 г, 0,090 ммоль) в диоксане (2,50 мл) и воде (0,50 мл) прибавляли трехосновный фосфат калия (0,320 г, 1,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°С в течение 2 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой и ДХМ. Слои разделяли, водный слой экстрагировали ДХМ, и объединенные органические фракции сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал растворяли в ТФУ (5 мл) и нагревали до 80°С в течение 20 минут. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, и подщелачивали прибавлением водного раствора $NaHCO_3$. Неочищенный материал непосредственно очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (110 мг, 77%) в виде рацемической смеси. Затем продукт разделяли с помощью хиральной SFC, используя хиральную колонку (ES Industries ChromegaChiral CC4) и систему растворителей 25% MeOH в CO_2 (85 мл/мин). Пик 1 выделяли и дополнительно очищали, используя препаративную ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ), с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{24}H_{19}F_2N_8O$ $(M+H)^+$: m/z=473,2; найденный 473,2.

Пример 93. 3-(8-амино-2-((2,6-дифторфенил)(гидрокси)метил)-5-(1-этил-1*H*-пиразол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил, пик 2



Данное соединение получали, используя методику, аналогичную описанной для Примера 92. Продукт разделяли с помощью хиральной SFC, используя хиральную колонку (ES Industries ChromegaChiral CC4) и систему растворителей 25% MeOH в CO_2 (85 мл/мин). Пик 2 выделяли и дополнительно очищали, используя препаративную ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ), с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{24}H_{19}F_2N_8O$ $(M+H)^+$: m/z=473,2; найденный 473,2.

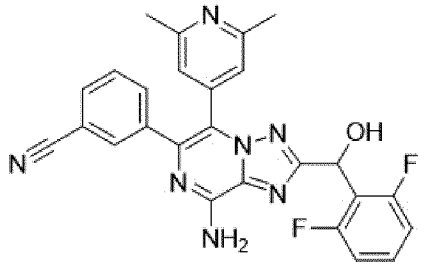
Пример 94. 3-(8-амино-2-((2,6-дифторфенил)(гидрокси)метил)-5-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил, пик 1



К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-бром-2-((2,6-дифторфенил)(гидрокси)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила (0,518 г, 0,638 ммоль) (из примера 92, стадия 2), 2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (0,346 г, 1,48 ммоль) и дициклогексил(2',4',6'-триизопропипбифенил-2-ил)фосфин-(2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (0,058 г, 0,074 ммоль) в диоксане (3,0 мл) и воде (0,60 мл) прибавляли трехосновный фосфат калия (0,472 г, 2,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой и ДХМ. Слои разделяли, водный слой экстрагировали ДХМ, и объединенные органические фракции сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал растворяли в ТФУ (5 мл) и нагревали до 80°C в течение 20 минут. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, и подщелачивали прибавлением водного раствора $NaHCO_3$. Неочищенный материал непосредственно очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (257 мг, 72%) в виде рацемической смеси. Продукт затем разделяли хиральной ВЭЖХ, используя хиральную колонку (Phenomenex Lux 5 мкм Cellulose-2, 21,1×250 мм) и систему растворителей 35% EtOH в смеси гексанов (20 мл/мин). Пик 1 выделяли и дополнительно очищали, используя препаративную ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ), с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ.

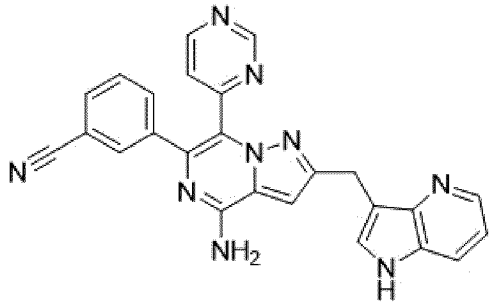
ЖХ-МС рассчитанный для $C_{26}H_{20}F_2N_7O$ $(M+H)^+$: m/z=484,2; найденный 484,2. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,92 (с, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,83 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,56 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,53-7,40 (м, 4H), 7,10 (т, *J*=8,4 Гц, 2H), 6,27 (с, 1H), 2,51 (с, 6H).

Пример 95. 3-(8-амино-2-((2,6-дифторфенил)(гидрокси)метил)-5-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил, пик 2

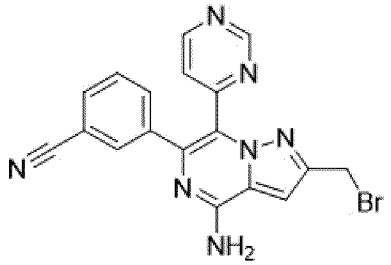


Данное соединение получали, используя методику, аналогичную описанной для Примера 94. Продукт затем разделяли хиральной ВЭЖХ, используя хиральную колонку (Phenomenex Lux 5 мкм Cellulose-2, 21,1×250 мм) и систему растворителей 35% EtOH в смеси гексанов (20 мл/мин). Пик 2 выделяли и дополнительно очищали, используя препаративную ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ), с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{26}H_{20}F_2N_7O$ $(M+H)^+$: m/z=484,2; найденный 484,2. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,92 (с, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,83 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,56 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,53-7,40 (м, 4H), 7,10 (т, *J*=8,4 Гц, 2H), 6,27 (с, 1H), 2,51 (с, 6H).

Пример 96. 3-(2-((1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-3-ил)метил)-4-амино-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил



Стадия 1: 3-(4-амино-2-(бромметил)-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



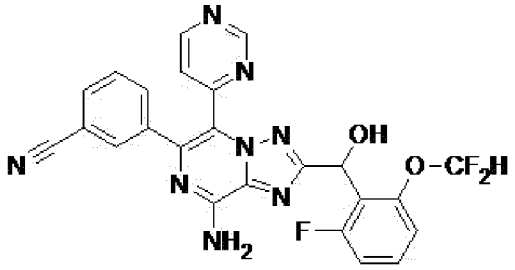
К раствору 3-(4-амино-2-(гидроксиметил)-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила (0,48 г, 1,40 ммоль) (из Примера 13, стадии 2) в сухом ТГФ (10 мл) прибавляли PBr_3 (1,14 г, 4,19 ммоль) по каплям при комнатной температуре.

Реакционную смесь быстро перемешивали при 60°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали и погасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Слои разделяли, водный слой экстрагировали ДХМ, и объединенные органические фракции сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал непосредственно очищали на колонке с силикагелем (от 0 до 100% этилацетата/смеси гексанов) с получением желаемого продукта (0,48 г, 84%).ЖХ-МС рассчитанный для $C_{18}H_{13}BrN_7$ $(M+H)^+$: m/z=406,0; найденный 406,1.

Стадия 2: 3-(2-((1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)метил)-4-амино-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил

К раствору 3-(4-амино-2-(бромметил)-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила (0,015 г, 0,037 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридина (0,029 г, 0,074 ммоль) и дициклогексил(2',4',6'-триизопропипбифенил-2-ил)фосфин-(2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (0,006 г, 0,007 ммоль) в диоксане (0,3 мл) и воде (0,06 мл) прибавляли трехосновный фосфат калия (0,024 г, 0,111 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой (0,3 мл) и ТГФ (0,3 мл). NaOH (25 мг) прибавляли в сосуд, и содержимое сосуда перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли ДМФА (4 мл) и очищали преп-ЖХМС (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{25}H_{18}N_9$ $(M+H)^+$: m/z=444,2; найденный 444,2.

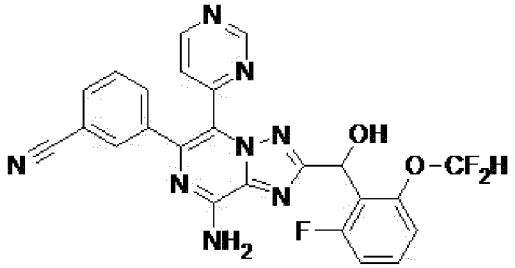
Пример 97. 3-(8-амино-2-((2-(дифторметокси)-6-фторфенил)(гидрокси)метил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил, пик 1



К раствору 1-(дифторметокси)-3-фтор-2-иодбензола (74 мг, 0,26 ммоль) в тетрагидрофуране (0,2 мл), изопропилмагнийхлорида и хлорида лития (0,2 мл, 1,3 М раствор) прибавляли при -10 °C, и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч перед тем, как прибавляли 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-формил-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил (20 мг, 0,034 ммоль) (из Примера 49, стадии 8) в ТГФ (0,2 мл) при -10 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, погасили раствором хлорида аммония (1 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Полученный материал растворяли в ТФУ (1 мл) и перемешивали при 80°C в течение 20 мин. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и подщелачивали прибавлением водного раствора $NaHCO_3$. Неочищенный материал непосредственно очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (16 мг, 94%) в виде

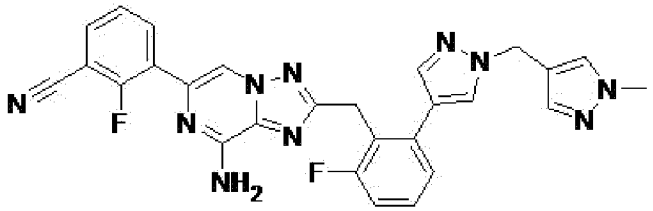
рацемической смеси.Продукт затем разделяли хиральной ВЭЖХ, используя хиральную колонку (Phenomenex Lux 5 мкм Cellulose-4, 21,1×250 мм) и систему растворителей 45% EtOH в смеси гексанов (20 мл/мин). Пик 1 выделяли и дополнительно очищали, используя препаративную ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ), с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{24}H_{16}F_3N_8O_2$ $(M+H)^+$:: m/z=505,1; найденный 505,1.

Пример 98. 3-(8-амино-2-((2-(дифторметокси)-6-фторфенил)(гидрокси)метил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил, пик 2

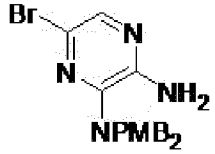


Данное соединение получали, используя методику, аналогичную описанной для Примера 97. Рацемический продукт разделяли хиральной ВЭЖХ, используя хиральную колонку (Phenomenex Lux 5 мкм Cellulose-4, 21,1×250 мм) и систему растворителей 45% EtOH в смеси гексанов (20 мл/мин). Пик 2 выделяли и дополнительно очищали, используя препаративную ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ), с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{24}H_{16}F_3N_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z=505,1; найденный 505,1.

Пример 99. 3-(8-амино-2-(2-фтор-6-(1-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метил)-1*H*-пиразол-4-ил)бензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил



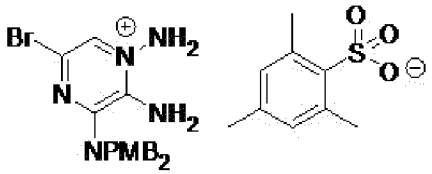
Стадия 1: 6-бром-N^2,N^2-бис(4-метоксибензил)пиразин-2,3-диамин



К перемешиваемой суспензии 3,5-дибромпиразин-2-амина (6 г, 23,25 ммоль) и бис(4-метоксибензил)амина (6,72 г, 25,6 ммоль) в *н*-бутаноле (23,25 мл) при комнатной температуре прибавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (8,18 мл, 46,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 72 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученную суспензию перемешивали при температуре в течение 1 часа. Суспензию фильтровали для удаления избытка 3,5-дибромпиразин-2-амина. Фильтрат концентрировали в *вакууме*. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera (с колонкой с силикагелем 330 г), элюируя смесью 0-50% EtOAc/гексана с получением

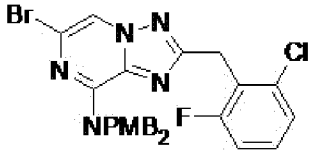
продукта в виде коричневого очень вязкого масла (6,282 г, выход 77%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{20}H_{22}BrN_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z=429,1; найденный 429,4.

Стадия 2: 1,2-диамино-3-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-бромпиразин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат



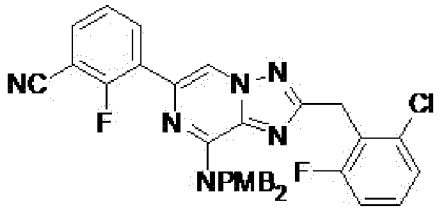
К раствору *O*-(мезитилсульфонил)гидроксиламина (8,88 г, 41,3 ммоль) (из Примера 14, стадии 2) в дихлорметане (300 мл) прибавляли 6-бром-N^2,N^2-бис(4-метоксибензил)пиразин-2,3-диамин (16,1 г, 37,5 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали на колонке с силикагелем (элюируя градиентом 0-100% этилацетата в смеси гексанов, затем 0-20% метанола в ДХМ) с получением желаемого продукта (16 г, 66%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{20}H_{23}BrN_5O_2$ $(M-C_9H_{11}O_3S)^+$: m/z=444,1; найденный 444,1.

Стадия 3: 6-бром-2-(2-хлор-6-фторбензил)-N, N-бис(4-метоксибензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-8-амин



К раствору 1,2-диамино-3-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-бромпиразин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат (2,5 г, 3,88 ммоль), *N, N*-диизопропилэтиламина (7,52 г, 58,2 ммоль) и 2-(2-хлор-6-фторфенил)уксусной кислоты (2,93 г, 15,5 ммоль) в ДМФА (20 мл) прибавляли (3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида гидрохлорид (0,36 г, 1,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и неочищенный остаток разбавляли водой и дихлорметаном. Слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фракции фильтровали через слой сульфата магния и концентрировали. Очистка с помощью автоматической флэш-хроматографии на колонке давала желаемый продукт (1,34 г, 58%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{28}H_{25}BrClFN_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z=596,1; найденный 596,1.

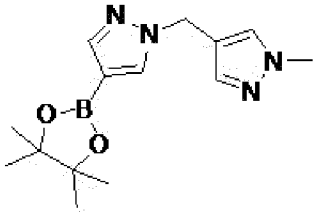
Стадия 4: 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(2-хлор-6-фторбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил



К раствору 6-бром-2-(2-хлор-6-фторбензил)-*N, N*-бис(4-метоксибензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-8-амина (1,34 г, 2,25 ммоль), 2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-

1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (0,72 г, 2,92 ммоль), трехосновного фосфата калия (1,43 g,6,73 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (2 мл) прибавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,39 г, 0,38 ммоль). Реакционную смесь барботировали газообразным азотом в течение пяти минут, герметично закрывали и нагревали до 90°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлажденную до комнатной температуры, растворитель удаляли при пониженном давлении, а неочищенный остаток разбавляли водой и дихлорметаном. Слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фракции фильтровали через слой сульфата магния и концентрировали. Очистка с помощью автоматической флэш-хроматографии на колонке давала желаемый продукт (0,886 г, 62%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{35}H_{28}ClF_2N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=637,2; найденный 637,2.

Стадия 5: 1-метил-4-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-1H-пиразол



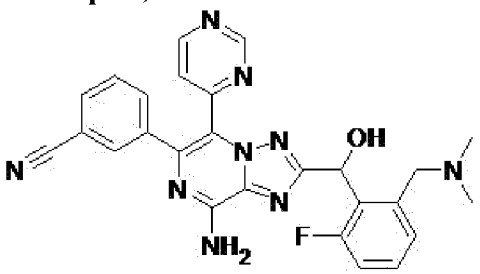
В сосуд загружали 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразола (0,5 г, 2,58 ммоль), 4-(бромметил)-1-метил-1*H*-пиразола гидробромида (0,660 г, 2,58 ммоль), карбоната цезия (2,52 г, 7,73 ммоль) и ДМФА (6,44 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение одного часа. Растворитель удаляли, а неочищенный остаток разбавляли водой и дихлорметаном. Слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фракции фильтровали через слой сульфата магния и концентрировали. Неочищенный материал без дополнительной очистки использовали на следующей стадии (0,74 г, 99%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{14}H_{22}BN_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z=289,2; найденный 289,1.

Стадия 6: 3-(8-амино-2-(2-фтор-6-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)бензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил

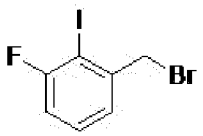
К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(2-хлор-6-фторбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрила (0,010 г, 0,016 ммоль), 1-метил-4-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метил)-1*H*-пиразола (0,009 г, 0,031 ммоль) и дициклогексил(2',4',6'-триизопропипбифенил-2-ил)фосфин-(2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (0,002 г, 0,003 ммоль) в диоксане (0,3 мл) и воде (0,06 мл) прибавляли трехосновного фосфата калия (0,010 г, 0,047 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой и дихлорметаном. Слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фракции концентрировали в вакууме. Полученный материал растворяли в ТФУ (1 мл) и перемешивали при 80°C в течение 20 мин. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ДМФА (4 мл) и очищали с

помощью препаративной ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{27}H_{21}F_2N_{10}$ $(M+H)^+$: m/z=523,2; найденный 523,2.

Пример 100. 3-(8-амино-2-((2-((диметиламино)метил)-6-фторфенил)(гидрокси)метил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил, пик 1

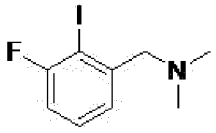


Стадия 1: 1-(бромметил)-3-фтор-2-иодбензол



В круглодонную колбу загружали (3-фтор-2-иодфенил)метанол (,445 г, 1,766 ммоль) , тетрабромид углерода (0,703 г, 2,119 ммоль) , трифенилфосфин (0,556 г, 2,119 ммоль) , *N* , *N* -диизопропилэтиламин (0,617 мл, 3,53 ммоль) и дихлорметан (17,66 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удаляли, и неочищенный остаток очищали с помощью автоматической колоночной флэш-хроматографиис получением желаемого продукта (0,554 г, 99%).

Стадия 2: 1-(3-фтор-2-иодфенил)-N, N-диметилметанамин



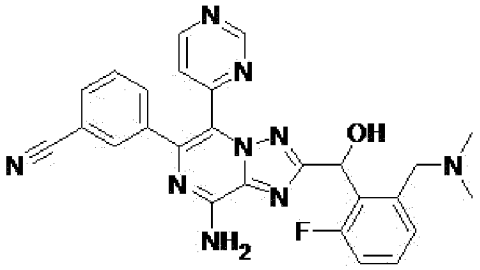
В круглодонную колбу загружали 1-(бромметил)-3-фтор-2-иодбензол (0,554 г, 1,77 ммоль), дихлорметан (17 мл) и раствор диметиламина (4,41 мл, 2М в этаноле). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли, и неочищенный остаток очищали с помощью автоматической колоночной флэш-хроматографии с получением желаемого продукта (0,176 г, 36%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_9H_{12}FIN$ $(M+H)^+$: m/z=280,0; найденный 280,1.

Стадия 3: 3-(8-амино-2-((2-((диметиламино)метил)-6-фторфенил)(гидрокси)метил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил, пик 1

К раствору 1-(3-фтор-2-иодфенил)-*N, N*-диметилметанамина (0,179 г, 0,642 ммоль) в тетрагидрофуране (1,5 мл) прибавляли изопропилмагнийхлорид и хлорид лития (0,726 мл, 1,3 М раствор) при -10 °С, и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч перед тем, как прибавляли 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-формил-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил (0,220 мг, 0,378 ммоль) (из Примера 49,

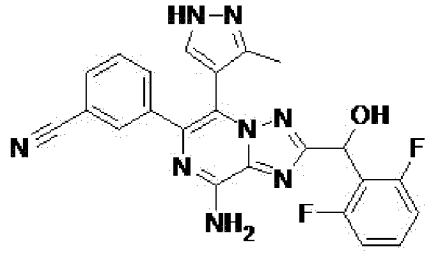
стадии 8) в ТГФ (1,5 мл) при -10 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 60 мин, затем погасили раствором хлорида аммония (3 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Полученный материал растворяли в ТФУ (3 мл) и перемешивали при 80°С в течение 20 мин. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и подщелачивали прибавлением водного раствора $NaHCO_3$. Неочищенный материал непосредственно очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (87 мг, 47%) в виде рацемической смеси.Продукт затем разделяли хиральной ВЭЖХ, используя хиральную колонку (Phenomenex Lux 5 мкм Cellulose-1, 21,1×250 мм) и систему растворителей 30% EtOH в смеси гексанов (20 мл/мин). Пик 1 выделяли и дополнительно очищали, используя препаративную ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ), с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{26}H_{23}FN_9O$ $(M+H)^+$: m/z=496,2; найденный 496,2.

Пример 101. 3-(8-амино-2-((2-((диметиламино)метил)-6-фторфенил)(гидрокси)метил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил, пик 2



Данное соединение получали, используя методику, аналогичную описанной для Примера 100. Продукт затем разделяли хиральной ВЭЖХ, используя хиральную колонку (Phenomenex Lux 5 мкм Cellulose-1, 21,1×250 мм) и систему растворителей 30% EtOH в смеси гексанов (20 мл/мин). Пик 2 выделяли и дополнительно очищали, используя препаративную ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ), с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{26}H_{23}FN_9O$ $(M+H)^+$: m/z=496,2; найденный 496,2.

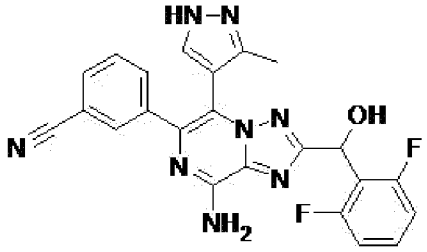
Пример 102. 3-(8-амино-2-((2,6-дифторфенил)(гидрокси)метил)-5-(3-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил, пик 1



К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-бром-2-((2,6-дифторфенил)(гидрокси)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила (0,43 г, 0,062 ммоль) (из примера 92, стадии 2), *трет-бутил* 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

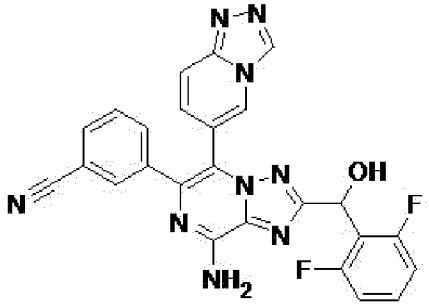
диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилата (0,076 г, 0,246 ммоль) и дициклогексил(2',4',6'-триизопропипбифенил-2-ил)фосфин-(2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (0,010 г, 0,012 ммоль) в диоксане (0,5 мл) и воде (0,1 мл) прибавляли трехосновный фосфат калия (0,065 г, 0,308 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь затем разбавляли водой и ДХМ. Слои разделяли, водный слой экстрагировали ДХМ, и объединенные органические фракции сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал растворяли в ТФУ (2 мл) и нагревали до 80°C в течение 20 минут. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, и подщелачивали прибавлением водного раствора $NaHCO_3$. Неочищенный материал непосредственно очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (8 мг, 29%) в виде рацемической смеси. Продукт затем разделяли хиральной ВЭЖХ, используя хиральную колонку (Phenomenex Lux 5 мкм Cellulose-4, 21,1×250 мм) и систему растворителей 40% EtOH в смеси гексанов (20 мл/мин). Пик 1 выделяли и дополнительно очищали, используя препаративную ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ), с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{23}H_{17}F_2N_8O$ $(M+H)^+$: m/z=459,1; найденный 459,2.

Пример 103. 3-(8-амино-2-((2,6-дифторфенил)(гидрокси)метил)-5-(3-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил, пик 2



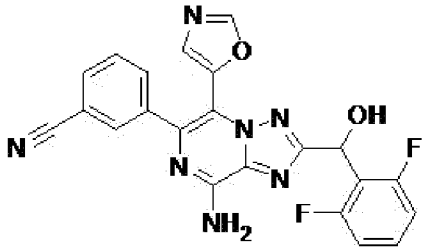
Данное соединение получали, используя методику, аналогичную описанной для Примера 102. Продукт разделяли хиральной ВЭЖХ, используя хиральную колонку (Phenomenex Lux 5 мкм Cellulose-4, 21,1×250 мм) и систему растворителей 40% EtOH в смеси гексанов (20 мл/мин). Пик 2 выделяли и дополнительно очищали, используя препаративную ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ), с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{23}H_{17}F_2N_8O$ $(M+H)^+$: m/z=459,1; найденный 459,2.

Пример 104. 3-(5-([1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-ил)-8-амино-2-((2,6-дифторфенил)(гидрокси)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил



К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-бром-2-((2,6-дифторфенил)(гидрокси)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила (0,015 г, 0,022 ммоль) (из примера 92, стадии 2), 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридина (0,021 г, 0,086 ммоль) и дициклогексил(2',4',6'-триизопропипбифенил-2-ил)фосфин-(2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (0,005 г, 0,006 ммоль) в диоксане (0,3 мл) и воде (0,06 мл) прибавляли трехосновный фосфат калия (0,023 г, 0,108 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь затем разбавляли водой и ДХМ. Слои разделяли, водный слой экстрагировали ДХМ, и объединенные органические фракции сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал растворяли в ТФУ (1 мл) и нагревали до 80°C в течение 20 минут. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ДМФА (4 мл) и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением желаемого рацемического продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{25}H_{16}F_2N_9O$ $(M+H)^+$: m/z=496,1; найденный 496,1

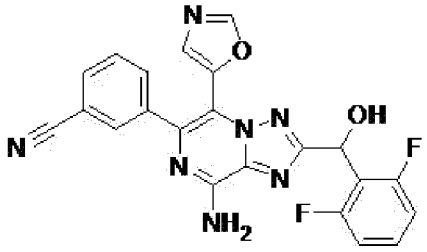
Пример 105. 3-(8-амино-2-((2,6-дифторфенил)(гидрокси)метил)-5-(оксазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил, пик 1



К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-бром-2-((2,6-дифторфенил)(гидрокси)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила (0,43 г, 0,062 ммоль) (из примера 92, стадии 2), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазола (0,048 г, 0,246 ммоль) и дициклогексил(2',4',6'-триизопропипбифенил-2-ил)фосфин-(2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (0,010 г, 0,012 ммоль) в диоксане (0,5 мл) и воде (0,1 мл) прибавляли трехосновный фосфат калия (0,065 г, 0,308 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь затем разбавляли водой и ДХМ. Слои разделяли, водный слой экстрагировали ДХМ, и объединенные органические фракции сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал растворяли в ТФУ (2 мл) и нагревали до 80°C в течение 20 минут. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и подщелачивали прибавлением водного раствора $NaHCO_3$. Неочищенный материал непосредственно очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (6 мг, 22%) в виде рацемической смеси. Затем продукт разделяли с помощью хиральной SFC, используя хиральную колонку (ES Industries CC4 5 мкм 20×250 мм) и систему растворителей 35% MeOH в CO_2 (65 мл/мин). Пик 1 выделяли и дополнительно очищали, используя препаративную ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ), с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для

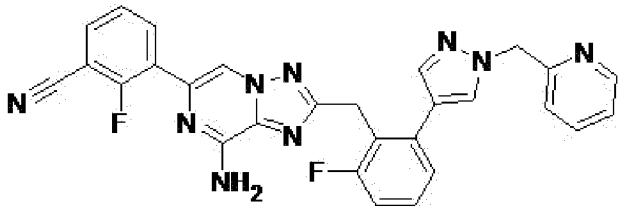
$C_{22}H_{14}F_2N_7O_2$ $(M+H)^+$:: m/z=446,1; найденный 446,1.

Пример 106. 3-(8-амино-2-((2,6-дифторфенил)(гидрокси)метил)-5-(оксазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил, пик 2



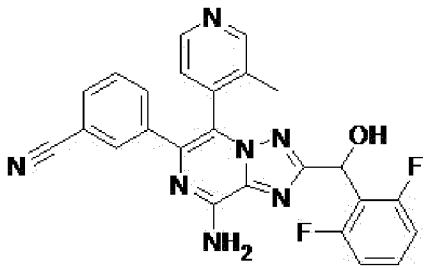
Данное соединение получали, используя методику, аналогичную описанной для Примера 105. Затем продукт разделяли с помощью хиральной SFC, используя хиральную колонку (ES Industries CC4 5 мкм 20×250 мм) и систему растворителей 35% MeOH в CO2 (65 мл/мин). Пик 2 выделяли и дополнительно очищали, используя препаративную ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ), с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{22}H_{14}F_2N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=446,1; найденный 446,1.

Пример 107. 3-(8-амино-2-(2-фтор-6-(1-(пиридин-2-илметил)-1*H*-пиразол-4-ил)бензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил



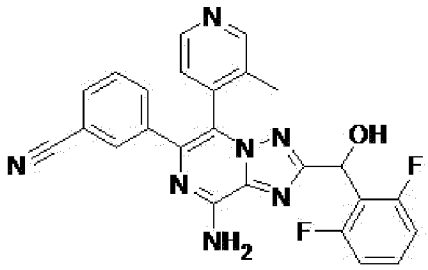
К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(2-хлор-6-фторбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрила (0,01 г, 0,016 ммоль) (из Примера 99, стадии 4), 2-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метил)пиридина (0,009 г, 0,031 ммоль) и дициклогексил(2',4',6'-триизопропипбифенил-2-ил)фосфин-(2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (0,002 г, 0,003 ммоль) в диоксане (0,3 мл) и воде (0,06 мл) прибавляли трехосновный фосфат калия (0,010 г, 0,047 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 часа. Реакционную смесь затем разбавляли водой и дихлорметаном. Слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фракции концентрировали в вакууме. Полученный материал растворяли в ТФУ (1 мл) и перемешивали при 80°C в течение 20 мин. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ДМФА (4 мл) и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{28}H_{20}F_2N_9$ $(M+H)^+$: m/z=520,2; найденный 520,1.

Пример 108. 3-(8-амино-2-((2,6-дифторфенил)(гидрокси)метил)-5-(3-метилпиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил, пик 1



К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-бром-2-((2,6-дифторфенил)(гидрокси)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила (0,43 г, 0,062 ммоль) (из примера 92, стадии 2), 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (0,054 г, 0,246 ммоль) и дициклогексил(2',4',6'-триизопропипбифенил-2-ил)фосфин-(2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (0,010 г, 0,012 ммоль) в диоксане (0,5 мл) и воде (0,1 мл) прибавляли трехосновный фосфат калия (0,065 г, 0,308 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь затем разбавляли водой и ДХМ. Слои разделяли, водный слой экстрагировали ДХМ, и объединенные органические фракции сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал растворяли в ТФУ (2 мл) и нагревали до 80 ° C в течение 20 минут. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, и подщелачивали прибавлением водного раствора $NaHCO_3$. Неочищенный материал непосредственно очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (8 мг, 28%) в виде рацемической смеси. Затем продукт разделяли с помощью хиральной SFC, используя хиральную колонку (ES Industries CC4 5 мкм 20×250 мм) и систему растворителей 35% MeOH в CO_2 (65 мл/мин). Пик 1 выделяли и дополнительно очищали, используя препаративную ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ), с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{25}H_{18}F_2N_7O$ $(M+H)^+$: m/z=470,2; найденный 470,2.

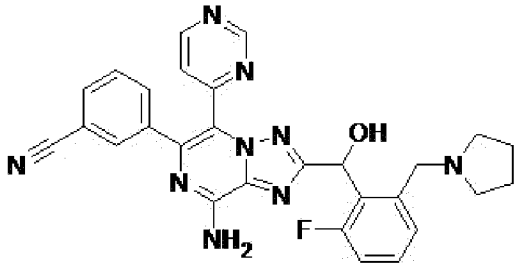
Пример 109. 3-(8-амино-2-((2,6-дифторфенил)(гидрокси)метил)-5-(3-метилпиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил, пик 2



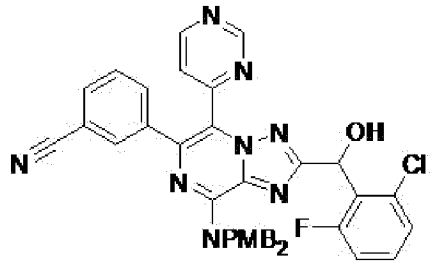
Данное соединение получали, используя методику, аналогичную описанной для Примера 108. Затем продукт разделяли с помощью хиральной SFC, используя хиральную колонку (ES Industries CC4 5 мкм 20×250 мм) и систему растворителей 35% MeOH в CO_2 (65 мл/мин). Пик 2 выделяли и дополнительно очищали, используя препаративную ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ), с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{25}H_{18}F_2N_7O$ $(M+H)^+$: m/z=470,2; найденный 470,2.

Пример 110. 3-(8-амино-2-((2-фтор-6-(пирролидин-1-

илметил)фенил)(гидрокси)метил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил, пик 1

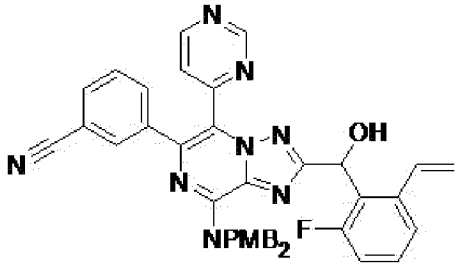


Стадия 1: 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((2-хлор-6-фторфенил)(гидрокси)метил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



К раствору 1-хлор-3-фтор-2-иодбензола (0,335 г, 1,30 ммоль) в тетрагидрофуране (1,5 мл) прибавляли изопропилмагнийхлорид и хлорид лития (0,878 мл, 1,3 М раствор) при -10 °С, и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч перед тем, как прибавляли 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-формил-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил (0,190 г, 0,326 ммоль) (из Примера 49, стадии 8) в ТГФ (1,5 мл) при -10 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 60 минут, затем погасили раствором хлорида аммония (3 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Неочищенный материал непосредственно очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (147 мг, 63%) в виде рацемической смеси. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{39}H_{31}ClFN_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z=713,2; найденный 713,3.

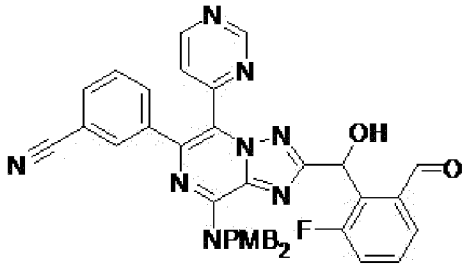
Стадия 2: 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((2-фтор-6-винилфенил)(гидрокси)метил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((2-хлор-6-фторфенил)(гидрокси)метил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила (,212 г, 0,297 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана

(0,055 г, 0,357 ммоль) и дициклогексил(2',4',6'-триизопропипбифенил-2-ил)фосфин-(2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (0,023 г, 0,030 ммоль) в диоксане (2,5 мл) и воде (0,5 мл) прибавляли трехосновный фосфат калия (0,126 г, 0,595 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой и ДХМ. Слои разделяли, водный слой экстрагировали ДХМ, и объединенные органические фракции сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал непосредственно очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (0,195 мг, 93%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{41}H_{34}FN_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z=705,3; найденный 705,4.

Стадия 3: 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((2-фтор-6-формилфенил)(гидрокси)метил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



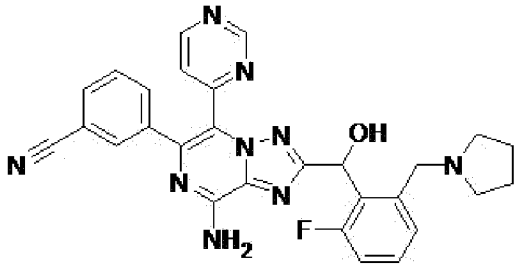
В сосуд загружали 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((2-фтор-6-винилфенил)(гидрокси)метил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила (,195 г, 0,277 ммоль), ТГФ (2,5 мл), воду (2,5 мл), периодат натрия (0,266 г, 1,245 ммоль) и раствор тетраоксида осмия (0,176 мл, 4% в воде). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водой и дихлорметаном. Слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фракции фильтровали через слой сульфата магния и очищали с помощью автоматической колоночной флэш-хроматографии с получением продукта (0,135 г, 69%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{40}H_{32}FN_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=707,2; найденный 707,3.

Стадия 4: 3-(8-амино-2-((2-фтор-6-(пирролидин-1-илметил)фенил)(гидрокси)метил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил, пик 1

В сосуд загружали 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((2-фтор-6-формилфенил)(гидрокси)метил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил (,013 г, 0,018 ммоль), пирролидин (0,013 г, 0,178 ммоль), уксусную кислоту (2,041 мкл, 0,036 ммоль), дихлорметан (0,4 мл) и борогидрид натрия (1,3 мг, 0,036 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь погасили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Раствор разбавляли дихлорметаном, и слои разделяли. Водный слой экстрагировали дихлорметаном, и объединенные органические фракции фильтровали над слоем сульфата магния и концентрировали. Неочищенный остаток растворяли в 1 мл ТФУ и

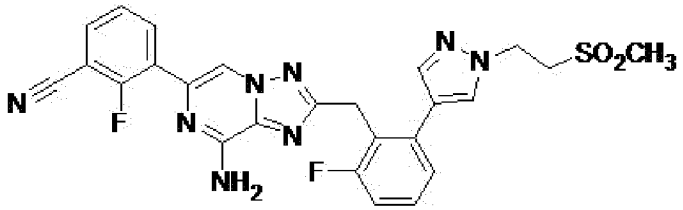
перемешивали при 80°C в течение 20 минут. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и подщелачивали прибавлением водного раствора $NaHCO_3$. Неочищенный материал непосредственно очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (6 мг, 65%) в виде рацемической смеси.Продукт затем разделяли хиральной ВЭЖХ, используя хиральную колонку (Phenomenex Lux 5 мкм Cellulose-1, 21,2×250 мм) и систему растворителей 30% EtOH в смеси гексанов (20 мл/мин). Пик 1 выделяли и дополнительно очищали, используя препаративную ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ), с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{28}H_{25}FN_9O$ $(M+H)^+$: m/z=522,2; найденный 522,2.

Пример 111. 3-(8-амино-2-((2-фтор-6-(пирролидин-1-илметил)фенил)(гидрокси)метил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрил, пик 2



Данное соединение получали, используя методику, аналогичную описанной для Примера 110. Продукт затем разделяли хиральной ВЭЖХ, используя хиральную колонку (Phenomenex Lux 5 мкм Cellulose-1, 21,2×250 мм) и систему растворителей 30% EtOH в смеси гексанов (20 мл/мин). Пик 2 выделяли и дополнительно очищали, используя препаративную ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ), с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{28}H_{25}FN_9O$ $(M+H)^+$: m/z=522,2; найденный 522,2.

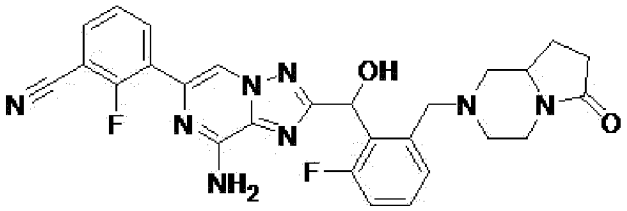
Пример 112. 3-(8-амино-2-(2-фтор-6-(1-(2-(метилсульфонил)этил)-1*H*-пиразол-4-ил)бензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил



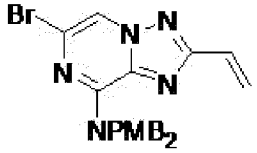
К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(2-хлор-6-фторбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрила (,075 г, 0,118 ммоль) (из Примера 99, стадия 4), 1-(2-(метилсульфонил)этил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)-1*H*-пиразола (0,071 г, 0,235 ммоль) и дициклогексил(2',4',6'-триизопропипбифенил-2-ил)фосфин-(2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (0,018 г, 0,024 ммоль) в диоксане (1,0 мл) и воде (0,2 мл) прибавляли трехосновный фосфат калия (0,075 г, 0,353 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем

разбавляли водой и дихлорметаном. Слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фракции концентрировали в вакууме. Полученный материал растворяли в ТФУ (2 мл) и перемешивали при 80°C в течение 20 минут. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ДМФА (3 мл) и очищали с помощью препаративной ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{25}H_{21}F_2N_8O_2S$ $(M+H)^+$: m/z=535,1; найденный 535,1.

Пример 113. 3-(8-амино-2-((2-фтор-6-((6-оксогексагидропирроло[1,2-a]пиразин-2(1*H*)-ил)метил)фенил)(гидрокси)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил

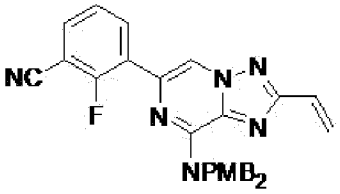


Стадия 1: 6-бром-N, N-бис(4-метоксибензил)-2-винил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-8-амин



К раствору 1,2-диамино-3-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-бромпиразин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат (1,00 г, 1,55 ммоль) (из Примера 99, стадия 2) и акрилоилхлорида (0,253 мл, 3,10 ммоль) в ДМФА (4 мл) и дихлорметане (4 мл) при 0°C прибавляли триэтиламин (0,540 мл, 3,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и неочищенный остаток очищали с помощью автоматической колоночной флэш-хроматографии с получением желаемого продукта (0,268 г, 36%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{23}H_{23}BrN_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z=480,1; найденный 480,1.

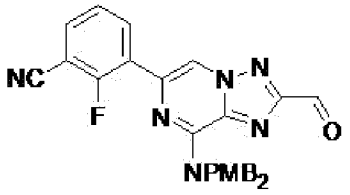
Стадия 2: 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-винил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил



К раствору 6-бром-*N*, *N*-бис(4-метоксибензил)-2-винил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-8-амина (0,070 г, 0,146 ммоль), (3-циано-2-фторфенил)бороновой кислоты (0,048 г, 0,291 ммоль), карбоната цезия (0,142 г, 0,437 ммоль) в диоксане (1,3 мл) и воде (0,15 мл) прибавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,034 г, 0,029 ммоль). Реакционную смесь барботировали газообразным азотом в течение пяти минут,

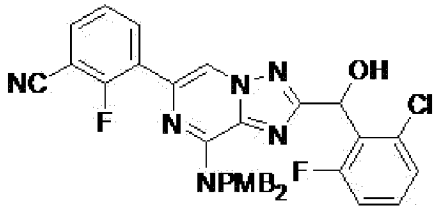
герметично закрывали и нагревали до 90°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель удаляли при пониженном давлении, и неочищенный остаток очищали с помощью автоматической колоночной флэш-хроматографии с получением желаемого продукта (0,061 г, 80%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{30}H_{26}FN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=521,2; найденный 521,1.

Стадия 3: 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-формил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил



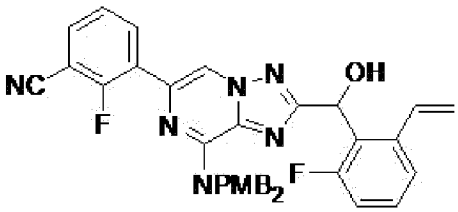
В сосуд загружали 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-винил-[1,2,4]триазоло[1,5-*а*]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил (0,287 г, 0,551 ммоль), ТГФ (2,5 мл), воду (2,5 мл), периодат натрия (0,531 г, 2,481 ммоль) и раствор тетраоксида осмия (0,433 мл, 4% в воде). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь адсорбировали на силикагеле, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный материал (адсорбированный на силикагеле) очищали с помощью автоматической колоночной флэш-хроматографии с получением продукта (0,127 г, 44%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{29}H_{24}FN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=523,2; найденный 523,1.

Стадия 4: 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((2-хлор-6-фторфенил)(гидрокси)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил



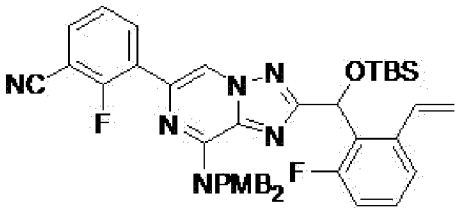
К раствору 1-хлор-3-фтор-2-иодбензола (0,491 г, 1,92 ммоль) в тетрагидрофуране (2,5 мл), изопропилмагнийхлорида и хлорида лития (1,47 мл, 1,3 М раствор) прибавляли при -10 °C, и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч перед тем, как прибавляли 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-формил-[1,2,4]триазоло[1,5-*а*]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил (0,143 г, 0,274 ммоль) в ТГФ (2,5 мл) при -10 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 60 мин, затем погасили раствором хлорида аммония (3 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Неочищенный материал непосредственно очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (116 мг, 65%) в виде рацемической смеси. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{35}H_{28}ClF_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z=653,2; найденный 653,1.

Стадия 5: 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((2-фтор-6-винилфенил)(гидрокси)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил



К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((2-хлор-6-фторфенил)(гидрокси)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрила (0,194 г, 0,297 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (0,093 г, 0,602 ммоль) и дициклогексил(2',4',6'-триизопропипбифенил-2-ил)фосфин-(2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (0,016 г, 0,021 ммоль) в диоксане (1,8 мл) и воде (0,2 мл) прибавляли трехосновный фосфат калия (0,170 г, 0,803 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь затем разбавляли водой и ДХМ. Слои разделяли, водный слой экстрагировали ДХМ, и объединенные органические фракции сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал непосредственно очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (0,097 мг, 75%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{37}H_{31}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=645,2; найденный 645,3.

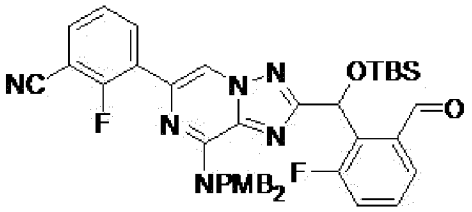
Стадия 6: 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((трет-бутилдиметилсилилокси)(2-фтор-6-винилфенил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил



В сосуд загружали 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((2-фтор-6-винилфенил)(гидрокси)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил (0,178 г, 0,276 ммоль), ДМФА (2,76 мл), имидазол (0,150 г, 2,205 ммоль) и TBS-Cl (0,166 г, 1,102 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и неочищенный остаток очищали с помощью автоматической колоночной флэш-хроматографии с получением желаемого продукта (0,166 г, 79%). Для характеристики с использованием ЖХ-МС с желаемого продукта сняли защиту одной группы PMB; аликвоту чистого продукта растворяли в растворе дихлорметана/трифтоуксусной кислоты 1:1 (0,1 мл) и выдерживали при комнатной температуре в течение 5 минут, получая 3-(2-((трет-бутилдиметилсилилокси)(2-фтор-6-винилфенил)метил)-8-(4-метоксибензиламино)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{35}H_{37}F_2N_6O_2Si$ $(M+H)^+$: m/z=639,3; найденный 639,3.

Стадия 7: 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((трет-бутилдиметилсилилокси)(2-фтор-6-формилфенил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-

6-ил)-2-фторбензонитрил

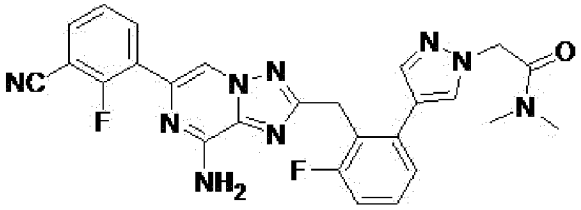


В сосуд загружали 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)(2-фтор-6-винилфенил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил (0,109 г, 0,144 ммоль), периодат натрия (0,138 г, 0,646 ммоль), ТГФ (0,7 мл), воду (0,7 мл) и раствор тетраоксида осмия (0,113 мл, 4% в воде). Смесь перемешивали при 45°C в течение ночи. Реакционную смесь адсорбировали на силикагеле, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный материал (адсорбированный на силикагеле) очищали с помощью автоматической колоночной флэш-хроматографии с получением продукта (0,05 г, 46%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{42}H_{43}F_2N_6O_4Si$ $(M+H)^+$: m/z=761,3; найденный 761,3.

Стадия 8: 3-(8-амино-2-((2-фтор-6-((6-оксогексагидропирроло[1,2-a]пиразин-2(1H)-ил)метил)фенил)(гидрокси)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил

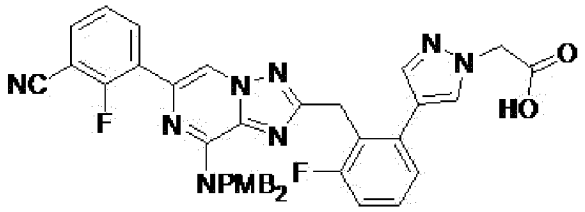
В сосуд загружали 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)(2-фтор-6-формилфенил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил (0,01 г, 0,013 ммоль), гексагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-6(7*H*)-он (0,018 г, 0,131 ммоль), уксусную кислоту (1,505 мкл, 0,026 ммоль), ДХМ (0,202 мл) и триацетоксиборогидрид натрия (5,57 мг, 0,026 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь погасили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и разбавляли ДХМ. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фракции концентрировали, и неочищенный остаток растворяли в 1 мл ТФУ и 0,1 мл MeOH. Раствор перемешивали при 80°C в течение 20 минут. Реакционную смесь разбавляли ДМФА (4 мл) и очищали препаративной ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением желаемого рацемического продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{27}H_{25}F_2N_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z=531,2; найденный 531,2.

Пример 114. 2-(4-(2-((8-амино-6-(3-циано-2-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метил)-3-фторфенил)-1*H*-пиразол-1-ил)-*N*, *N*-диметилацетамид



Стадия 1: 2-(4-(2-((8-(бис(4-метоксибензил)амино)-6-(3-циано-2-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-ил)метил)-3-фторфенил)-1H-пиразол-1-ил)уксусная

кислота

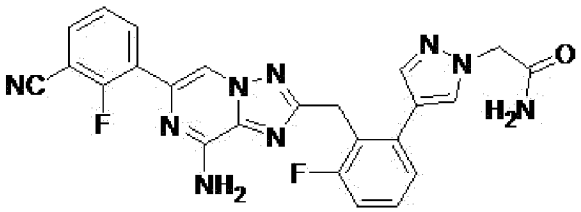


К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(2-хлор-6-фторбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрила (0,075 г, 0,118 ммоль) (из Примера 99, стадия 4), этил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетата (0,157 г, 0,559 ммоль) и дициклогексил(2',4',6'-триизопропипбифенил-2-ил)фосфин-(2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (0,022 г, 0,028 ммоль) в диоксане (2,0 мл) и воде (0,4 мл) прибавляли трехосновный фосфат калия (0,178 г, 0,838 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли MeOH (2 мл) и водой (2 мл), и в данный раствор прибавляли гидрат гидроксида лития (0,176 г, 4,19 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Суспензию нейтрализовали прибавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония и разбавляли ДХМ. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над слоем сульфата магния и концентрировали. Очистка с помощью автоматической флэш-хроматографии на колонке давала желаемый продукт (0,050 г, 25%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{40}H_{33}F_2N_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=727,3; найденный 727,2.

Стадия 2: 2-(4-(2-((8-амино-6-(3-циано-2-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-ил)метил)-3-фторфенил)-1H-пиразол-1-ил)-N, N-диметилацетамид

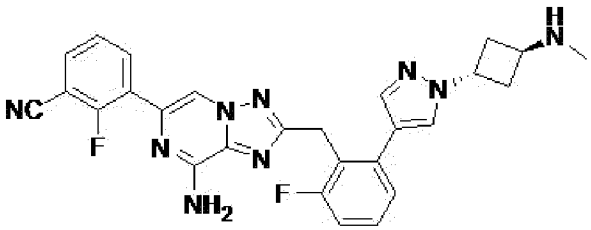
В сосуд загружали 2-(4-(2-((8-(бис(4-метоксибензил)амино)-6-(3-циано-2-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метил)-3-фторфенил)-1*H*-пиразол-1-ил)уксусную кислоту (0,01 г, 0,014 ммоль), ДМФА (0,46 мл), раствор диметиламина (0,069 мл, 2М в ТГФ), *N, N*-диизопропилэтиламин (8,89 мг, 0,069 ммоль) и 2-(3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфат (V) (10,46 мг, 0,028 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и водой. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над слоем сульфата магния и концентрировали. Объединенные органические фракции концентрировали, и неочищенный остаток растворяли в 1 мл ТФУ. Раствор перемешивали при 80°C в течение 20 минут. Реакционную смесь разбавляли ДМФА (4 мл) и очищали препаративной ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{26}H_{22}F_2N_9O$ $(M+H)^+$: m/z=514,2; найденный 514,2.

Пример 115. 2-(4-(2-((8-амино-6-(3-циано-2-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метил)-3-фторфенил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамид

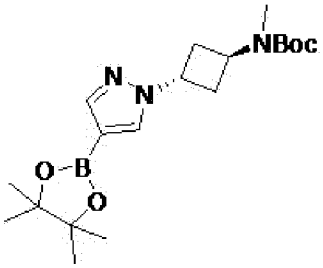


К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(2-хлор-6-фторбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрила (0,075 г, 0,118 ммоль) (из Примера 99, стадии 4), 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамида (0,060 г, 0,235 ммоль) и дициклогексил(2',4',6'-триизопропипбифенил-2-ил)фосфин-(2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (0,018 г, 0,024 ммоль) в диоксане (1,0 мл) и воде (0,2 мл) прибавляли трехосновный фосфат калия (0,075 г, 0,353 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°С в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой и ДХМ. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над слоем сульфата магния и концентрировали. Неочищенный остаток растворяли в ТФУ (2 мл) и перемешивали при 80°С в течение 20 минут. Реакционную смесь разбавляли ДМФА (3 мл) и очищали препаративной ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ), с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{24}H_{18}F_2N_9O$ $(M+H)^+$: m/z=486,2; найденный 486,1.

Пример 116. 3-(8-амино-2-(2-фтор-6-(1-((*транс*)-3-(метиламино)циклобутил)-1*H*-пиразол-4-ил)бензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил



Стадия 1: Трет-бутил метил((транс)-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутил)карбамат



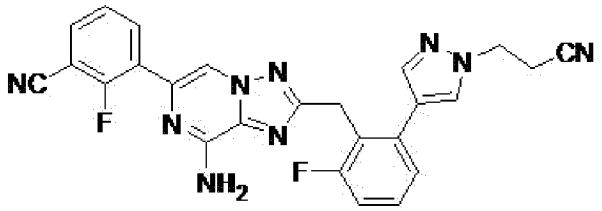
В сосуд загружали 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол (0,192, 0,988), трет-бутил-((*цис*)-3-гидроксициклобутил)(метил)карбамат (0,1 г, 0,494 ммоль), трифенилфосфин (0,285 г, 1,09 ммоль) и ТГФ (1 мл). Раствор охлаждали до 0 °С, и по каплям прибавляли диизопропил-(*E*)-диазен-1,2-дикарбоксилат (0,234 мл, 1,19 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Растворитель удаляли, и неочищенный остаток очищали с помощью

автоматической колоночной флэш-хроматографии с получением желаемого продукта (0,112 г, 60%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{19}H_{33}BN_3O_4$ $(M+H)^+$: m/z=378,3; найденный 378,3.

Стадия 2: 3-(8-амино-2-(2-фтор-6-(1-((trans)-3-(метиламино)циклобутил)-1H-пиразол-4-ил)бензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил

К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(2-хлор-6-фторбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрила (0,01 г, 0,016 ммоль) (из Примера 99, стадии 4), *трет-бутил* метил((*транс*)-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)циклобутил)карбамата (0,012 г, 0,031 ммоль) и дициклогексил(2',4',6'-триизопропипбифенил-2-ил)фосфин-(2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (2,50 мг, 3,14 мкмоль) в диоксане (0,24 мл) и воде (0,06 мл) прибавляли трехосновный фосфат калия (0,010 г, 0,047 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой и ДХМ. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над слоем сульфата магния и концентрировали. Неочищенный остаток растворяли в ТФУ (1 мл) и перемешивали при 80°C в течение 20 минут. Реакционную смесь разбавляли ДМФА (4 мл) и очищали препаративной ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ), с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{27}H_{24}F_2N_9$ $(M+H)^+$: m/z=512,2; найденный 512,1.

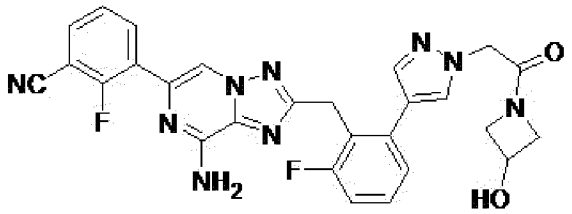
Пример 117. 3-(8-амино-2-(2-(1-(2-цианоэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)-6-фторбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил



К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(2-хлор-6-фторбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрила (0,01 г, 0,016 ммоль) (из Примера 99, стадии 4), 3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пропаннитрила (0,008 г, 0,031 ммоль) и дициклогексил(2',4',6'-триизопропипбифенил-2-ил)фосфин-(2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (2,50 мг, 3,14 мкмоль) в диоксане (0,24 мл) и воде (0,06 мл) прибавляли трехосновный фосфат калия (0,010 г, 0,047 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой и ДХМ. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над слоем сульфата магния и концентрировали. Неочищенный остаток растворяли в ТФУ (1 мл) и перемешивали при 80°C в течение 20 минут. Реакционную смесь разбавляли ДМФА (4 мл) и очищали препаративной ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ), с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{25}H_{18}F_2N_9$ $(M+H)^+$:

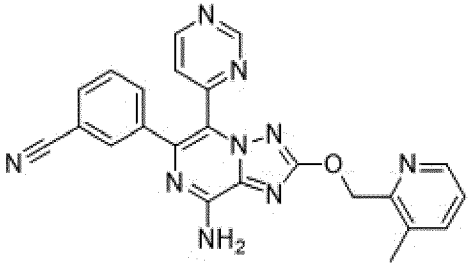
m/z=482,2; найденный 482,2.

Пример 118. 3-(8-амино-2-(2-фтор-6-(1-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)бензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил

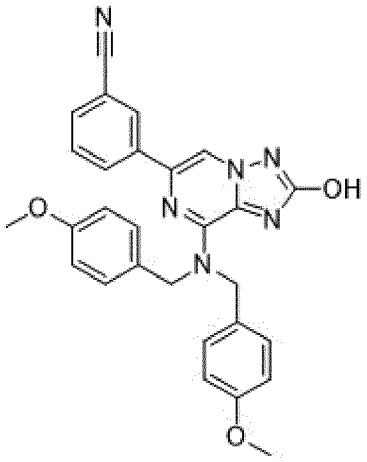


В сосуд загружали 2-(4-(2-((8-(бис(4-метоксибензил)амино)-6-(3-циано-2-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метил)-3-фторфенил)-1*H*-пиразол-1-ил)уксусную кислоту (0,01 г, 0,014 ммоль) (из Примера 114, стадии 1), ДМФА (0,46 мл), азетидин-3-ол (10 мг, 0,138 ммоль), *N, N*-диизопропилэтиламин (8,89 мг, 0,069 ммоль) и 2-(3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфат (V) (10,46 мг, 0,028 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и водой. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над слоем сульфата магния и концентрировали. Объединенные органические фракции концентрировали, и неочищенный остаток растворяли в 1 мл ТФУ. Раствор перемешивали при 80°C в течение 20 минут. Реакционную смесь разбавляли ДМФА (4 мл) и очищали препаративной ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{27}H_{22}F_2N_9O_2$ $(M+H)^+$:: m/z=542,2; найденный 542,1.

Пример 119. 3-(8-амино-2-((3-метилпиридин-2-ил)метокси)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил

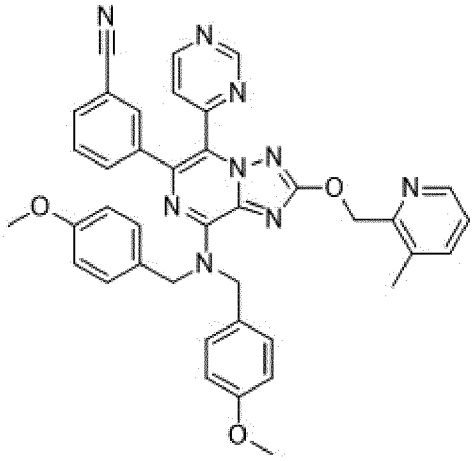


Стадия 1: 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-гидрокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



В реакционный сосуд загружали 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил (50 мг, 0,090 ммоль) (из Примера 27, Стадии 4), tBuBrettPhos Pd G3 (3,8 мг, 0,0045 ммоль), трет-бутоксид натрия (17,3 мг, 0,18 ммоль), H_2O (0,1 мл) и диоксан (1 мл). Реакционную смесь продували азота в течение 5 мин перед нагреванием до 110°C и перемешиванием в течение 5 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой и этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (40 мг, 90%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{28}H_{25}N_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=493,2; найденный 493,3.

Стадия 2: 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((3-метилпиридин-2-ил)метокси)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



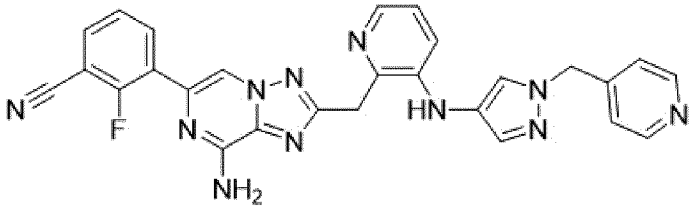
3-(8-(Бис(4-метоксибензил)амино)-2-гидрокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил (15 мг, 0,030 ммоль) растворяли в ацетонитриле (0,5 мл) и прибавляли 2-(хлорметил)-3-метилпиридин (13 мг, 0,090 ммоль) и карбонат калия (13 мг, 0,090 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения прибавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl, и содержимое экстрагировали EtOAc (2 мл x 3). Объединенную органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали, и растворители удаляли. Неочищенный продукт повторно растворяли в дихлорметане (1 мл). Прибавляли NBS (8 мг, 0,045 ммоль). Смесь перемешивали при

комн. темп. в течение 0,5 ч перед гашением прибавлением водного раствора Na_2SO_3 . Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. К неочищенному бромированному продукту прибавляли LiCl (1,3 мг, 0,030 ммоль), CuI (5,8 мг, 0,030 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (2,3 мг, 0,003 ммоль), PPh_3 (1,3 мг, 0,005 ммоль) и 4-(трибутилстаннил)пиримидин (14 мг, 0,038 ммоль). Реакционную смесь растворяли в диоксане и продували азотом в течение 5 ч перед нагреванием до 100°C в течение 15 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комн. темп., фильтровали, концентрировали и очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (10 мг, 50%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{39}H_{34}N_9O_3$ $(M+H)^+$: m/z=676,3; найденный 676,3.

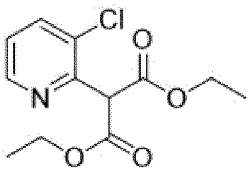
Стадия 3: 3-(8-амино-2-((3-метилпиридин-2-ил)метокси)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил

К 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((3-метилпиридин-2-ил)метокси)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрилу (10 мг, 0,015 ммоль) прибавляли ТФУ (0,5 мл) и перемешивали при 100°C в течение 5 мин. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, растворитель удаляли, разбавляли метанолом, и очищали преп-ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) , с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{23}H_{18}N_9O$ $(M+H)^+$: m/z=436,2; найденный 436,0.

Пример 120. 3-(8-Амино-2-((3-((1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил

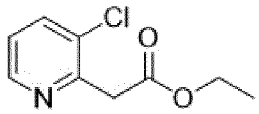


Стадия 1: Диэтил-2-(3-хлорпиридин-2-ил)малонат



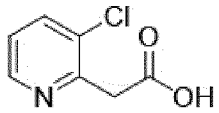
Смесь 3-хлор-2-фторпиридина (6,25 г, 47,5 ммоль), диэтилмалоната (18,27 г, 114 ммоль), карбоната цезия (37,2 г, 114 ммоль) и ДМСО (55,9 мл) нагревали при 100°C в течение 10 ч. Смесь выливали на лед, разбавляли этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали водой, и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колонкой с силикагелем (элюируя градиентом 0-30% этилацетата в гексане) с получением желаемого продукта (12,9 г, 100%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{12}H_{15}ClNO_4$ $(M+H)^+$: m/z=272,1; найденный 272,1.

Стадия 2: этил-2-(3-хлорпиридин-2-ил)ацетат



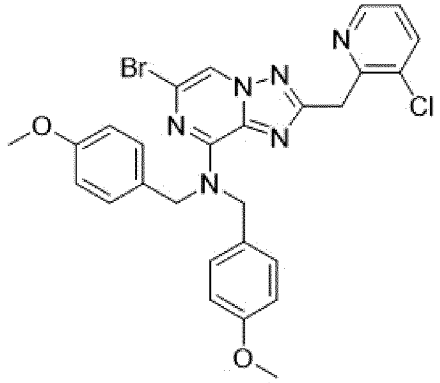
Смесь диэтил-2-(3-хлорпиридин-2-ил)малоната (12,9 г, 47,5 ммоль), хлорида натрия (3,05 мл, 52,2 ммоль), воды (1,711 мл, 95 ммоль) в ДМСО (68 мл) нагревали при 145°C в течение 5 ч. ЖХМС показал завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой (2x), солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колонкой с силикагелем (элюируя градиентом 0-30% этилацетата в гексане) с получением желаемого продукта (7,8 г, 82%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_9H_{11}ClNO_2$ $(M+H)^+$: m/z=200,0; найденный 200,0.

Стадия 3: 2-(3-хлорпиридин-2-ил)уксусная кислота



К раствору этил-2-(3-хлорпиридин-2-ил)ацетата (7,8 г, 39,1 ммоль) в ТГФ (130 мл) прибавляли 1,0 М раствор гидроксида натрия (78 мл, 78 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. ЖХМС показал завершение реакции. pH реакционной смеси доводили 1 N HCl до pH 3. Органический растворитель удаляли в *вакууме*. Полученный осадок собирали путем фильтрации, промывали водой и этилацетатом и сушили в вакууме с получением продукта в виде белого твердого вещества (5,5 г, 82%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_7H_7ClNO_2$ $(M+H)^+$: m/z=172,0; найденный 172,0.

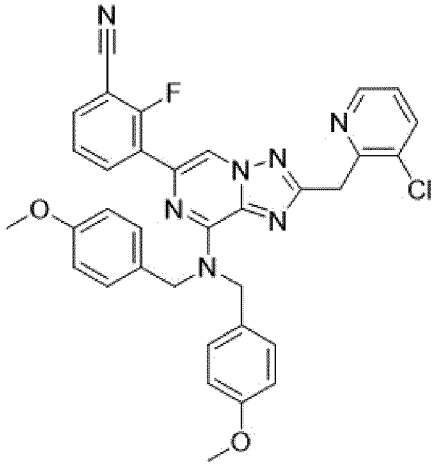
Стадия 4: 6-Бром-2-((3-хлорпиридин-2-ил)метил)-N, N-бис(4-метоксибензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-8-амин



В колбу, загруженную 2-(3-хлорпиридин-2-ил)уксусной кислотой (0,372 г, 2,168 ммоль), HATU (0,907 г, 2,385 ммоль) в CH2Cl2 (21,68 мл) прибавляли1,2-диамино-3-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-бромпиразин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат (1,398 г, 2,168 ммоль) (из Примера 99, Стадия 2) с последующим прибавлением DIEA (0,757 мл, 4,34 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 6 ч, ЖХМС показал завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и водой. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na2SO4, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (элюируя

градиентом 0-40% этилацетата в смеси гексанов с 10% ДХМ) с получением желаемого продукта (1,0 г, 80%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{27}H_{25}BrClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=579,1, 581,1; найденный 579,1, 581,1.

Стадия 5: 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((3-хлорпиридин-2-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил



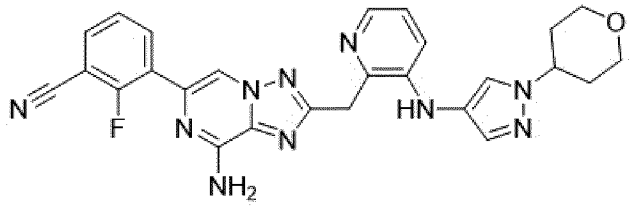
В колбу загружали 6-бром-2-((3-хлорпиридин-2-ил)метил)-N, N-бис(4-метоксибензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-8-амин (4,70 г, 8,11 ммоль), (3-циано-2-фторфенил)бороновую кислоту (1,871 г, 11,35 ммоль), Cs_2CO_3 (5,28 г, 16,21 ммоль), тетракис (0,937 г, 0,811 ммоль), 1,4-диоксан (73,7 мл) и воду (7,37 мл), из колбы откачивали воздух в вакууме и повторно наполняли N2 (повторяли три раза). Смесь нагревали при 90 °С в течение 4 ч. Прибавляли другие 0,3 эквивалента (3-циано-2-фторфенил)бороновой кислоты (1,871 г, 11,35 ммоль) и нагревали при 90 °С в течение 2 ч. ЖХМС показал полное завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и водой. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na2SO4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растирали с гексаном и этилацетатом, полученный осадок собирали фильтрацией и промывали метанолом, сушили в вакууме с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (4,4 г, 88%).ЖХ-МС рассчитанный для $C_{34}H_{28}ClFN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=620,2; найденный 620,2.

Стадия 6: 3-(8-Амино-2-((3-((1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил

В сосуд 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((3-хлорпиридин-2-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрила (15 мг, 0,024 ммоль), 1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиразол-4-амина (4,21 мг, 0,024 ммоль), Brettphos палладацикла (3,29 мг, 3,63 мкмоль) и прибавляли карбонат цезия (12,44 мкл, 0,073 ммоль). Пробирку закрывали тефлоновой завинчивающейся крышкой, откачивали воздух и снова заполняли азотом (этот процесс повторяли всего три раза).Прибавляли безводный т-бутанол (1 мл). Смесь нагревали при 90°С в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через воронку SiliaPrep-Thiol, фильтрат концентрировали. Остаток обрабатывали ТФУ (1 мл) при 80°С в течение 20 мин. Летучие вещества были удалены, неочищенное вещество растворяли в метаноле и очищали преп-ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением

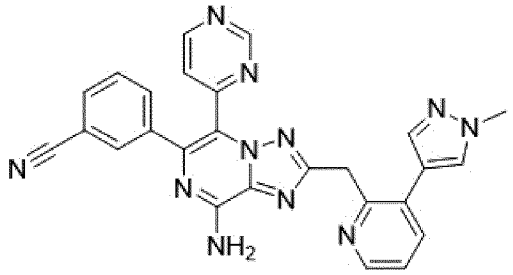
желаемого продукта в виде соли ТФУ (4 мг, 33%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{27}H_{21}FN_{11}$ $(M+H)^+$: m/z=518,2; найденный 518,2.

Пример 121. 3-(8-амино-2-((3-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил

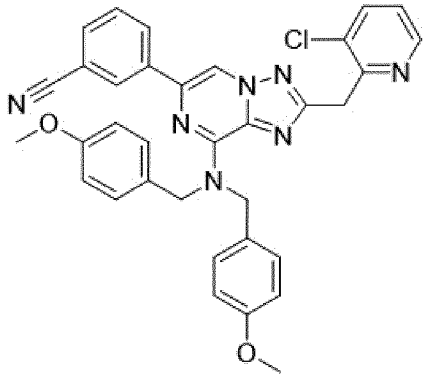


Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 120, 1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-амином заменяя 1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиразол-4-амин на Стадии 9. Реакционную смесь очищали преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{26}H_{24}FN_{10}O$ $(M+H)^+$: m/z=511,2; найденный 511,2.

Пример 122. 3-(8-Амино-2-((3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)метил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил



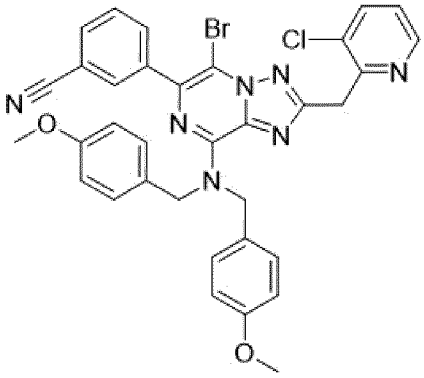
Стадия 1: 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((3-хлорпиридин-2-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил



К раствору 3-хлор-2-метилпиридина (0,367 г, 2,88 ммоль) в ТГФ (10 мл) прибавляли 0,65 М (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)цинк(II) хлорид лития (6,65 мл, 4,32 ммоль) при комн. темп. Полученный желтый раствор перемешивали при той же температуре в течение 1 ч, прибавляли трифторметансульфонат скандия (0,057 г, 0,115 ммоль) и перемешивали при комнатной температуры в течение 15 мин. Из микроволнового сосуда, загруженного 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бром-

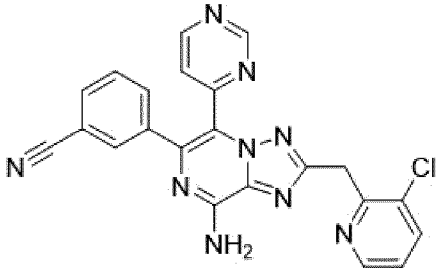
[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрилом (0,64 г, 1,152 ммоль), ацетатом палладия (0,021 г, 0,092 ммоль) и 2'-(дициклогексилфосфино)-N, N,N',N'-тетраметилбифенил-2,6-диамином (0,080 г, 0,184 ммоль) откачивали воздух под высоким вакуумом и обратно наполняли азотом. Смесь охлаждали до 0 °C, и цинковый реагент медленно прибавляли с помощью шприца. После прибавления реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 1 ч. Реакционный раствор разделяли между EtOAc и насыщ. раствор NH_4Cl. Слои разделяли, и водный раствор дополнительно экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические вещества промывали водой и солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией с получением продукта. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{34}H_{29}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=602,2; найденный 602,2.

Стадия 2: 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-бром-2-((3-хлорпиридин-2-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



Смесь 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((3-хлорпиридин-2-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрила (0,218 г, 0,362 ммоль), 1-бромпирролидин-2,5-диона (0,061 г, 0,344 ммоль) и CH2Cl2 (4 мл); перемешивали при 0°C в течение 30 мин, Реакционную смесь разбавляли насыщ. $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали ДХМ. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{34}H_{28}BrClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=680,1, 682,1; найденный 680,1, 682,1.

Стадия 3: 3-(8-Амино-2-((3-хлорпиридин-2-ил)метил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



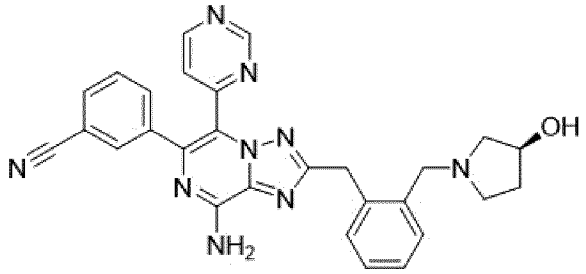
Смесь 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-бром-2-((3-хлорпиридин-2-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрила (86 мг, 0,126 ммоль), 4-(трибутилстаннил)пиримидина (69,9 мг, 0,189 ммоль) и хлорида меди(I) (15,00 мг, 0,152

ммоль), хлорида лития (6,42 мг, 0,152 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (14,59 мг, 0,013 ммоль) в ТГФ (3 мл) сперва продували N_2, а затем нагревали и перемешивали при 90 С в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом и очищали преп-ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта кросс-сочетания, который обрабатывали ТФУ (1 мл) при 80°С в течение 20 мин. Летучие вещества удаляли, и полученный остаток растворяли в метаноле и очищали преп-ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{22}H_{15}ClN_9$ $(M+H)^+$: m/z=440,1 найденный 440,1.

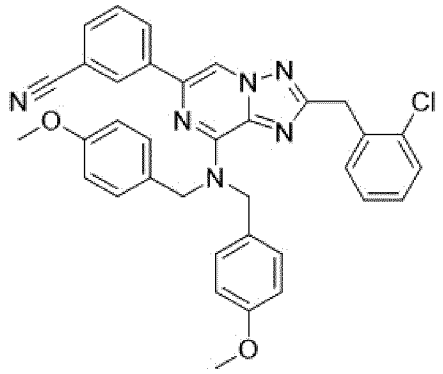
Стадия 4: 3-(8-амино-2-((3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)метил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил

Смесь 3-(8-амино-2-((3-хлорпиридин-2-ил)метил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрила (10 мг, 0,023 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (5,7 мг, 0,027 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропипбифенил-2-ил)фосфин - (2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (1,8 мг, 2,3 мкмоль) и гидрата трикалия фосфата (11,5 мг, 0,050 ммоль) в 1,4-диоксане (2,0 мл)/воде (0,65 мл) перемешивали при 80°С в течение 1 ч. Смесь разбавляли метанолом и ДМСО и очищали преп-ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{26}H_{20}N_{11}$ $(M+H)^+$: 486,2. найденный: 486,2.

Пример 123. (S)-3-(8-Амино-2-(2-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)бензил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



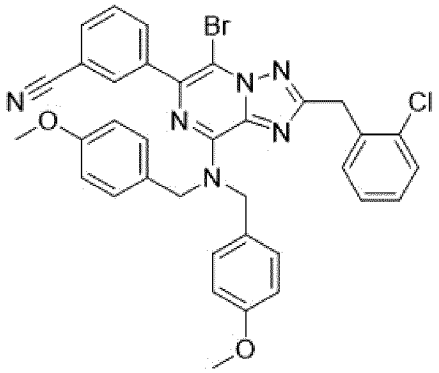
Стадия 1: 3-(8-(Бис(4-метоксибензил)амино)-2-(2-хлорбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



Из микроволнового сосуда, загруженного 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрилом (350 мг, 0,630 ммоль), ацетатом палладия (7,07 мг, 0,032 ммоль) и 2'-(дициклогексилфосфино)-N, N,N',N'-

тетраметилбифенил-2,6-диамином (27,5 мг, 0,063 ммоль) откачали воздух под вакуумом и обратно наполнили азотом. (2-Хлорбензил)цинка(II) хлорид (1,4 мл, 0,693 ммоль) прибавляли с помощью шприца . После прибавления реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 1 ч. Реакционный раствор разделяли между EtOAc и насыщ. раствор NH_4Cl. Слои разделяли, и водный раствор дополнительно экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические вещества промывали водой и солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта (0,32 г, 82%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{35}H_{30}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=601,2; найденный 601,2.

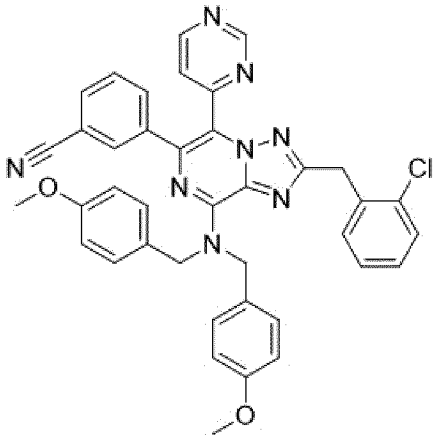
Стадия 2: 3-(8-(Бис(4-метоксибензил)амино)-5-бром-2-(2-хлорбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(2-хлорбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрила (0,379 г, 0,631 ммоль) в ДХМ (6,3 мл)

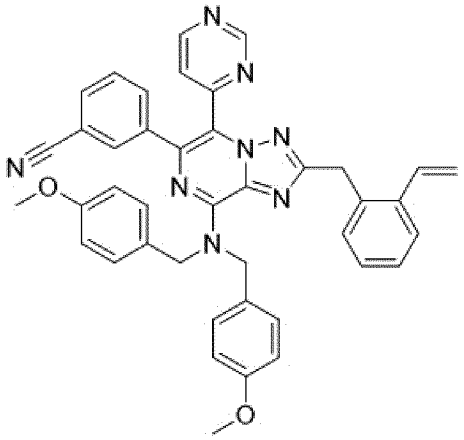
прибавляли 1-бромпирролидин-2,5-дион (0,107 г, 0,599 ммоль) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли насыщ. $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали ДХМ. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта в виде светло-желтого масла (0,38 г, 89%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{35}H_{29}BrClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=679,1, 681,1; найденный 679,1, 681,1.

Стадия 3: 3-(8-(Бис(4-метоксибензил)амино)-2-(2-хлорбензил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



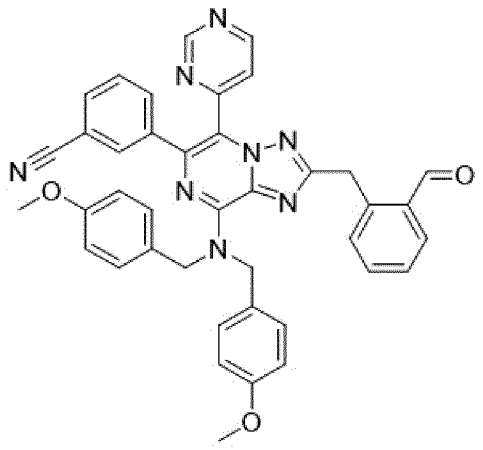
Смесь 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-бром-2-(2-хлорбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила (381 мг, 0,560 ммоль), 4-(трибутилстаннил)пиримидина (310 мг, 0,840 ммоль) и хлорида меди(I) (66,6 мг, 0,672 ммоль), хлорида лития (28,5 мг, 0,672 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (64,7 мг, 0,056 ммоль) в ТГФ (6 мл) сперва продували N_2, а затем нагревали и перемешивали при 90°С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и полученный остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта в виде светло-желтого масла (0,31 г, 83%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{39}H_{32}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z=679,2; найденный 679,2.

Стадия 4: 3-(8-(Бис(4-метоксибензил)амино)-5-(пиримидин-4-ил)-2-(2-винилбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил



Смесь 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(2-хлорбензил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила (300 мг, 0,442 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (82 мг, 0,530 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропипбифенил-2-ил)фосфин - (2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (34,8 мг, 0,044 ммоль) и гидрата трикалия фосфата (224 мг, 0,972 ммоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл)/воде (1,7 мл) перемешивали при 80°С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и полученный остаток очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{41}H_{35}N_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z=671,3; найденный 671,3.

Стадия 5: 3-(8-(Бис(4-метоксибензил)амино)-2-(2-формилбензил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил

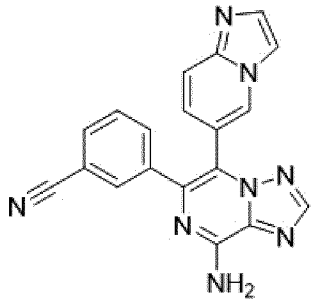


3-(8-(Бис(4-метоксибензил)амино)-5-(пиримидин-4-ил)-2-(2-винилбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил (296 мг, 0,441 ммоль) смешивали с тетрагидрофураном (2,2 мл), 0,16 М тетраоксида осмия в воде (220 мкл, 0,035 ммоль), метапериодата натрия (425 мг, 1,986 ммоль) и водой (2,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 1 ч перед тем, как погасили насыщ. $Na_2S_2O_3$. Смесь экстрагировали ДХМ. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{40}H_{33}N_8O_3$ (M+H)+: m/z=673,3; найденный 673,3.

Стадия 6: (S)-3-(8-Амино-2-(2-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)бензил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил

К смеси (3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(2-формилбензил)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрила (12 мг, 0,018 ммоль), (S)-пирролидин-3-ола (1,6 мг, 0,018 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) и МеОН (0,5 мл) прибавляли триацетоксиборогидрид натрия (7,6 мг, 0,036 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи, растворитель удаляли *в вакууме*. Остаток обрабатывали ТФУ (1 мл) при 80 °С в течение 20 мин. После удаления летучих веществ остаток растворяли в метаноле и очищали препаративной ЖХ-МС (pH 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{28}H_{26}N_9O$ $(M+H)^+$: 504,2; найденный 504,2.

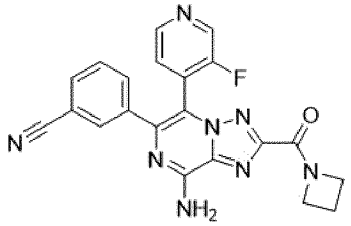
Пример 124. 3-(8-Амино-5-(имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик,

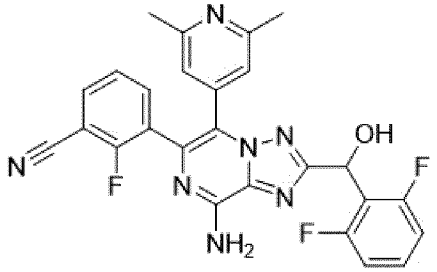
аналогичных описанным для Примера 15, 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридином заменяя (6-метоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту на Стадии 5. Реакционную смесь очищали преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{19}H_{13}N_8$ $(M+H)^+$: m/z=353,1; найденный 353,1.

Пример 125. 3-(8-амино-2-(азетидин-1-карбонил)-5-(3-фторпиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил

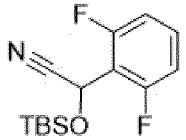


Смесь 3-(2-(азетидин-1-карбонил)-8-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрила (20 мг, 0,032 ммоль) (из Примера 61, Стадия 2), 3-фторпиридин-4-бороновой кислоты (16 мг, 0,13 ммоль), карбоната натрия (34 мг, 0,32 ммоль) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропил-1,1′-бифенил)[2-(2′-амино-1,1′-бифенил)]палладия(II) (5 мг, 0,006 ммоль) в 4:1 диоксане/воде (1,3 мл) перемешивали при 100°C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и водой и органический растворитель концентрировали *в вакууме*, неочищенный продукт растворяли в 3 мл ТФУ и перемешивали при 80°C в течение 20 мин. После того, как ТФУ удаляли, неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ), с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{21}H_{16}FN_8O$ $(M+H)^+$: m/z=415,2; найденный 415,1.

Пример 126. 3-(8-амино-2-((2,6-дифторфенил)(гидрокси)метил)-5-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил



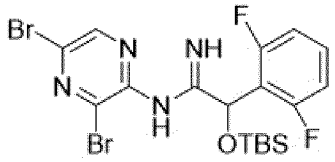
Стадия 1: 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2,6-дифторфенил)ацетонитрил



К перемешиваемому раствору 2,6-дифторбензальдегида (0,987 мл, 8,97 ммоль) в ацетонитрил (9 мл) при комн. темп. прибавляли трет-бутилдиметилсилилцианид (1,959 г, 13,45 ммоль) (1,5 экв.) и фторид цезия (0,272 г, 1,793 ммоль) (0,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи (16 ч). Реакционную смесь

фильтровали для удаления CsF. Фильтрат концентрировали в *вакууме*. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera (с колонкой с силикагелем 40 г), элюируя смесью 0-10% EtOAc/гексана, с получением продукта в виде бесцветного масла (2,468 г, 97%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{14}H_{20}F_2NOSi$ $(M+H)^+$: m/z=284,1; найденный: 284,1.

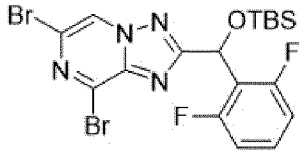
Стадия 2: 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(3,5-дибромпиразин-2-ил)-2-(2,6-дифторфенил)ацетимидамид



К перемешиваемому раствору 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2,6-дифторфенил)ацетонитрила (2,0 г, 7,06 ммоль) в безводном 1,2-дихлорэтане (10 мл) (5 объем) при комн. темп. прибавляли 3,5-

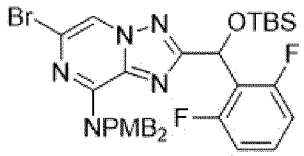
дибромпиразин-2-амин (2,73 г, 10,59 ммоль) (1,5 экв.) и хлорид олова (IV) (1,264 мл, 10,59 ммоль) (1,5 экв.). Полученную суспензию нагревали при 110°C в течение ночи(15 ч). Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. Его разбавляли дихлорметаном (20 мл), подщелачивали 1 N NaOH до pH 10. Его экстрагировали дихлорметаном (50 мл). Слой дихлорметана сушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera (с колонкой с силикагелем 120 г), элюируя смесью 0-30% EtOAc/гексана, с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества (2,681 г, 70%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{18}H_{23}Br_2F_2N4OSi$ $(M+H)^+$: m/z=534,9; найденный: 534,9.

Стадия 3: 6,8-дибром-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)(2,6-дифторфенил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин



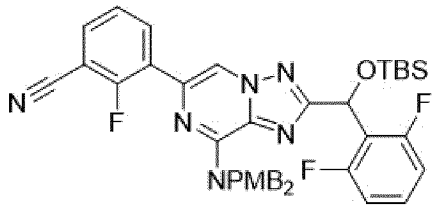
К перемешиваемому раствору 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(3,5-дибромпиразин-2-ил)-2-(2,6-дифторфенил)ацетимидамида (1,0 г, 1,831 ммоль) в гексафторизопропаноле (18 мл) (HFIPA, 18 объем) при комн. темп. прибавляли (бис(трифторацетокси)иод)бензол (1,623 г, 3,66 ммоль) (2 экв.) и триэтиламин (1,023 мл, 7,32 ммоль) (4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 часов. Реакционную смесь погасили насыщенным водным $NaHCO_3$ (20 мл). Его экстрагировали дихлорметаном (50 мл). Слой дихлорметана сушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera (с колонкой с силикагелем 120 г), элюируя смесью 0-20% EtOAc/гексана, с получением продукта в виде вязкого светло-желтого масла (0,98 г, 95%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{18}H_{21}Br_2F_2N_4OSi$ $(M+H)^+$: m/z=533,0; найденный 532,8.

Стадия 4: 6-бром-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)(2,6-дифторфенил)метил)-N, N-бис(4-метоксибензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-8-амин



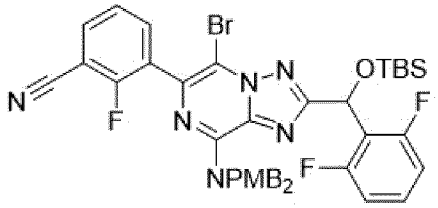
К перемешиваемому раствору 6,8-дибром-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)(2,6-дифторфенил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразина (0,98 г, 1,741 ммоль) в 2-пропаноле (10 мл) при комн. темп. прибавляли бис(4-метоксибензил)амин (0,594 г, 2,264 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламин (0,613 мл, 3,48 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera (с колонкой с силикагелем 120 г), элюируя смесью 0-30% EtOAc/гексана, с получением продукта в виде белого пенистого твердого вещества (1,190 г, 96%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{34}H_{39}BrF_2N_5O_3Si$: m/z=710,2, найденный 710,3.

Стадия 5: 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)(2,6-дифторфенил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил



К перемешиваемому раствору 6-бром-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)(2,6-дифторфенил)метил)-N, N-бис(4-метоксибензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-8-амина (1,37 г, 1,93 ммоль) в 1,4-диоксане/H2O (4 : 1, 13 мл) прибавляли (3-циано-2-фторфенил)бороновую кислоту (0,413 г, 2,5 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропил-1,1′-бифенил)[2-(2′-амино-1,1′-бифенил)]палладий(II) (78 мг, 0,1 ммоль) (XPhos Pd G2) и карбонат натрия (0,613 мг, 5,78 ммоль) при комн. темп. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп., экстрагировали дихлорметаном и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью Biotage Isolera, элюируя смесью 0-30% EtOAc/гексана, с получением продукта в виде пенистого твердого вещества (1,3 г, 90%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{41}H_{42}F_3N_6O_3Si$: m/z=751,3, найденный 751,2.

Стадия 6: 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-бром-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)(2,6-дифторфенил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил



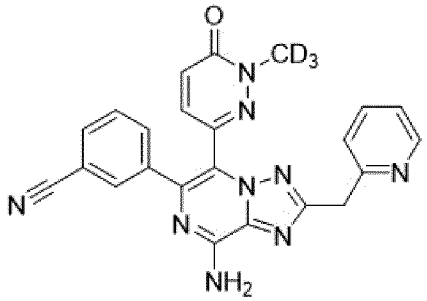
К раствору 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(((трет-

бутилдиметилсилил)окси)(2,6-дифторфенил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрила (690 мг, 0,92 ммоль) в 5 мл дихлорметана прибавляли 1-бромпирролидин-2,5-дион (180 мг, 1,0 ммоль) при комн. темп. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи перед тем, как ее очищали Biotage Isolera, элюируя 0-30% EtOAc/гексана, с получением продукта с получением пенистого твердого вещества (700 мг, 92%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{41}H_{41}BrF_3N_6O_3Si$: m/z=829,2, найденный 829,3.

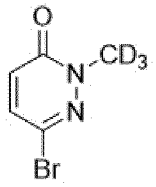
Стадия 7: 3-(8-амино-2-((2,6-дифторфенил)(гидрокси)метил)-5-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрил

Смесь 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-бром-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)(2,6-дифторфенил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)-2-фторбензонитрила (350 мг, 0,42 ммоль), (2,6-диметилпиридин-4-ил)бороновой кислоты (96 мг, 0,63 ммоль), карбоната натрия (134 мг, 1,26 ммоль) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропил-1,1′-бифенил)[2-(2′-амино-1,1′-бифенил)]палладия(II) (16 мг, 0,02 ммоль) в 4:1 диоксане/воде (5 мл) перемешивали при 90°C в течение 75 мин. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и водой и органический растворитель удаляли *в вакууме*, неочищенный продукт растворяли в 10 мл ТФУ и перемешивали при 80°C в течение 1 часа. После того, как ТФУ удаляли *в вакууме*, неочищенный продукт подщелачивали раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Слой дихлорметана концентрировали *в вакууме*, и очищали Biotage Isolera с получением желаемого продукта в виде рацемической смеси (140 мг, 66%). Затем продукт разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ, используя хиральную колонку (Phenomenex Lux 5 мкм Cellulose-4, 21,2×250 мм) и систему растворителей 75% EtOH в смеси гексанов (20 мл/мин). Пик 2 выделяли и дополнительно очищали препаративной ЖХ/МС (pH=2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{26}H_{19}F_3N_7O$ $(M+H)^+$: m/z=502,2; найденный 502,2.

Пример 127. 3-(8-амино-5-(1-(метил-d3)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил

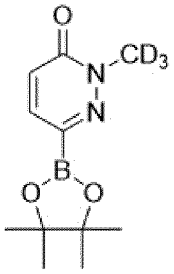


Стадия 1: 6-бром-2-(метил-d3)пиридазин-3(2H)-он



К раствору 6-бромпиридазин-3(2H)-она (1,1 г, 6,3 ммоль) в 9 мл ДМФА, иодметана-d3 (1,0 г, 6,91 ммоль) и карбоната калия (1,3 г, 9,4 ммоль) прибавляли при комн. темп. и перемешивали в течение ночи. Полученную смесь погасили раствором хлорида аммония и экстрагировали дихлорметаном, после концентрирования *в вакууме*, неочищенный продукт очищали Biotage Isolera с получением желаемого продукта (0,96 г, 80%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитанный для $C_5H_3D_3BrN_2O$ $(M+H)^+$: m/z=192,0; найденный 192,1.

Стадия 2: 2-(метил-d3)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридазин-3(2H)-он

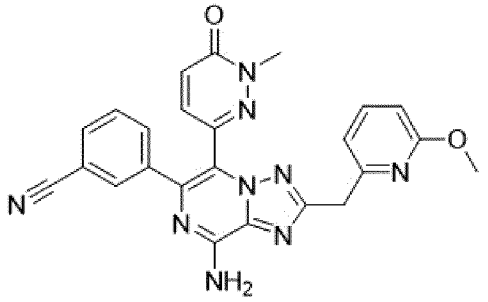


К смеси 6-бром-2-(метил-d3)пиридазин-3(2H)-она (300 мг, 1,56 ммоль), ацетата калия (460 мг, 4,69 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (440 мг, 1,7 ммоль) в диоксане (5 мл) прибавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (90 мг, 0,08 ммоль) при комн. темп., полученную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь затем погасили раствором хлорида аммония и экстрагировали дихлорметаном, после концентрирования *в вакууме*, неочищенный продукт очищали Biotage Isoler,и желаемый продукт (0,17 г, 46%) получали в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{11}H_{15}D_3BN_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z=240,2; найденный 240,2.

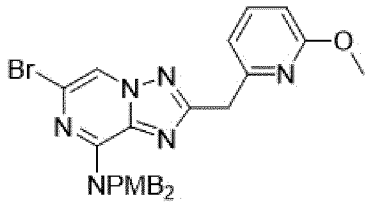
Стадия 3: 3-(8-амино-5-(1-(метил-d3)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил

К смеси 3-(8-амино-5-бром-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрила (Пример 27, Стадия 7; 20 мг, 0,05 ммоль), 2-(метил-d3)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридазин-3(2H)-она (24 мг, 0,1 ммоль) и карбоната натрия (20 мг, 0,2 ммоль) в диоксане/воде (4:1, 1,5 мл) прибавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропил-1,1′-бифенил)[2-(2′-амино-1,1′-бифенил)]палладия(II) (4 мг, 0,005 ммоль) (XPhos Pd G2) . Полученную смесь нагревали при 90 °C в течение 1 часа. Смесь концентрировали и очищали препаративной ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{23}H_{15}D_3N_9O$ $(M+H)^+$: m/z=439,2; найденный 439,2.

Пример 128. 3-(8-амино-2-((6-метоксипиридин-2-ил)метил)-5-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил

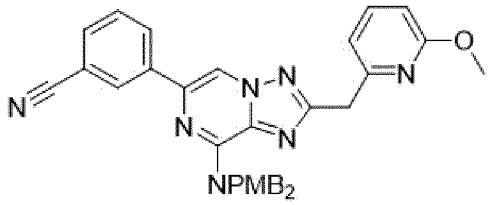


Стадия 1: 6-бром-N, N-бис(4-метоксибензил)-2-((6-метоксипиридин-2-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-8-амин



В сосуд, загруженный 2-(6-метоксипиридин-2-ил)уксусной кислотой (47 мг, 0,28 ммоль), HATU (133 мг, 0,35 ммоль) в дихлорметане 2 мл, прибавляли 1,2-диамино-3-(бис(4-метоксибензил)амино)-5-бромпиразин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат (пример 99, стадия 2, 150 мг, 0,23 ммоль) с последующим прибавлением N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (90 мг, 0,7 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 6 часов, реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и водой. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (элюируя градиентом 0-10% этилацетата в дихлорметане) с получением желаемого продукта (100 мг, 75%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{28}H_{28}BrN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=575,1, 577,1; найденный 575,1, 577,1.

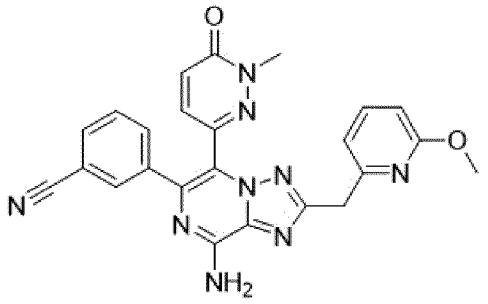
Стадия 2: 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((6-метоксипиридин-2-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



К раствору 6-бром-N, N-бис(4-метоксибензил)-2-((6-метоксипиридин-2-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-8-амина (75 мг, 0,13 ммоль) и (3-цианофенил)бороновой кислоты (29 мг, 0,2 ммоль) в 2 мл 1,4-диоксана/H_2O=4:1 прибавляли карбонат натрия (42 мг, 0,4 ммоль) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропил-1,1′-бифенил)[2-(2′-амино-1,1′-бифенил)]палладий(II) (3 мг, 0,004 ммоль) (XPhos Pd G2) . Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 1 часа перед тем, как разбавляли дихлорметаном и водой. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (элюируя градиентом 0-10% этилацетата в дихлорметане) с получением

желаемого продукта (60 мг, 77%). ЖХ-МС рассчитанный для $C_{35}H_{32}N_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z=598,2; найденный 598,2.

Стадия 3: 3-(8-амино-5-(1-(метил-d3)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрил



Раствор 3-(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((6-метоксипиридин-2-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-6-ил)бензонитрила (60 мг, 0,1 ммоль) в 4 мл ТФУ нагревали до 80°C и перемешивали в течение 20 мин. Реакционную смесь затем концентрировали в *вакууме*, подщелачивали раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой концентрируется с получением неочищенного продукта для следующей стадии.

К раствору указанного выше продута в 3 мл дихлорметана прибавляли 1-бромпирролидин-2,5-дион (23 мг, 0,13 ммоль) при комн. темп., и реакционную смесь перемешивали в течение в течение ночи перед тем, как концентрировали *в вакууме*. Неочищенный продукт затем использовали на следующей стадии непосредственно без какой-либо дополнительной очистки.

К раствору указанного выше неочищенного продукта в диоксане/воде (4:1, 2,0 мл) прибавляли 2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридазин-3(2H)-он (35 мг, 1,5 ммоль), карбонат натрия (30 мг, 0,3 ммоль) хлор(2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропил-1,1′-бифенил)[2-(2′-амино-1,1′-бифенил)]палладий(II) (4 мг, 0,005 ммоль) (XPhos Pd G2) . Полученную смесь нагревали при 90°C в течение 1 ч перед тем, как разбавляли ацетонитрилом и метанолом и очищали препаративной ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитанный для $C_{24}H_{20}N_9O_2$ $(M+H)^+$: m/z=466,2; найденный: 466,2.

Пример A. Анализ циклического АМФ GS рецептора аденозина A2A

Стабильно трансфицированные клетки HEK-293, экспрессирующие человеческий аденозиновый рецептор A2A (Perkin Elmer), поддерживают в культуральной среде MEM с 10% FBS и 400 μг/мл генетицин (Life Technologies). За 18-24 часа до анализа генетицин удаляют из культуры. Набор cisbio cAMP-GS Dynamic, использующий технологию FRET (флуоресцентный резонансный перенос энергии), используют для измерения накопления цАМФ в клетках. Соединения по настоящему изобретению в подходящей концентрации смешивют с 10000 клеток/лунку в 96-луночных белых планшетах с половинным объемом лунок (Perkin Elmer) в течение 30 мин при комн. темп., осторожно встряхивая. Агонист CGS21680 (R&D Technologies) при 4 нМ прибавляют в каждую лунку на 60 мин при

комнатной температуре, осторожно встряхивая. Реагенты для обнаружения, меченный d2 цАМФ (акцептор) и криптат анти-цАМФ (донор) прибавляют в каждую лунку в течение 60 мин при осторожном встряхивании при комнатной температуре. Планшеты считывают на Pherastar (BMG Labtech), рассчитывают соотношение флуоресценции 665/620 и определение EC_{50} выполняют путем подбора кривой процента контроля по сравнению с логарифмом концентрации соединения с использованием GraphPad Prism.

Пример B. Анализ циклического АМФ GS рецептора аденозина A2B

Стабильно трансфицированные клетки HEK-293, экспрессирующие человеческий аденозиновый рецептор A2B (Perkin Elmer), поддерживали в культуральной среде MEM с 10% FBS и 100 μг/мл генетицин (Life Technologies). За 18-24 часа до анализа генетицин удаляли из культуры. Набор cisbio cAMP-GS Dynamic, использующий технологию FRET (флуоресцентный резонансный перенос энергии), использовали для измерения накопления цАМФ в клетках. Соединения по настоящему изобретению в подходящей концентрации смешивают с 10000 клеток/лунку в 96-луночных белых планшетах с половинным объемом лунок (Perkin Elmer) в течение 30 мин при комнатной температуре, осторожно встряхивая. Агонист NECA (R&D Technologies) при 12 нМ прибавляли в каждую лунку на 60 мин при комнатной температуре, осторожно встряхивая. Реагенты для обнаружения, меченный d2 цАМФ (акцептор) и криптат анти-цАМФ (донор) прибавляли в каждую лунку в течение 60 мин при осторожном встряхивании при комн. темп. Планшеты считывали на Pherastar (BMG Labtech), рассчитывали соотношение флуоресценции 665/620 и определение EC_{50} выполняли путем подбора кривой процента контроля по сравнению с логарифмом концентрации соединения с использованием GraphPad Prism. Данные EC_{50} для примеров, полученные этим методом, приведены в Таблице 1.

Пример C. Анализ A2A Tag-lite® HTRF

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

лиганда=12,5 нМ и лиганд Kd=1,85 нМ. Данные K_i для примеров, полученные этим методом, приведены в Таблице 1.

Пример D. Анализ связывания на фильтрах A2B

Анализы проводят в полипропиленовых планшетах с глубокими лунками (Greiner 786201) в конечном объеме 550 мкл. Тестируемые соединения сначала серийно разводят в ДМСО, затем в лунки планшета прибавляют 5,5 мкл перед прибавлением других компонентов реакции. Конечная концентрация ДМСО составляет 3%. Клеточные мембраны HEK293, сверхэкспрессирующие человеческий аденозиновый рецептор A2B (Perkin Elmer ES-113-M400UA), разбавляют до 40 μг/мл в 50 мМ HEPES pH 7,0, 5 мМ $MgCl_2$, 1 мМ ЭДТК (аналитический буфер). [3H] 8-циклопентил-1,3-дипропилксантин (Perkin Elmer NET974001MC) разводят в аналитическом буфере+22% ДМСО до 24,2 нМ, а затем дополнительно разбавляют до 1 нМ прибавлением к разбавленным мембранам. 545 μл смеси мембраны и лиганда прибавляют в аналитические лунки и инкубируют на шейкере при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем мембранную смесь фильтруют через фильтровальный планшет UniFilter GF/C (Perkin Elmer 6005174), предварительно пропитанный 50 мМ HEPES pH 6,5, 5 мМ $MgCl_2$, 1 мМ ЭДТК 0,5% BSA, а затем промывают 5 мл ледяным 50 мМ HEPES pH 6,5, 5 мМ $MgCl_2$, 1 мМ ЭДТК 0,2% BSA. 50 μл коктейля MicroScint™ (Perkin Elmer 6013621) прибавляют, и планшеты считывают на Topcount NXT FS (Perkin Elmer). Рассчитывают процент связывания [3H] лиганда; где 1000 нМ контроля LUF 5834 (Tocris 4603) замещает лиганд на 100%, а 3% ДМСО имеет замещение 0%. Данные % связывания по сравнению с логарифмом концентрации ингибитора соответствуют модели конкурентного связывания с одним сайтом (GraphPad Prism, версия 7.02), где константа лиганда=2 нМ и лиганд Kd=13 нМ.

Пример E. Анализ связывания A1 и A3 SPA

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

Гранулы SPA из силиката иттрия, покрытые агглютинином ростков пшеницы (Perkin Elmer RPNQ0023), и клеточные мембраны CHO-K1, сверхэкспрессирующие каждый рецептор адеонина человека, инкубируют в 50 мМ HEPES pH 7,0, 5 мМ $MgCl_2$, 1 мМ ЭДТК (аналитический буфер) на роторной мешалке 2 часа при 4 °C. Гранулы осаждают центрифугированием при 6000 g в течение одной минуты, а затем отбрасывают супернатант с несвязанной мембраной. Гранулы повторно суспендируют до исходного объема в аналитическом буфере. Каждый радиолиганд разводят в буфере для анализа+22% ДМСО в 12,2X конечной концентрации, а затем прибавляют к суспензии гранул SPA. 50 μл реакционной смеси SPA-гранул прибавляют в аналитические лунки и планшеты встряхивают при 600 об./мин в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем гранулам дают осесть в течение 1 часа перед считыванием на Topcount NXT FS (Perkin Elmer). Рассчитывают процент связывания радиоактивно меченного лиганда, где контроль

при > 100X Ки замещает лиганд на 100%, а 2% ДМСО имеет замещение 0%. Данные % связывания по сравнению с логарифмом концентрации ингибитора соответствуют модели конкурентного связывания с одним сайтом (GraphPad Prism, версия 7.02). Условия анализа представлены в Таблице А ниже.

Таблица А.

Компоненты анализа	**A1**	**A3**
SPA гранулы в буфере Hepes	3 мг/мл	1,25 мг/мл
Мембрана	60 µг/мл Perkin Elmer ES-010	20 µг/мл Perkin Elemer ES-012
Радиолиганд	1 нМ [3H] DP-CPX (Perkin Elmer NET974) K_D=1 нМ	0,1 нМ [125I] MECA (Perkin Elmer NEX312) K_D=0,8 нМ
Контроль	1 µМ DPCPX (Tocris 0439)	0,1 µМ IB-MECA (Tocris 1066)

Данные A_{2A}_Ki и данные A_{2B}_цАМФ_EC_{50} приведены ниже. Символ «†» указывает A_{2A}_Ki или A_{2B}_цАМФ_EC_{50} ≤ 10 нМ, «††» указывает A_{2A}_Ki или A_{2B}_цАМФ_EC_{50} > 10 нМ, но ≤ 100 нМ. «†††» указывает A_{2A}_Ki или A_{2B}_цАМФ_EC_{50} > 100 нМ, но ≤ 1 мкМ; и «††††» указывает A_{2A}_Ki или A_{2B}_цАМФ_EC_{50} более чем 1 мкМ.

Таблица 1.

Пр. №	A_{2A}_Ki (нМ)	A_{2B}_cAMP_EC_{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	†	††

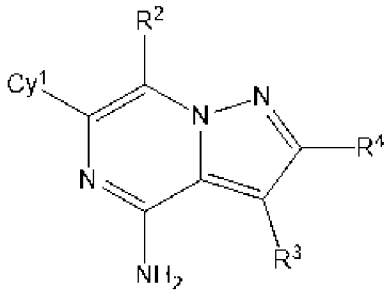
77	†	†
78	†	†
79	†	†
80	†	†
81	†	†
82	†	†
83	†	†
84	†	†
85	†	††
86	†	†
87	†	††
88	†	††
89	†	††
90	†	†††
91	†	††
92	†	†
93	†	†
94	†	††
95	†	††
96	†	††
97	†	†
98	†	†
99	†	††
100	†	†††
101	†	†
102	†	†
103	†	†
104	†	††
105	†	†
106	†	†
107	†	††
108	†	†
109	†	†
110	†	†††
111	†	†
112	†	†
113	†	††
114	†	††
115	†	†
116	†	††
117	†	†
118	†	†
119	†	†
120	†	††
121	†	††
122	†	††
123	†	††
124	†	†
125	†	††
126	†	††

127	†	†
128	†	††

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (IIa):



(IIa)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^3 выбран из H, D, галогена, OH, CN, NO_2, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, циано-C_{1-3} алкила, HO-C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси-C_{1-3} алкила, C_{3-5} циклоалкила, амино, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, тио, C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфинила, C_{1-3} алкилсульфонила, карбамила, C_{1-3} алкилкарбамила, ди(C_{1-3} алкил)карбамила, карбокси, C_{1-3} алкилкарбонила, C_{1-4} алкоксикарбонила, C_{1-3} алкилкарбониламино, C_{1-3} алкоксикарбониламино, C_{1-3} алкилкарбонилокси, аминокарбонилокси, C_{1-3} алкиламинокарбонилокси, ди(C_{1-3} алкил)аминокарбонилокси, 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, аминокарбониламино, C_{1-3} алкиламинокарбониламино и ди(C_{1-3} алкил)аминокарбониламино;

Cy^1 выбран из C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила, причем C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил и 4-10 членный гетероциклоалкил из Cy^1 , каждый, необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6, независимо выбранными заместителями R^7;

каждый R^7 независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, CN, NO_2, OR^{a7}, SR^{a7}, $NHOR^{a7}$, $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)NR^{c7}(OR^{a7})$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(=NR^{e7})R^{b7}$, $C(=NOH)R^{b7}$, $C(=NCN)R^{b7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NOH)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NCN)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}S(O)R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)(=NR^{e7})R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $OS(O)(=NR^{e7})R^{b7}$, $OS(O)_2R^{b7}$, SF_5, $P(O)R^{f7}R^{g7}$, $OP(O)(OR^{h7})(OR^{i7})$, $P(O)(OR^{h7})(OR^{i7})$ и $BR^{j7}R^{k7}$, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10}

циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^7 , каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{7A};

каждый R^{a7}, R^{b7}, R^{c7} и R^{d7} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^{a7}, R^{b7}, R^{c7} и R^{d7} , каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{7A};

или, любой R^{c7} и R^{d7}, присоединенные к 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^{7A};

каждый R^{e7} 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 и C_{2-6} алкинила;

каждый R^{f7} и R^{g7} 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_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-;

каждый R^{h7} и R^{i7} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-;

каждый R^{j7} и R^{k7} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любые R^{j7} и R^{k7} , присоединенные к тому же атому B, вместе с атомом B, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{7A} независимо выбран из OH, NO_2, CN, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, циано-C_{1-6} алкила, HO-C_{1-6} алкила, C_{1-6}

алкокси-C_{1-6} алкила, C_{3-5} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, амино, C_{1-6} алкиламино, ди(C_{1-6} алкил)амино, тио, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфинила, C_{1-6} алкилсульфонила, карбамила, C_{1-6} алкилкарбамила, ди(C_{1-6} алкил)карбамила, карбокси, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-4} алкоксикарбонила, C_{1-6} алкилкарбониламино, C_{1-6} алкоксикарбониламино, C_{1-6} алкилкарбонилокси, аминокарбонилокси, C_{1-6} алкиламинокарбонилокси, ди(C_{1-6} алкил)аминокарбонилокси, C_{1-6} алкилсульфониламино, аминосульфонила, C_{1-6} алкиламиносульфонила, ди(C_{1-6} алкил)аминосульфонила, аминосульфониламино, C_{1-6} алкиламиносульфониламино, ди(C_{1-6} алкил)аминосульфониламино, аминокарбониламино, C_{1-6} алкиламинокарбониламинои ди(C_{1-6} алкил)аминокарбониламино;

R^2 выбран из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $NHOR^{a2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)NR^{c2}(OR^{a2})$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NOH)R^{b2}$, $C(=NCN)R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NOH)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NCN)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $OS(O)_2R^{b2}$, SF_5, $P(O)R^{f2}R^{g2}$, $OP(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$, $P(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$ и $BR^{j2}R^{k2}$, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^2 , каждый, необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6, независимо выбранными заместителями R^{2A};

R^4 выбран из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NOH)R^{b4}$, $C(=NCN)R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NOH)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NCN)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $OS(O)_2R^{b4}$, SF_5, $P(O)R^{f4}R^{g4}$, $OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$,

$P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$ и $BR^{j4}R^{k4}$, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^4 , каждый, необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6, независимо выбранными заместителями R^{4A};

при условии, что:

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

тогда R^4 выбран из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NOH)R^{b4}$, $C(=NCN)R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NOH)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NCN)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $OS(O)_2R^{b4}$, SF_5, $P(O)R^{f4}R^{g4}$, $OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$, $P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$ и $BR^{j4}R^{k4}$, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^4 , каждый, необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6, независимо выбранными заместителями R^{4A};

или, иначе,

(b) когда R^2 выбран из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $NHOR^{a2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)NR^{c2}(OR^{a2})$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NOH)R^{b2}$, $C(=NCN)R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NOH)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NCN)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $OS(O)_2R^{b2}$, SF_5, $P(O)R^{f2}R^{g2}$, $OP(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$,

$P(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$ и $BR^{j2}R^{k2}$, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^2 , каждый, необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6, независимо выбранными заместителями R^{2A};

тогда R^4 выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NOH)R^{b4}$, $C(=NCN)R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NOH)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NCN)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $OS(O)_2R^{b4}$, SF_5, $P(O)R^{f4}R^{g4}$, $OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$, $P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$ и $BR^{j4}R^{k4}$, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^4 , каждый, необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6, независимо выбранными заместителями R^{4A};

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

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

каждый R^{e2} независимо 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 и C_{2-6} алкинила;

каждый R^{f2} и R^{g2} 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_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6}

алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-;

каждый R^{h2} и R^{i2} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-;

каждый R^{j2} и R^{k2} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любые R^{j2} и R^{k2} , присоединенные к тому же атому B, вместе с атомом B, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{2A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, CN, NO_2, OR^{a21}, SR^{a21}, $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(=NR^{e21})R^{b21}$, $C(=NOH)R^{b21}$, $C(=NCN)R^{b21}$, $C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(=NOH)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(=NCN)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(=NR^{e21})R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}S(O)R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)(=NR^{e21})R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$, $S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)_2R^{b21}$, $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, $OS(O)(=NR^{e21})R^{b21}$, $OS(O)_2R^{b21}$, SF_5, $P(O)R^{f21}R^{g21}$, $OP(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$, $P(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$ и $BR^{j21}R^{k21}$, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^{2A} , каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B};

каждый R^{a21}, R^{b21}, R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10

членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^{a21}, R^{b21}, R^{c21} и R^{d21} , каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B};

или, любой R^{c21} и R^{d21}, присоединенные к 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^{2B};

каждый R^{e21} 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 и C_{2-6} алкинила;

каждый R^{f21} и R^{g21} 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_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-;

каждый R^{h21} и R^{i21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-;

каждый R^{j21} и R^{k21} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любые R^{j21} и R^{k21} , присоединенные к тому же атому B, вместе с атомом B, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{2B} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, CN, NO_2, OR^{a22}, SR^{a22}, $NHOR^{a22}$, $C(O)R^{b22}$, $C(O)NR^{c22}R^{d22}$, $C(O)NR^{c22}(OR^{a22})$, $C(O)OR^{a22}$, $OC(O)R^{b22}$, $OC(O)NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}C(O)R^{b22}$, $NR^{c22}C(O)OR^{a22}$, $NR^{c22}C(O)NR^{c22}R^{d22}$, $C(=NR^{e22})R^{b22}$, $C(=NOH)R^{b22}$, $C(=NCN)R^{b22}$, $C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}C(=NOH)NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}C(=NCN)NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}C(=NR^{e22})R^{b22}$, $NR^{c22}S(O)NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}S(O)R^{b22}$, $NR^{c22}S(O)_2R^{b22}$, $NR^{c22}S(O)(=NR^{e22})R^{b22}$, $NR^{c22}S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$, $S(O)R^{b22}$, $S(O)NR^{c22}R^{d22}$, $S(O)_2R^{b22}$, $S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$, $OS(O)(=NR^{e22})R^{b22}$, $OS(O)_2R^{b22}$, SF_5, $P(O)R^{f22}R^{g22}$, $OP(O)(OR^{h22})(OR^{i22})$, $P(O)(OR^{h22})(OR^{i22})$ и $BR^{j22}R^{k22}$, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6}

алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^{2B} , каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2C};

каждый R^{a22}, R^{b22}, R^{c22} и R^{d22} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^{a22}, R^{b22}, R^{c22} и R^{d22} , каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2C};

или, любой R^{c22} и R^{d22}, присоединенные к тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-, 5-, 6- или 7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4, независимо выбранными заместителями R^{2C};

каждый R^{e22} 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 и C_{2-6} алкинила;

каждый R^{f22} и R^{g22} 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_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-;

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

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

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

каждый R^{2C} 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_{3-5} циклоалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, амино, C_{1-3}

алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, тио, C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфинила, C_{1-3} алкилсульфонила, карбамила, C_{1-3} алкилкарбамила, ди(C_{1-3} алкил)карбамила, карбокси, C_{1-3} алкилкарбонила, C_{1-4} алкоксикарбонила, C_{1-3} алкилкарбониламино, C_{1-3} алкоксикарбониламино, C_{1-3} алкилкарбонилокси, аминокарбонилокси, C_{1-3} алкиламинокарбонилокси, ди(C_{1-3} алкил)аминокарбонилокси, 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, аминокарбониламино, C_{1-3} алкиламинокарбониламино и ди(C_{1-3} алкил)аминокарбониламино;

каждый R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} , каждый, необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6 независимо выбранными заместителями R^{4A};

или, любой R^{c4} и R^{d4}, присоединенные к тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3, 4, 5 или 6, независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{e4} 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 и C_{2-6} алкинила;

каждый R^{f4} и R^{g4} 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_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-;

каждый R^{h4} и R^{i4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-;

каждый R^{j4} и R^{k4} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любые R^{j4} и R^{k4} , присоединенные к тому же атому B, вместе с атомом B, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

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

каждый R^{a41}, R^{b41}, 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_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^{a41}, R^{b41}, R^{c41} и R^{d41} , каждый, необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6 независимо выбранными заместителями R^{4B};

или, любой R^{c41} и R^{d41}, присоединенные к тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3, 4, 5 или 6, независимо выбранными заместителями R^{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 и C_{2-6} алкинила;

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_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-;

каждый R^{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_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-;

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

каждый R^{4B} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, CN, NO_2, OR^{a42}, SR^{a42}, $NHOR^{a42}$, $C(O)R^{b42}$, $C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $C(O)NR^{c42}(OR^{a42})$, $C(O)OR^{a42}$, $OC(O)R^{b42}$, $OC(O)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}C(O)R^{b42}$, $NR^{c42}C(O)OR^{a42}$, $NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $C(=NR^{e42})R^{b42}$, $C(=NOH)R^{b42}$, $C(=NCN)R^{b42}$, $C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}C(=NOH)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}C(=NCN)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}C(=NR^{e42})R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}S(O)R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)(=NR^{e42})R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$, $S(O)R^{b42}$, $S(O)NR^{c42}R^{d42}$, $S(O)_2R^{b42}$, $S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$, $OS(O)(=NR^{e42})R^{b42}$, $OS(O)_2R^{b42}$, 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 C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^{4B} , каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4C};

каждый R^{a42}, R^{b42}, 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_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил,

C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^{a42}, R^{b42}, R^{c42} и R^{d42} , каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4C};

или, любой R^{c42} и R^{d42}, присоединенные к тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-, 5-, 6- или 7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 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 и C_{2-6} алкинила;

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_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-;

каждый R^{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_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-;

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

каждый R^{4C} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, CN, NO_2, OR^{a43}, SR^{a43}, $NHOR^{a43}$, $C(O)R^{b43}$, $C(O)NR^{c43}R^{d43}$, $C(O)NR^{c43}(OR^{a43})$, $C(O)OR^{a43}$, $OC(O)R^{b43}$, $OC(O)NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}C(O)R^{b43}$, $NR^{c43}C(O)OR^{a43}$, $NR^{c43}C(O)NR^{c43}R^{d43}$, $C(=NR^{e43})R^{b43}$, $C(=NOH)R^{b43}$, $C(=NCN)R^{b43}$, $C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}C(=NOH)NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}C(=NCN)NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}C(=NR^{e43})R^{b43}$, $NR^{c43}S(O)NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}S(O)R^{b43}$, $NR^{c43}S(O)_2R^{b43}$, $NR^{c43}S(O)(=NR^{e43})R^{b43}$, $NR^{c43}S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$, $S(O)R^{b43}$, $S(O)NR^{c43}R^{d43}$, $S(O)_2R^{b43}$, $S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$, $OS(O)(=NR^{e43})R^{b43}$, $OS(O)_2R^{b43}$, 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 C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^{4C} каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4D};

каждый R^{a43}, R^{b43}, 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_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^{a43}, R^{b43}, R^{c43} и R^{d43}, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4D};

или, любой R^{c43} и R^{d43}, присоединенные к тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-, 5-, 6- или 7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4, независимо выбранными заместителями R^{4D};

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 и C_{2-6} алкинила;

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_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-;

каждый R^{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_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-;

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

каждый R^{4D} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-7 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, фенил-C_{1-6} алкила-, C_{3-7} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-7 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-7 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, CN, NO_2, OR^{a44}, SR^{a44}, $NHOR^{a44}$, $C(O)R^{b44}$, $C(O)NR^{c44}R^{d44}$, $C(O)NR^{c44}(OR^{a44})$, $C(O)OR^{a44}$, $OC(O)R^{b44}$, $OC(O)NR^{c44}R^{d44}$, $NR^{c44}R^{d44}$, $NR^{c44}NR^{c44}R^{d44}$, $NR^{c44}C(O)R^{b44}$, $NR^{c44}C(O)OR^{a44}$, $NR^{c44}C(O)NR^{c44}R^{d44}$, $C(=NR^{e44})R^{b44}$, $C(=NOH)R^{b44}$, $C(=NCN)R^{b44}$, $C(=NR^{e44})NR^{c44}R^{d44}$, $NR^{c44}C(=NR^{e44})NR^{c44}R^{d44}$, $NR^{c44}C(=NOH)NR^{c44}R^{d44}$, $NR^{c44}C(=NCN)NR^{c44}R^{d44}$, $NR^{c44}C(=NR^{e44})R^{b44}$, $NR^{c44}S(O)NR^{c44}R^{d44}$, $NR^{c44}S(O)R^{b44}$, $NR^{c44}S(O)_2R^{b44}$, $NR^{c44}S(O)(=NR^{e44})R^{b44}$, $NR^{c44}S(O)_2NR^{c44}R^{d44}$, $S(O)R^{b44}$, $S(O)NR^{c44}R^{d44}$, $S(O)_2R^{b44}$, $S(O)_2NR^{c44}R^{d44}$, $OS(O)(=NR^{e44})R^{b44}$, $OS(O)_2R^{b44}$, SF_5, $P(O)R^{f44}R^{g44}$, $OP(O)(OR^{h44})(OR^{i44})$, $P(O)(OR^{h44})(OR^{i44})$ и $BR^{j44}R^{k44}$, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-7 членный гетероарил, 4-7 членный гетероциклоалкил, фенил-C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-7 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-7 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^{4D} , каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4E};

каждый R^{a44}, R^{b44}, R^{c44} и R^{d44} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-7 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, фенил-C_{1-6} алкила-, C_{3-7} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-7 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-7 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-7 членный гетероарил, 4-7 членный гетероциклоалкил, фенил-C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-7 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-7 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^{a44}, R^{b44}, R^{c44} и R^{d44} , каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4E};

или, любой R^{c44} и R^{d44}, присоединенные к тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-, 5-, 6- или 7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4, независимо выбранными заместителями R^{4E};

каждый R^{e44} 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 и C_{2-6} алкинила;

каждый R^{f44} и R^{g44} 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, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-7 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, фенил-C_{1-6}

алкила-, C_{3-7} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-7 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-7 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-;

каждый R^{h44} и R^{i44} независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-7 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, фенил-C_{1-6} алкила-, C_{3-7} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, 5-7 членного гетероарил-C_{1-6} алкила- и 4-7 членного гетероциклоалкил-C_{1-6} алкила-;

каждый R^{j44} и R^{k44} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любые R^{j44} и R^{k44} , присоединенные к тому же атому B, вместе с атомом B, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; и

каждый R^{4E} 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_{3-5} циклоалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, амино, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, тио, C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфинила, C_{1-3} алкилсульфонила, карбамила, C_{1-3} алкилкарбамила, ди(C_{1-3} алкил)карбамила, карбокси, C_{1-3} алкилкарбонила, C_{1-4} алкоксикарбонила, C_{1-3} алкилкарбониламино, C_{1-3} алкоксикарбониламино, C_{1-3} алкилкарбонилокси, аминокарбонилокси, C_{1-3} алкиламинокарбонилокси, ди(C_{1-3} алкил)аминокарбонилокси, 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, аминокарбониламино, C_{1-3} алкиламинокарбониламинои ди(C_{1-3} алкил)аминокарбониламино.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов водорода, присоединенных к атомам углерода любых алкильных, алкенильных, алкинильных, арильных, циклоалкильных, гетероциклоалкильных или гетероарильных заместителей или -C_{1-6} алкильных-, алкиленовых, алкениленовых и алкиниленовых связывающих групп, каждый необязательно, заменены атомом дейтерия.

3. Соединение по п. 1 или 2, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой CN или H.

4. Соединение п. 1 или 2, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой H.

5. Соединение по любому одному из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6 членного гетероарила и 4-7 членного гетероциклоалкила, причем фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6 членный гетероарил и 4-7

членный гетероциклоалкил из R^2 , каждый, необязательно замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{2A} ;

каждый R^{2A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, CN, NO_2, OR^{a21}, SR^{a21}, $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$ и $S(O)_2R^{b21}$, причем указанный фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6 членный гетероарил и 4-7 членный гетероциклоалкил из R^{2A} необязательно замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{2B};

каждый R^{a21}, R^{b21}, R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; и

каждый R^{2B} независимо выбран из галогена, OH, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, амино, C_{1-3} алкиламино и ди(C_{1-3} алкил)амино.

6. Соединение по любому одному из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из C_{3-6} циклоалкила, 5-6 членного гетероарила и 4-6 членного гетероциклоалкила, причем C_{3-6} циклоалкил, 5-6 членный гетероарил и 4-6 членный гетероциклоалкил из R^2 , каждый, необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{2A} ;

каждый R^{2A} независимо выбран из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, причем указанный C_{1-4} алкил из R^{2A} необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{2B};

каждый R^{a21}, R^{b21}, R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; и

каждый R^{2B} независимо выбран из галогена и OH.

7. Соединение по любому одному из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из циклопропила, оксазолила, триазолила, пиразолила, пиридила, пиримидинила, дигидропиридин-(2H)-ила и пиридинонила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{2A} ;

каждый R^{2A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN, NO_2, OR^{a21}, SR^{a21}, $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ и $S(O)R^{b21}$, причем указанный C_{1-6} алкил из R^{2A} необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{2B};

каждый R^{a21}, R^{b21}, R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила; и

каждый R^{2B} независимо выбран из галогена и OH.

8. Соединение по любому одному из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из 1-(трифторметил)циклопроп-1-ила, 1-этил-1H-пиразол-5-ила, 1-пропил-1H-пиразол-5-ила, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ила, пиримидин-4-ила, 3,6-дигидропиридин-4-ил-1(2H)-карбоксамида, пиридин-4-ила, 4-(1-гидроксиэтил)-2-метилоксазол-5-ила, 2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)-2-метилоксазол-5-ила, 1-этил-1*H*-1,2,3-триазол-5-ила и 1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-5-ила.

9. Соединение по любому одному из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^a 4, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$ и $S(O)_2R^{b4}$, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^4 , каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6 членного гетероарила и 4-7 членного гетероциклоалкила, причем указанный C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6 членный гетероарил и 4-7 членный гетероциклоалкил из R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} , каждый, необязательно замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4A};

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

каждый R^{a41}, R^{b41}, R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, причем указанный C_{1-6} алкил из R^{a41}, R^{b41}, R^{c41} и R^{d41} необязательно замещен 1, 2 или 3, независимо выбранными заместителями R^{4B}; и

каждый R^{4B} независимо выбран из галогена, OH, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, амино, C_{1-3} алкиламино и ди(C_{1-3} алкил)амино.

10. Соединение по любому одному из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из фенила, 5-6 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, фенил-C_{1-3} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-3} алкила-, (4-7 членного гетероциклоалкила)-C_{1-3} алкила-, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ и $NR^{c4}R^{d4}$, причем фенил, 5-6 членный гетероарил, 4-7 членный гетероциклоалкил, фенил-C_{1-3} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-3} алкил- и (4-7 членный гетероциклоалкил)-C_{1-3} алкил- из R^4 , каждый, необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

каждый R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, фенила и 4-7 членного гетероциклоалкила, причем указанный C_{1-6} алкил, фенил и 4-7 членный гетероциклоалкил из R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} необязательно замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, 4-7 членного гетероциклоалкила и OH, причем указанный 4-7 членный гетероциклоалкил из R^{4A} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B}; и

каждый R^{4B} независимо выбран из галогена, OH и C_{1-4} алкила.

11. Соединение по любому одному из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из $C(O)NHC_{1-6}$алкила, C(O)-азетидинила, C(O)-пирролидинила, C(O)-пиперидинила, $C(O)N(C_{1-6}$ алкила$)_2$, $NHC(O)OC_{1-6}$ алкила, (азетидинил)-C_{1-6} алкила, (пиридил)-C_{1-6} алкила, (фенил)-C_{1-6} алкила, (фторфенил)-C_{1-6} алкила, 3,6-дигидро-2H-пиранила, NH-(фенила), пиридила и (пирроло[3,2-b]пиридинил)-C_{1-6} алкила,

причем каждая C_{1-6} алкильная и азетидинильная группа необязательно замещена 1 или 2 группами OH; и каждый пиридил необязательно замещен метилпиперазинильной группой.

12. Соединение по любому одному из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из $C(O)NHCH_2CH_3$, $C(O)N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $C(O)N(CH_2CH_3)_2$, $NHC(O)OCH_2CH_3$, C(O)-азетидинила, C(O)-гидроксиазетидинила, C(O)-пирролидинила, C(O)-пиперидинила, CH_2-азетидинила, CH_2-пиридила, CH_2-фторфенила, CH(OH)-фторфенила, NH-фенила, 3,6-дигидро-2H-пиранила, (метилпиперазинил)пиридинила и (1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-3-ил)метила.

13. Соединение по любому одному из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и CN.

14. Соединение по любому одному из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из H, дифторэтила, брома и CN.

15. Соединение по любому одному из пп. 13 и 14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из фенил-C_{1-6} алкила-, (5-6 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, причем фенил-C_{1-6} алкил- и (5-6 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- из R^4 , каждый, необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из OH и галогена; и

каждый R^{a4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

16. Соединение по любому одному из пп. 13 и 14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из $-C(O)NHCH_2CH_3$, $-CH_2$-пиридила, CH_2-фторфенила и CH(OH)-фторфенила.

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

R^3представляет собой H или CN;

Cy^1 представляет собой фенил, который замещен 1 или 2, независимо выбранными заместителями R^7;

каждый R^7 независимо выбран из галогена и CN;

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

каждый R^{2A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, CN, NO_2, OR^{a21}, SR^{a21}, $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$ и $S(O)_2R^{b21}$, причем указанный фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6 членный гетероарил и 4-7 членный гетероциклоалкил из R^{2A} необязательно замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{2B};

каждый R^{a21}, R^{b21}, R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{2B} независимо выбран из галогена, OH, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, амино, C_{1-3} алкиламино и ди(C_{1-3} алкил)амино;

R^4 выбран из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$ и $S(O)_2R^{b4}$, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6}

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

каждый R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6 членного гетероарила и 4-7 членного гетероциклоалкила, причем указанный C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6 членный гетероарил и 4-7 членный гетероциклоалкил из R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} , каждый, необязательно замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4A};

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

каждый R^{a41}, R^{b41}, R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, причем указанный C_{1-6} алкил из R^{a41}, R^{b41}, R^{c41} и R^{d41} необязательно замещен 1, 2 или 3, независимо выбранными заместителями R^{4B}; и

каждый R^{4B} независимо выбран из галогена, OH, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, амино, C_{1-3} алкиламино и ди(C_{1-3} алкил)амино.

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

R^3представляет собой H или CN;

Cy^1 представляет собой 3-цианофенил или 3-циано-2-фторфенил;

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

каждый R^{2A} независимо выбран из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, причем указанный C_{1-4} алкил из R^{2A} необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{2B};

каждый R^{a21}, R^{b21}, R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{2B} независимо выбран из галогена и OH;

R^4 выбран из фенила, 5-6 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, фенил-C_{1-3} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-3} алкила-, (4-7 членного гетероциклоалкила)-C_{1-3} алкила-, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ и $NR^{c4}R^{d4}$, причем данный фенил, 5-6 членный гетероарил, 4-7 членный гетероциклоалкил, фенил-C_{1-3} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-3} алкил- и (4-7 членный гетероциклоалкил)-C_{1-3} алкил- из R^4 , каждый, необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, фенила и 4-7 членного гетероциклоалкила, причем указанный C_{1-6} алкил, фенил и 4-7 членный гетероциклоалкил из R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} необязательно замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, 4-7 членного гетероциклоалкила и OH, причем указанный 4-7 членный гетероциклоалкил из R^{4A} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B}; и

каждый R^{4B} независимо выбран из галогена, OH и C_{1-4} алкила.

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

R^3представляет собой H или CN;

Cy^1 представляет собой фенил, который замещен 1 или 2, независимо выбранными заместителями R^7;

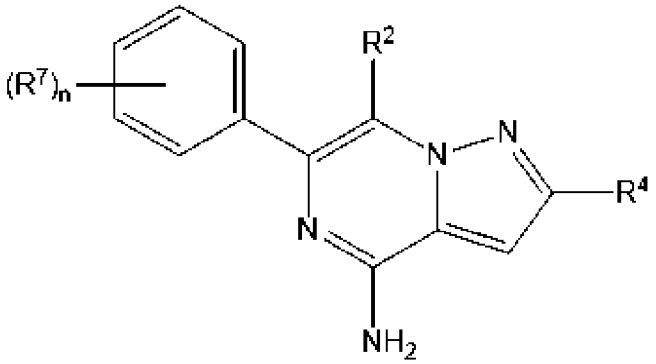
каждый R^7 независимо выбран из галогена и CN;

R^2 выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и CN;

R^4 выбран из фенил-C_{1-6} алкила-, (5-6 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, причем фенил-C_{1-6} алкил- и (5-6 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- из R^4 , каждый, необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из OH и галогена; и

каждый R^{a4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

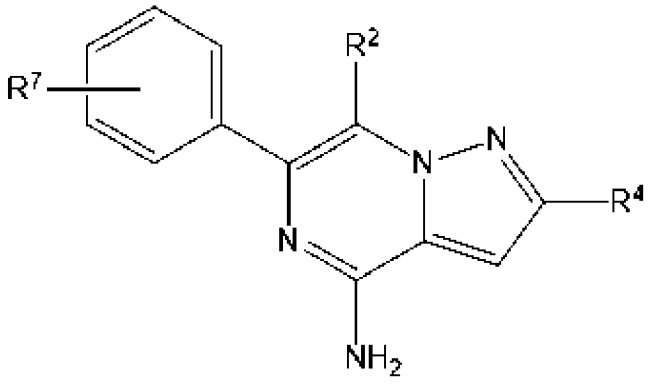
20. Соединение по п. 1 или 2, которое представляет собой соединение формулы (IIb):



(IIb),

или его фармацевтически приемлемая соль, где n равно целому числу от 0 до 4.

21. Соединение по п. 1 или 2, которое представляет собой соединение формулы (IIc):



(IIc),

или его фармацевтически приемлемая соль.

22. Соединение по любому одному из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где Cy^1 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^7; и

каждый R^7 независимо выбран из галогена и CN.

23. Соединение по любому одному из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где Cy^1 представляет собой цианофенил.

24. Соединение по любому одному из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где Cy^1 представляет собой 3-цианофенил или 3-циано-2-фторфенил.

25. Соединение по любому одному из пп. 1, 2 и 22-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила и 4-10 членного гетероциклоалкила, причем C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил и 4-10 членный гетероциклоалкил из R^2 , каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A};

каждый R^{2A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, CN, NO_2, OR^{a21}, SR^{a21}, $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$ и $S(O)_2R^{b21}$, причем указанный C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил и 4-10 членный гетероциклоалкил из R^{2A} , каждый, необязательно замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{2B};

каждый R^{a21}, R^{241}, R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, причем указанный C_{1-6} алкил из R^{a21}, R^{241}, R^{c21} и R^{d21} необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{2A}; и

каждый R^{2B} независимо выбран из D, галогена, OH, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, амино, C_{1-3} алкиламино и ди(C_{1-3} алкил)амино.

26. Соединение по любому одному из пп. 1, 2 и 22-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из 5-10-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила, причем 5-10-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил из R^2 , каждый, необязательно замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{2A};

каждый R^{2A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и OH, причем указанный C_{1-6} алкил из R^{2A} необязательно замещен 1, 2 или 3, независимо выбранными заместителями R^{2B}; и

каждый R^{2B} независимо выбран из D, галогена и OH.

27. Соединение по любому одному из пп. 1, 2 и 22-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из 6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ила, пиримидин-4-ила, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ила, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ила, 4-метилоксазол-5-ила, 4-этилоксазол-5-ила, 3-метилпиридин-4-ила, 4-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)-2-метилоксазол-5-ила, 2-метил-4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)оксазол-5-ила, 1-этил-1H-пиразол-5-ила, 6-гидроксипиридин-3-ила, 2,6-диметилпиридин-4-ила, 3-метил-1H-пиразол-4-ила, [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-ила, оксазол-5-ила, имидазо[1,2-a]пиридин-6-ила, 3-фторпиридин-4-ила и 1-(метил-d3)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ила.

28. Соединение по любому одному из пп. 1, 2 и 22-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой H.

29. Соединение по любому одному из пп. 1, 2 и 22-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой 6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил или имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил; и R^4 представляет собой H.

30. Соединение по любому одному из пп. 1, 2 и 22-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой H; и R^4 представляет собой -NHC(O)OC_{1-6} алкил.

31. Соединение по любому одному из пп. 1, 2 и 22-28 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^4 выбран из C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, OR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ и $S(O)_2R^{b4}$, причем C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил - и (4-10 членный

гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^4 , каждый, необязательно замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила- и (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, причем C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} , каждый, необязательно замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкила-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-6} алкила-, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-6} алкила-, CN, OR^{a41}, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ и $S(O)_2R^{b41}$, причем C_{1-6} алкил, 5 C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-6} алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-6} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-6} алкил- из R^{4A} , каждый, необязательно замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B};

каждый R^{a41}, R^{b41}, R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 4-7 членного гетероциклоалкила и 5-6 членного гетероарила, причем C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 4-7 членный гетероциклоалкил и 5-6 членный гетероарил из R^{a41}, R^{b41}, R^{c41} и R^{d41} , каждый, необязательно замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B};

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

каждый R^{a42}, R^{b42}, R^{c42} и R^{d42} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 4-7 членного гетероциклоалкила и 5-6 членного гетероарила, причем C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 4-7 членный гетероциклоалкил и 5-6 членный гетероарил из R^{a42}, R^{b42}, R^{c42} и R^{d42} , каждый, необязательно замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4C};

каждый R^{4C} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CN, OR^{a43}, $C(O)R^{b43}$, $C(O)NR^{c43}R^{d43}$, $C(O)OR^{a43}$, $NR^{c43}R^{d43}$, $S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$ и $S(O)_2R^{b43}$, причем C_{1-6} алкил из R^{4C} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4D};

каждый R^{a43}, R^{b43}, R^{c43} и R^{d43} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, причем C_{1-6} алкил из R^{a43}, R^{b43}, R^{c43} и R^{d43} , каждый, необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4D};

или, любой R^{c43} и R^{d43}, присоединенные к тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-, 5- или 6-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4D}; и

каждый R^{4D} независимо выбран из C_{1-3} алкила и OH.

32. Соединение по любому одному из пп. 1, 2 и 22-28 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из фенил-C_{1-3} алкила-, (4-7 членного гетероциклоалкила)-C_{1-3} алкила-, (5-10 членного гетероарила)-C_{1-3} алкила-, OR^{a4}, $C(O)R^{b4}$ и $S(O)_2R^{b4}$, причем фенил-C_{1-3} алкил-, (4-7 членный гетероциклоалкил)-C_{1-3} алкил- и (5-10 членный гетероарил)-C_{1-3} алкил- из R^4 , каждый, необязательно замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из фенила, 4-7 членного гетероциклоалкила и (5-6 членного гетероарила)-C_{1-3} алкила-, причем фенил, 4-7 членный гетероциклоалкил и (5-6 членный гетероарил)-C_{1-3} алкил- из R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} , каждый, необязательно замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 5-6 членного гетероарила, (4-10 членного гетероциклоалкила)-C_{1-3} алкила-, OR^{a41}, $S(O)_2R^{b41}$ и $NR^{c41}R^{d41}$, причем C_{1-6} алкил, 5-6 членный гетероарил и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-3} алкил- из R^{4A} , каждый, необязательно замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B};

каждый R^{a41}, R^{b41}, R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и 5-6 членного гетероарила, причем C_{1-6} алкил и 5-6 членный гетероарил из R^{a41}, R^{b41}, R^{c41} и R^{d41} , каждый, необязательно замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B};

каждый R^{4B} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-7 членного гетероциклоалкила, (5-6 членного гетероарила)-C_{1-3} алкила-, CN, OR^{a42}, $C(O)R^{b42}$, $C(O)OR^{a42}$ и $NR^{c42}R^{d42}$, причем C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-7 членный гетероциклоалкил и (5-6 членный гетероарил)-C_{1-3} алкил- из R^{4B} , каждый, необязательно замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4C};

каждый R^{a42}, R^{b42}, R^{c42} и R^{d42} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6 членного гетероарила и 5-7 членного гетероциклоалкила, причем C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6 членный гетероарил и 5-7 членный гетероциклоалкил из R^{a42}, R^{b42}, R^{c42} и R^{d42} , каждый, необязательно замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4C};

каждый R^{4C} независимо выбран из C_{1-6} алкила, CN, $C(O)NR^{c43}R^{d43}$, $C(O)OR^{a43}$, $NR^{c43}R^{d43}$ и $S(O)_2R^{b43}$, причем C_{1-6} алкил из R^{4C} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4D};

каждый R^{a43}, R^{b43}, R^{c43} и R^{d43} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, причем C_{1-6} алкил из R^{a43}, R^{b43}, R^{c43} и R^{d43} , каждый, необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4D};

или, любой R^{c43} и R^{d43}, присоединенные к тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-, 5- или 6-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4D};

каждый R^{4D} независимо выбран из C_{1-3} алкила и OH.

33. Соединение по любому одному из пп. 1, 2 и 22-28 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из пиридин-2-илметила, 1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ила, 7H-пирроло[2,3-b]пиридин-7-ила, 2-фторфенокси, гидрокси(пиридин-2-ил)метила, 2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензила, (имидазо[1,2-a]пиридин-8-ил)метила, (пиразоло[1,5-a]пиридин-7-ил)метила, (2H-индазол-2-ил)метила, (1H-индазол-1-ил)метила, (2,6-дифторфенил)(гидрокси)метила, (2,5-дифторфенил)(гидрокси)метила, (2,3-дифторфенил)(гидрокси)метила, (2-фторфенил)(гидрокси)метила, (2-хлорфенил)(гидрокси)метила, гидрокси(фенил)метила, фенилсульфонила, азетидин-1-карбонила, бензо[d]оксазол-4-илметила, 2-фтор-6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)бензила, 2-фтор-6-((6-метил-5-оксо-2,6-диазаспиро[3,4]октан-2-ил)метил)бензила, 2-фтор-6-((6-оксогексагидропирроло[1,2-a]пиразин-2(1H)-ил)метил)бензила, 2-фтор-6-(((2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)бензила, 2-фтор-6-((3-оксопиперазин-1-ил)метил)бензила, 2-фтор-6-(((1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)амино)метил)бензила, 2-фтор-6-(((2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)амино)метил)бензила, 2-(((2-оксопирролидин-3-

ил)амино)метил)бензила, амино(2,6-дифторфенил)метила, (2,6-дифторфенил)(метиламино)метила, (2,6-дифторфенил)((2-гидроксиэтил)амино)метила, амино(2-фторфенил)метила, амино(2,6-дифторфенил)метила, (3-(оксазол-5-ил)пиридин-2-ил)метила, 2-фтор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бензила, (1-((1-метил-1Н-имидазол-4-ил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метила, 2-((1-ацетилпиперидин-4-ил)метил)-6-фторбензила, (2-(дифторметокси)-6-фторфенил)(гидрокси)метила, 2-фтор-6-(1-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)бензила, (2-((диметиламино)метил)-6-фторфенил)(гидрокси)метила, 2-фтор-6-(1-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразол-4-ил)бензила, (2-фтор-6-(пирролидин-1-илметил)фенил)(гидрокси)метила, 2-фтор-6-(1-(2-(метилсульфонил)этил)-1Н-пиразол-4-ил)бензила, 2-фтор-6-((6-оксогексагидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1Н)-ил)метил)фенил)(гидрокси)метила, 2-фтор-6-(1-((транс)-3-(метиламино)циклобутил)-1Н-пиразол-4-ил)бензила, 2-(1-(2-цианоэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-6-фторбензила, 2-фтор-6-(1-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1Н-пиразол-4-ил)бензила, (3-метилпиридин-2-ил)метокси, (3-((1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиридин-2-ил)метила, (3-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиридин-2-ил)метила, (3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)метила, 2-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)бензила и (6-метоксипиридин-2-ил)метила.

34. Соединение по п. 1 или 2, или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^2 выбран из 5-6 членного гетероарила и 4-6 членного гетероциклоалкила, причем 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил, каждый, необязательно, замещены 1 или 2 C_{1-3} алкильными группами;

R^4 представляет собой фенил-C_{1-3} алкил- или пиридил-C_{1-3} алкил-, причем фенил-C_{1-3} алкил- и пиридил-C_{1-3} алкил- , каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH и галогена; и

Cy^1 представляет собой цианофенил.

35. Соединение по п. 1 или 2, выбранное из:

4-Амино-6-(3-цианофенил)-N-этил-7-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоксамида;

4-Амино-6-(3-цианофенил)-N-этил-7-(1-пропил-1Н-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоксамида;

4-Амино-6-(3-цианофенил)-N-этил-7-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоксамида;

4-Амино-6-(3-цианофенил)-N-этил-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоксамида;

4-Амино-6-(3-цианофенил)-7-(1,1-дифторэтил)-N-этилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоксамида;

4-Амино-6-(3-цианофенил)-N-этил-7-(1-(трифторметил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоксамида;

3-(4-Амино-2-(азетидин-1-карбонил)-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила;

3-(4-Амино-7-(пиримидин-4-ил)-2-(пирролидин-1-карбонил)пиразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила;

3-(4-Амино-2-(пиперидин-1-карбонил)-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила;

4-Амино-6-(3-цианофенил)-N, N-диэтил-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоксамида;

4-Амино-6-(3-цианофенил)-N-этил-N-метил-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоксамида;

3-(4-Амино-2-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила;

3-(4-Амино-2-(азетидин-1-илметил)-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила;

3-(8-Амино-5-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила;

3-(4-Амино-2-(пиридин-2-илметил)пиразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила;

3-(4-Амино-2-(пиридин-2-илметил)-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила;

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

4-(4-Амино-6-(3-цианофенил)-2-(2-фторбензил)пиразоло[1,5-а]пиразин-7-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксамида;

4-Амино-6-(3-цианофенил)-2-(2-фторбензил)пиразоло[1,5-а]пиразин-7-карбонитрила;

4-Амино-6-(3-цианофенил)-2-(2-фторбензил)пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбонитрила;

3-(4-Амино-7-бром-2-((2-фторфенил)(гидрокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила;

3-(4-Амино-2-((2-фторфенил)(гидрокси)метил)-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила;

3-(4-Амино-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила;

3-(4-Амино-2-(фениламино)-7-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила;

3-(4-Амино-2-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил)-7-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрила;

3-(4-Амино-7-(4-(1-гидроксиэтил)-2-метилоксазол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила;

3-(4-Амино-7-(4-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)-2-метилоксазол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила;

3-(4-Амино-7-(1-этил-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила;

3-(4-Амино-7-(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила;

3-(4-Амино-2-((2-фторфенил)(гидрокси)метил)-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила;

3-(8-Амино-2-(2-фторфенокси)-5-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила; и

3-(2-((1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-3-ил)метил)-4-амино-7-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-6-ил)бензонитрила,

или его фармацевтически приемлемая соль.

36. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-35 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель.

37. Способ лечения заболевания или расстройства у пациента, причем данное заболевание или расстройство представляет собой рак мочевого пузыря, рак легких, рак груди, рак яичников, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак простаты или рак головы и шеи.

38. Способ по п. 37, где заболевание или расстройство представляет собой рак головы и шеи.

39. Способ по п. 38, где рак головы и шеи представляет собой плоскоклеточный рак головы и шеи.

40. Способ по п. 37, где заболевание или расстройство представляет собой рак легких.

41. Способ по п. 37, где рак легких представляет собой немелкоклеточный рак легких (NSCLC).

42. Способ по п. 37, где заболевание или расстройство представляет собой рак яичников.

43. Способ по п. 37, где заболевание или расстройство представляет собой рак простаты.

44. Способ по п. 43, где рак простаты представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак простаты.

45. Способ по п. 37, где заболевание или расстройство представляет собой рак груди.

46. Способ по п. 37, где заболевание или расстройство представляет собой рак мочевого пузыря.

47. Способ по п. 37, где заболевание или расстройство представляет собой колоректальный рак.

48. Способ по п. 37, где заболевание или расстройство представляет собой рак поджелудочной железы.

По доверенности

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 20443-0562WO1	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US2019/040496	International filing date *(day/month/year)* 3 July 2019 (03-07-2019)	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)* 5 July 2018 (05-07-2018)
Applicant INCYTE CORPORATION		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____ , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.
2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)
3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)
4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:
5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority
6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/040496

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D487/04 C07D519/00 A61P9/00 A61P25/28 A61P29/00
A61P35/00 A61K31/4985
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DOWLING J E ET AL: "Synthesis of [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazines as adenosine A"2"A receptor antagonists", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 15, no. 21, 1 November 2005 (2005-11-01), pages 4809-4813, XP025313933, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2005.07.052 [retrieved on 2005-11-01] the whole document in particular Abstract, Figure 7 and Table 1 ----- -/--	1-58

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
27 August 2019	17/09/2019

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Papathoma, Sofia

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/040496

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/092177 A1 (BIOGEN IDEC INC [US]; DOWLING JAMES [US] ET AL.) 28 October 2004 (2004-10-28) the whole document in particular the examples -----	1-58
X,P	WO 2019/002606 A1 (SELVITA S A [PL]) 3 January 2019 (2019-01-03) the whole document in particular the examples -----	1-58
X,P	WO 2018/184590 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC [CN]) 11 October 2018 (2018-10-11) the whole document in particular the examples -----	1-58

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2019/040496

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004092177 A1	28-10-2004	EP 1615931 A1	18-01-2006
		US 2007010520 A1	11-01-2007
		WO 2004092177 A1	28-10-2004
WO 2019002606 A1	03-01-2019	NONE	
WO 2018184590 A1	11-10-2018	NONE	