



УКРАЇНА

(19) UA (11) 95777 (13) C2

(51) МПК

A61K 31/519 (2006.01)

C07D 487/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОЛУКА АЗАІНДАЗОЛУ ТА ЇЇ ВИКОРИСТАННЯ

1

2

(21) а200800722

(22) 22.06.2006

(24) 12.09.2011

(86) PCT/US2006/024313, 22.06.2006

(31) 60/693,525

(32) 22.06.2005

(33) US

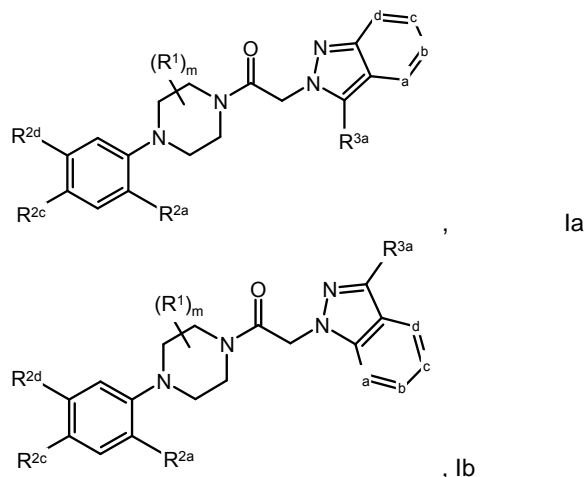
(46) 12.09.2011, Бюл.№ 17, 2011 р.

(72) ЧЖАНГ ПЕНГЛІ, US, ПЕННЕЛЛ ЕНДРЮ М.К., US, РАЙТ ДЖОН ДЖ. КІМ, US, ЧЕН ВЕЙ, US, ЛЕЛЕТІ МАНМОХАН Р., US, ЛІ ЯНДОНГ, US, ЛІ ЛІАНФА, US, КСЮ ЮАНЬ, US

(73) КЕМОСЕНТРИКС, ІНК., US

(56) US 2004/082571 A1

(57) 1. Сполука, що має формулу, вибрану з групи, що складається з



або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або N-оксид,

де

m є цілим числом від 0 до 2 ;

R<sup>1</sup> є C<sub>1-8</sub>-алкіл;кожен R<sup>2a</sup>, R<sup>2c</sup> і R<sup>2d</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з водню, галогену, ціано, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -C(O)R<sup>c</sup>, -S(O)R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>3</sub>R<sup>c</sup>, -R<sup>e</sup>, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR<sup>c</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH, NH-C(CH<sub>2</sub>)=NR<sup>e</sup>, -NH-C(NHR<sup>e</sup>)=NH, -NR<sup>e</sup>C(NHR<sup>e</sup>)=NH, -NR<sup>e</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>e</sup>, -NH-C(NHR<sup>c</sup>)=NR<sup>c</sup>, -NH-C(NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)=NR<sup>c</sup>, -NH-C(NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)=NH, -NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -OC(O)R<sup>c</sup> і -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, деу кожному з R<sup>2a</sup>, R<sup>2c</sup> і R<sup>2d</sup> кожен R<sup>c</sup> і R<sup>d</sup> незалежно вибирають з водню, C<sub>1-8</sub>-алкілу, C<sub>1-8</sub>-галогеналкілу і C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу; і кожен R<sup>e</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з C<sub>1-8</sub>-алкілу, C<sub>1-8</sub>-галогеналкілу, C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу; кожну з вершин кільця a, b, c і d у формулах Ia і Ib незалежно вибирають з N і C(R<sup>3a</sup>), і одна-дві вершини кільця є N;R<sup>3a</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з водню, галогену, -OR<sup>f</sup>, -OC(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -SR<sup>f</sup>, -R<sup>h</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)R<sup>f</sup>, -OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR<sup>h</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>h</sup>, -NH-C(NHR<sup>h</sup>)=NH, -C(=NR<sup>f</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>3</sub>R<sup>f</sup>, -S(O)R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>3</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -N<sub>3</sub>, -C(C=NOR<sup>f</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>R<sup>f</sup>, -X<sub>3</sub>OR<sup>f</sup>, -X<sub>3</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -Y, -X<sup>3</sup>N<sub>3</sub>, де Y вибирають з групи, що складається з гомопіперидинілу, морфолінілу, тіоморфолінілу, піролідинілу, піперидинілу, азетидинілу, піранілу, тетрагідрофуранілу, піперазинілу, фенілу, тієнілу, фуранілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу, піролілу, піридазинілу, піразолілу, імідазинілу, тіазолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, ізотіазолілу, тριαзолілу, тетразолілу і оксадіазолілу, які необов'язково заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, -OR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -COR<sup>f</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>h</sup> і -CN, де кожен R і R<sup>g</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з водню, C<sub>1-8</sub>-алкілу, C<sub>1-8</sub>-галогеналкілу і C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу; і кожен R<sup>h</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з C<sub>1-8</sub>-алкілу, C<sub>1-8</sub>-галогеналкілу і C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу і де X<sup>3</sup> є C<sub>1-4</sub>-алкілен.2. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що у формулі Ib, коли R<sup>2a</sup> є H, R<sup>2c</sup> є хлором, R<sup>2d</sup> є метокси, m дорівнює 0, a є N, c є CH або N та b і d є CH, тоді R<sup>3a</sup> не є воднем, метилом, незаміщеним 2-піридилом, незаміщеним 2-піримідинілом або незаміщеним 2-оксазолілом.

3. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що анельоване шестичленне кільце, яке має вершини a, b, c і d, є анельоване кільце піридину, анельоване кільце піримідину або його N-оксид.

4. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що анельоване шестичленне кільце, яке має вершини

(13) C2

(11) 95777

(19) UA

a, b, c і d, є анельоване кільце піридину або його N-оксид.

5. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що анельоване шестичленне кільце, яке має вершини a, b, c і d, є анельоване піримідинове кільце або його N-оксид.

6. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що анельоване шестичленне кільце, яке має вершини a, b, c і d, є анельоване піразинове кільце або його N-оксид.

7. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що анельоване шестичленне кільце, яке має вершини a, b, c і d, є анельоване піридазинове кільце або його N-оксид.

8. Сполука за п. 1 або 3-7, яка **відрізняється** тим, що кожен замісник  $R^{3a}$  незалежно вибирають з групи, що складається з водню, галогену,  $-OR^f$ ,  $-NR^fR^g$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-C(O)OR^f$ ,  $-S(O)R^f$ ,  $-S(O)_2R^f$ ,  $-S(O)_3R^f$ ,  $-S(O)_3R^h$ ,  $-X^3C(O)_2R^f$ ,  $X^3S(O)_3R^f$ ,  $-S(O)_2NR^fR^g$ ,  $-X^3S(O)_2NR^fR^g$ ,  $-R^h$ ,  $-CN$ ,  $X^3NR^fR^g$ ,  $NR^gC(O)R^f$ ,  $X^3N_3$  і Y, де Y є п'яти-шестичленне арильне, п'яти-шестичленне гетероарильне кільце або три-восьмичленне гетероциклоалкільне кільце, вибрані з групи, що складається з гомопіперидинілу, морфолінілу, тіоморфолінілу, піролідинілу, піперидинілу, азетидинілу, піранілу, тетрагідрофуранілу, піперазинілу, фенілу, піридили, оксазолілу, піримідинілу, оксадіазолілу, імідазолілу, піразолілу, триазолілу і тіазолілу, необов'язково, заміщеного одним-трьома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену,  $-OR^f$ ,  $-NR^fR^g$ ,  $-R^h$ ,  $-CN$ , де кожен  $R^f$  і  $R^g$  незалежно вибирають з водню,  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу і  $C_{3-6}$ -циклоалкілу, і кожен  $R^h$  незалежно вибирають з групи, що складається з  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу і  $C_{3-6}$ -циклоалкілу.

9. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що a є N, кожен b, c і d є  $C(R^{3a})$ .

10. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що a і c є N, кожен b і d є  $C(R^{3a})$ .

11. Сполука за будь-яким з пп. 1, 9 або 10, яка **відрізняється** тим, що m дорівнює 0-1.

12. Сполука за п. 9, яка **відрізняється** тим, що має формулу Ib.

13. Сполука за п. 10, яка **відрізняється** тим, що має формулу Ib.

14. Сполука за будь-яким з пп. 1, 10 або 11, яка **відрізняється** тим, що одна з вказаних груп  $R^{3a}$  є Y, де Y вибраний з групи, що складається з фенілу, піридинілу, піримідинілу, тіазолілу, оксазолілу і оксадіазолілу, кожен з яких, необов'язково, заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену,  $-OR^f$ ,  $-NR^fR^g$ ,  $-COR^f$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-CONR^fR^g$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^h$  і  $-CN$ , де кожен  $R^f$  і  $R^g$  незалежно вибирають з групи, що складається з H,  $C_{1-8}$ -алкілу,  $C_{3-6}$ -циклоалкілу і  $C_{1-8}$ -галогеналкілу, і кожен  $R^h$  незалежно вибирають з групи, що складається з  $C_{1-8}$ -алкілу,  $C_{3-6}$ -циклоалкілу і  $C_{1-8}$ -галогеналкілу.

15. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що m дорівнює 0 або 1;  $R^{2a}$  є воднем.

16. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що  $R^{2a}$  вибирають з групи, що складається з водню, F, Cl, Br і I.

17. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що групою  $R^{3a}$  фрагмента біля піразольного кільця є водень, галоген, хлор, фтор, бром, оксазоліл, піридиніл, піримідиніл, оксадіазоліл, тіазоліл,  $-R^h$  або ціано.

18. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що  $R^1$  є метилом; i m дорівнює 0-2.

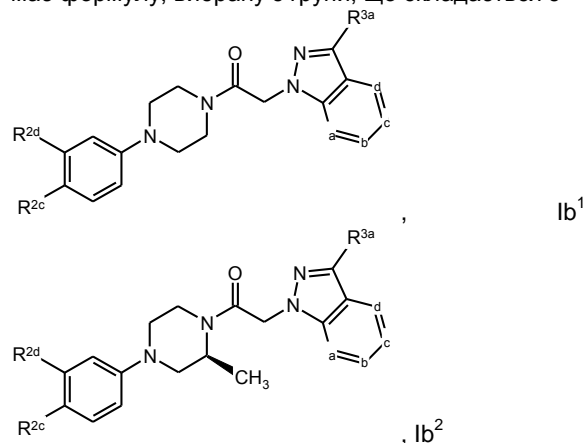
19. Сполука за будь-яким з пп. 1 або 15, яка **відрізняється** тим, що щонайменше один з вказаних замісників  $R^{3a}$  вибирають з групи, що складається з галогену,  $C_{1-4}$ -алкілу і  $C_{1-4}$ -галогеналкілу, де аліфатичні частини, необов'язково, заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з  $-OH$ ,  $-OR^o$ ,  $-OC(O)NHR^o$ ,  $-OC(O)N(RO)_2$ ,  $-SH$ ,  $-SR^o$ ,  $-S(O)R^o$ ,  $-S(O)_2R^o$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-S(O)_2NHR^o$ ,  $-S(O)_2N(RO)_2$ ,  $-NHS(O)_2R^o$ ,  $-NR^oS(O)_2R^o$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHR^o$ ,  $-C(O)N(R^o)_2$ ,  $-C(O)R^o$ ,  $-NHC(O)R^o$ ,  $-NR^oC(O)R^o$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NR^oC(O)NH_2$ ,  $-NR^oC(O)NHR^o$ ,  $-NHC(O)NHR^o$ ,  $-NR^oC(O)N(R^o)_2$ ,  $-NHC(O)N(R^o)_2$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^o$ ,  $-NHCO_2R^o$ ,  $-NR^oCO_2R^o$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^o$ ,  $-N(R^o)_2$ ,  $-NR^oS(O)NH_2$  і  $-NR^oS(O)_2NHR^o$ , де кожен  $R^o$  є, незалежно, незаміщений  $C_{1-6}$ -алкіл.

20. Сполука за будь-яким з пп. 1 або 19, яка **відрізняється** тим, що  $R^{2c}$  вибирають з групи, що складається з F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-C(O)CH_3$  і  $-S(O)_2CH_3$ .

21. Сполука за будь-яким з пп. 1 або 20, яка **відрізняється** тим, що  $R^{2d}$  вибирають з групи, що складається з  $-SR^c-O-X^2-OR^c$ ,  $-X^2-OR^c$ ,  $-OC(O)R^c$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-R^e$  і  $-OR^c$ .

22. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що кожен  $R^{2c}$  і  $R^{2d}$  незалежно вибирають з групи, що складається з водню, галогену F, Cl, Br, I і  $OR^c$ .

23. Сполука за п. 13, яка **відрізняється** тим, що має формулу, вибрану з групи, що складається з



або її N-оксид, де у вказаних формулах  $R^{2c}$  є галогеном, ціано- або нітрогрупою;  $R^{2d}$  вибирають з числа  $-SR^c-OX^2-OR^c$ ,  $-X^2-OR^c$ ,  $-R^e$ ,  $-OR^c$  і  $-NR^dC(O)R^c$ ; кожен з вершин кільця a, b, c і d незалежно вибирають з числа N і  $C(R^{3a})$ , і одна-дві з вказаних вершин кільця є N; і кожен  $R^{3a}$  незалежно вибирають з групи, що складається з водню, галогену,  $C_{3-6}$ -гетероциклоалкілу,  $-S(O)_2R^h$ ,  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу,  $C_{3-6}$ -циклоалкілу, аміно, морфолінілу, фенілу, піридинілу, піримідинілу, оксазолілу, оксадіазолілу, ізоксазолілу і тіазолілу.

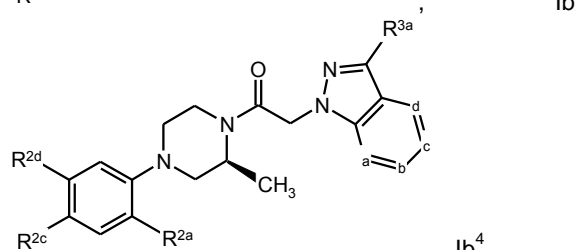
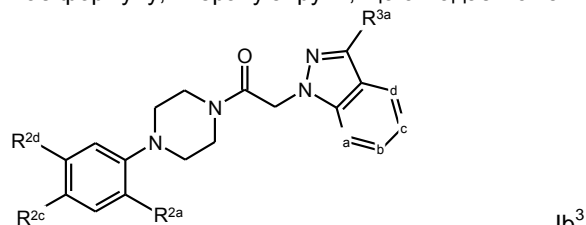
24. Сполука за п. 23, яка **відрізняється** тим, що вершина кільця a є N.

25. Сполука за п. 23, яка **відрізняється** тим, що вершина кільця b є N.

26. Сполука за п. 23, яка **відрізняється** тим, що вершина кільця c є N.

27. Сполука за п. 23, яка **відрізняється** тим, що вершина кільця d є N.

28. Сполука за п. 13, яка **відрізняється** тим, що має формулу, вибрану з групи, що складається з



або її N-оксид; де  $R^{2c}$  є галогеном, ціано- або нітрогрупою;  $R^{2d}$  вибирають з числа  $-SR^c$ ,  $-O-X^2-OR^c$ ,  $-X^2-OR^c$ ,  $-R^e$ ,  $-OR^c$ ,  $-NR^dR^d$ ,  $-NR^cS(O)_2R^e$  і  $-NR^dC(O)R^c$ ;  $R^{2a}$  вибирають з групи, що складається з F, Cl, Br, I,  $-CO_2Me$ ,  $-CONH_2$ , CN, оксазолілу,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2NHMe$ ,  $-CH_2NMe_2$  і  $-CH=N-OH$ ; кожну з вершин кільця a, b, c і d незалежно вибирають з числа N і C( $R^{3a}$ ), і одна-дві з вказаних вершин кільця є N; і кожен  $R^{3a}$  незалежно вибирають з групи, що складається з водню, галогену,  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу,  $C_{3-6}$ -циклоалкілу,  $-S(O)_2R^h$ , аміно, морфолінілу, фенілу, піридилу, піримідинілу, оксадіазолілу, оксазолілу, ізоксазолілу і тіазолілу.

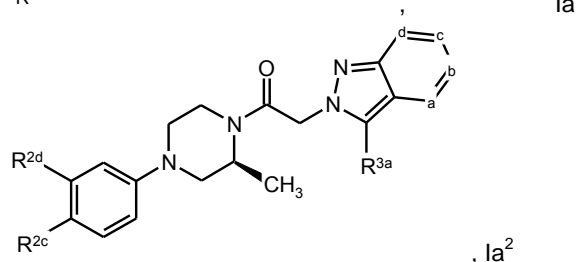
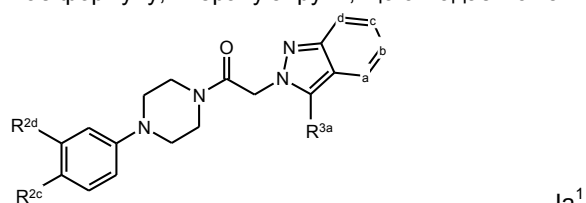
29. Сполука за п. 28, яка **відрізняється** тим, що вершина кільця a є N.

30. Сполука за п. 28, яка **відрізняється** тим, що вершина кільця b є N.

31. Сполука за п. 28, яка **відрізняється** тим, що вершина кільця c є N.

32. Сполука за п. 28, яка **відрізняється** тим, що вершина кільця d є N.

33. Сполука за п. 12, яка **відрізняється** тим, що має формулу, вибрану з групи, що складається з



або її N-оксид; де у вказаних формулах  $R^{2c}$  є галогеном, ціано- або нітрогрупою;  $R^{2d}$  вибирають з числа  $-SR^c$ ,  $-O-X^2-OR^c$ ,  $-X^2-OR^c$ ,  $-R^e$ ,  $-OR^c$  і  $-NR^dC(O)R^c$ ; кожну з вершин кільця a, b, c і d незалежно вибирають з числа N і C( $R^{3a}$ ), і одна-дві з вказаних вершин кільця є N; і кожен  $R^{3a}$  незалежно вибирають з групи, що складається з водню, галогену,  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу,  $C_{3-6}$ -циклоалкілу,  $-S(O)_2R^h$ , аміно, морфолінілу, фенілу, піридилу, піримідинілу, оксазолілу, оксадіазолілу, ізоксазолілу і тіазолілу.

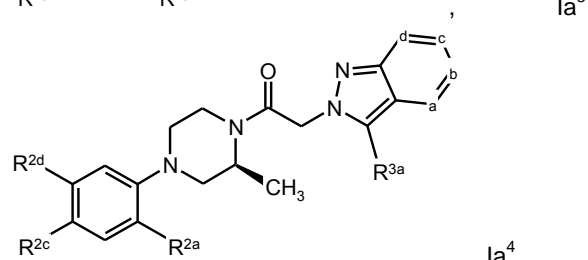
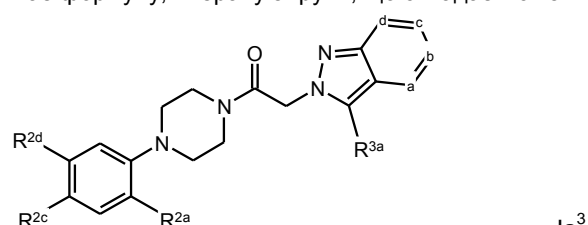
34. Сполука за п. 33, яка **відрізняється** тим, що вершина кільця a є N.

35. Сполука за п. 33, яка **відрізняється** тим, що вершина кільця b є N.

36. Сполука за п. 33, яка **відрізняється** тим, що вершина кільця c є N.

37. Сполука за п. 33, яка **відрізняється** тим, що вершина кільця d є N.

38. Сполука за п. 12, яка **відрізняється** тим, що має формулу, вибрану з групи, що складається з



або її N-оксид; де у вказаних формулах  $R^{2c}$  є галогеном, ціано- або нітрогрупою;  $R^{2d}$  вибирають з числа  $-SR^c$ ,  $-O-X^2-OR^c$ ,  $-X^2-OR^c$ ,  $-R^e$ ,  $-OR^c$  і  $-NR^dC(O)R^c$ ;  $R^{2a}$  вибирають з групи, що складається з F, Cl, Br, I,  $-CO_2Me$ ,  $-CONH_2$ , CN, оксазолілу,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2NHMe$ ,  $-CH_2NMe_2$  і  $-CH=N-OH$ , кожну з вершин кільця a, b, c і d незалежно вибирають з числа N і C( $R^{3a}$ ), і одна-дві з вказаних вершин кільця є N; і кожен  $R^{3a}$  незалежно вибирають з групи, що складається з водню, галогену,  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу,  $C_{3-6}$ -циклоалкілу,  $-S(O)_2R^h$ , аміно, морфолінілу, фенілу, піридилу, піримідинілу, оксадіазолілу, оксазолілу, ізоксазолілу і тіазолілу.

39. Сполука за п. 38, яка **відрізняється** тим, що вершина кільця a є N.

40. Сполука за п. 38, яка **відрізняється** тим, що вершина кільця b є N.

41. Сполука за п. 38, яка **відрізняється** тим, що вершина кільця c є N.

42. Сполука за п. 38, яка **відрізняється** тим, що вершина кільця d є N.

43. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вказану сполуку вибирають з групи сполук, що включає:

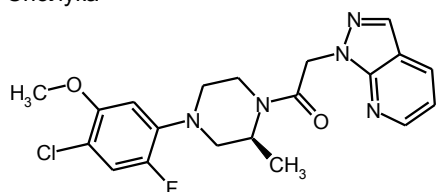
1-[4-(4-хлор-3-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-піразоло[4,3-b]піридин-1-ілетанон;

[illegible]

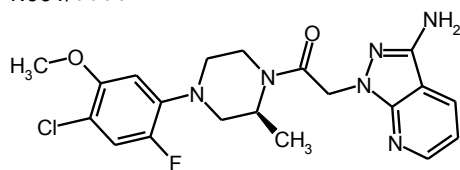
1-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метоксифеніл)-2-метилпіперазин-1-іл]-2-(3-метилпіразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)етанон;  
1-[4-(4-хлор-3-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-(3-тіазол-2-ілпіразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)етанон;  
1-{2-[4-(4-хлор-3-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1-Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-3-карбонітрил;  
1-[4-(4-хлор-3-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-(піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл-2-оксид)етанон;  
1-[4-(4-хлор-3-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-(6-метилпіразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)етанон;  
1-[4-(4-хлор-3-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-(6-метилпіразоло[3,4-*b*]піридин-2-іл)етанон;  
1-[4-(4-хлор-3-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-(3-морфолін-4-ілпіразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)етанон;  
1-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метоксифеніл)-2-метилпіперазин-1-іл]-2-піразоло[3,4-*c*]піридин-1-ілетанон;  
1-[4-(4-хлор-3-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-(піразоло[3,4-*c*]піридин-1-іл-6-оксид)етанон;  
1-[4-(4-хлор-3-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-(4-хлорпіразоло[4,3-*c*]піридин-2-іл)етанон;  
1-[4-(4-хлор-3-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-(4-йодпіразоло[3,4-*b*]піридин-2-іл)етанон;  
1-[4-(4-хлор-3-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-(4-йодпіразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)етанон;  
1-[4-(4-хлор-3-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-(4-метансульфонілпіразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)етанон;  
2-(3-азидометилпіразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-1-[4-(4-хлор-3-метоксифеніл)піперазин-1-іл]етанон;  
(1-{2-[4-(4-хлор-3-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1-Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-3-іл)-метансульфонова кислота;  
1-[4-(4-хлор-3-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-(5-хлорпіразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)етанон;  
1-[4-(4-хлор-3-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-(4-хлорпіразоло[3,4-*d*]піримідин-2-іл)етанон;  
1-[4-(4-хлор-3-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-(4-хлорпіразоло[3,4-*d*]піримидин-1-іл)етанон;  
1-[4-(4-хлор-3-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-(4-метоксипіразоло[3,4-*d*]піримидин-1-іл)етанон;  
1-[4-(4-хлор-3-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-(6-хлорпіразоло[3,4-*b*]піридин-2-іл)етанон;  
1-[4-(4-хлор-3-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-(6-хлорпіразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)етанон;  
2-(6-азидопіразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-1-[4-(4-хлор-3-метоксифеніл)піперазин-1-іл]етанон;  
2-(6-амінопіразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-1-[4-(4-хлор-3-метоксифеніл)піперазин-1-іл]етанон;  
2-(7-азидопіразоло[3,4-*c*]піридин-1-іл)-1-[4-(4-хлор-3-метоксифеніл)піперазин-1-іл]етанон;  
2-(7-амінопіразоло[3,4-*c*]піридин-1-іл)-1-[4-(4-хлор-3-метоксифеніл)піперазин-1-іл]етанон;  
1-[4-(4-хлор-3-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-(3-оксазол-2-ілпіразоло[3,4-*b*]піридин-2-іл)етанон;  
2-(5-аміно-3-метилпіразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-1-[4-(4-хлор-3-метоксифеніл)піперазин-1-іл]етанон;  
1-[4-(4-хлор-3-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-(3-метил-5-нітропіразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)етанон;  
2-(3-аміно-6-метилпіразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-1-[4-(4-хлор-3-метоксифеніл)піперазин-1-іл]етанон;

1-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метоксибеніл)-2-метилпіперазин-1-іл]-2-(3-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)піразоло[3,4-b]піридин-1-іл)етанон;  
 1-[2-[4-(4-хлор-3-метоксибеніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]-N-гідрокси-1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-карбоксамід;  
 1-[4-(4-хлор-3-метоксибеніл)піперазин-1-іл]-2-(3-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)піразоло[3,4-b]піридин-1-іл)етанон;  
 1-[4-(4-хлор-3-метоксибеніл)піперазин-1-іл]-2-[3-(5-метил[1,2,4]оксадіазол-3-іл)піразоло[3,4-b]піридин-1-іл)етанон;  
 N-(1-[2-[4-(4-хлор-3-метоксибеніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]-1H-піразоло[3,4-b]піридин-6-іл)ацетамід;  
 1-[4-(4-хлор-3-метоксибеніл)піперазин-1-іл]-2-(3-метансульфоніл)піразоло[3,4-b]піридин-1-іл)етанон;

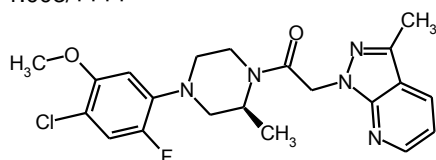
Сполука



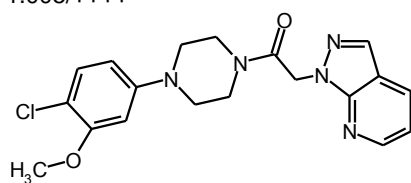
1.001/++++



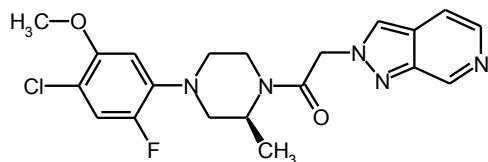
1.003/++++



1.005/++++



1.007/++++

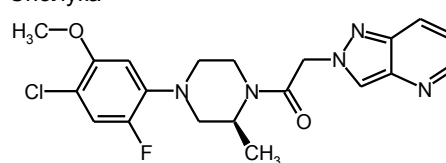


1.009/++++

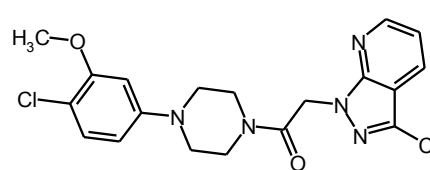
2-(3-амінометилпіразоло[3,4-b]піридин-1-іл)-1-[4-(4-хлор-3-метоксибеніл)піперазин-1-іл]етанон;  
 1-[4-(4-хлор-3-метоксибеніл)піперазин-1-іл]-2-(3-йодпіразоло[3,4-b]піридин-1-іл)етанон;  
 1-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метоксибеніл)-2-метилпіперазин-1-іл]-2-(3-йодпіразоло[3,4-b]піридин-1-іл)етанон;  
 1-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метоксибеніл)піперазин-1-іл]-2-(3-оксазол-2-іл)піразоло[3,4-b]піридин-1-іл)етанон;  
 або її фармацевтично прийнятна сіль, або N-оксид.

44. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вказану сполуку вибирають з групи сполук, що включає

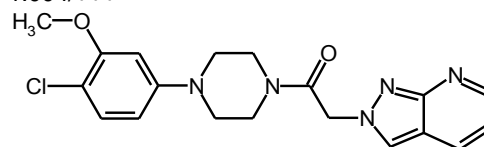
Сполука



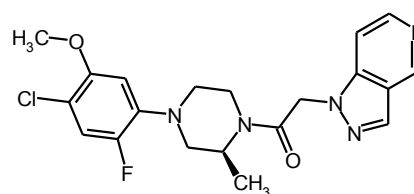
1.002/++++



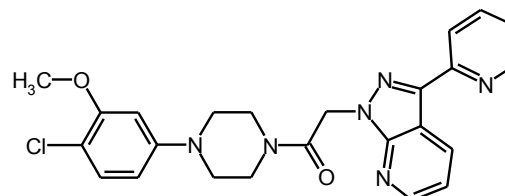
1.004/++++



1.006/++++



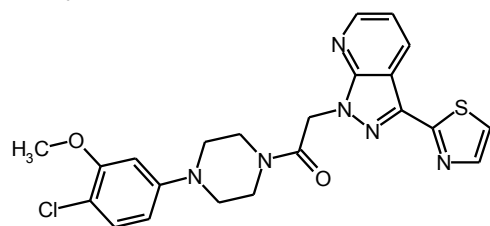
1.008/++++



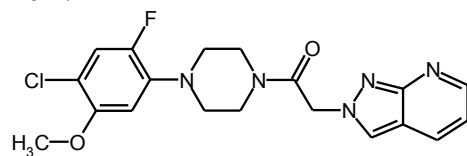
1.010/++++

11

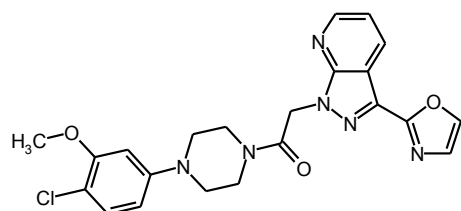
Сполука



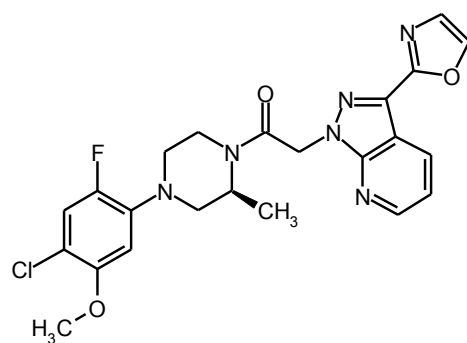
1.011/++



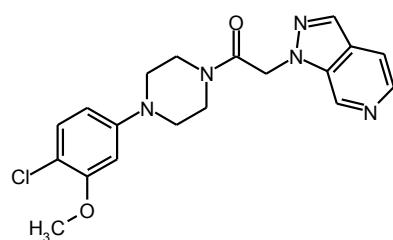
1.013/++++



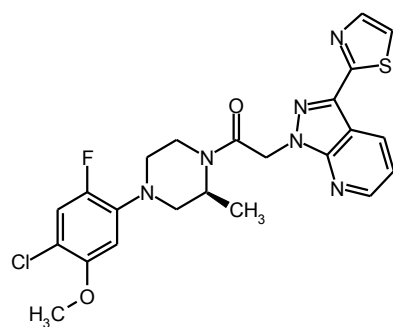
1.015/++++



1.017/++++



1.019/++++

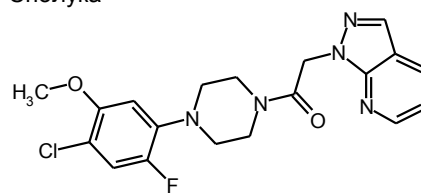


1.021/++++

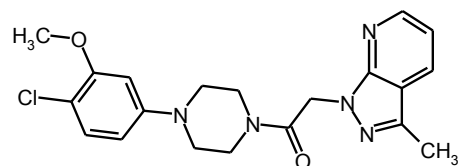
95777

12

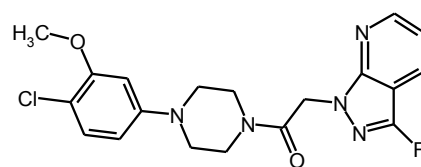
Сполука



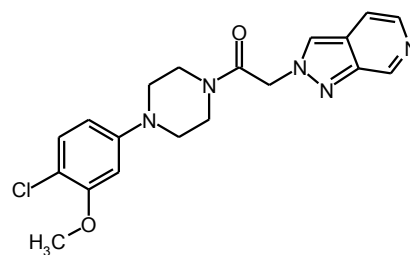
1.012/++++



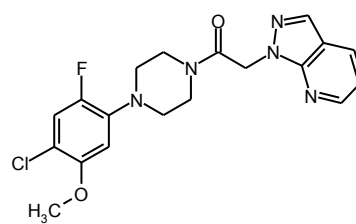
1.014/+++



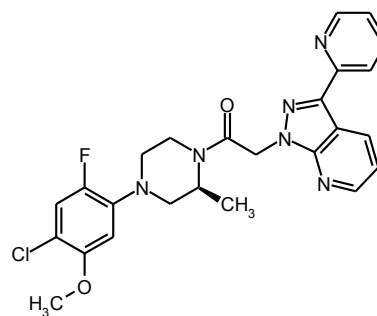
1.016/++++



1.018/++++



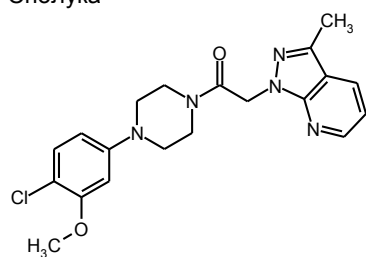
1.020/++++



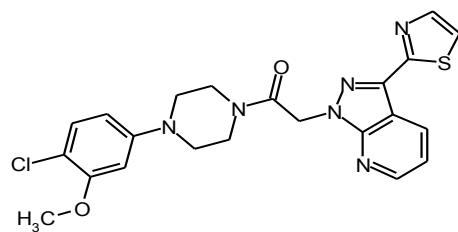
1.022/++++

13

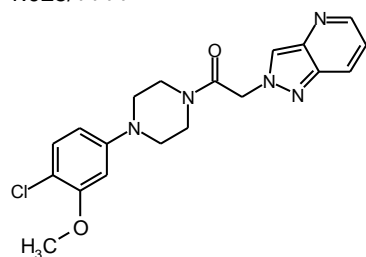
Сполука



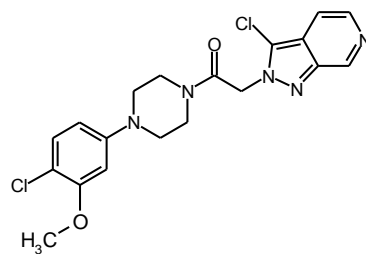
1.023/++++



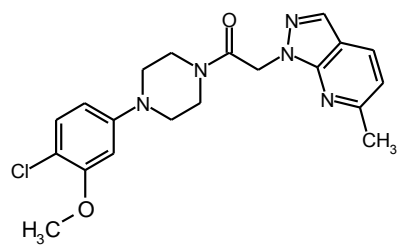
1.025/++++



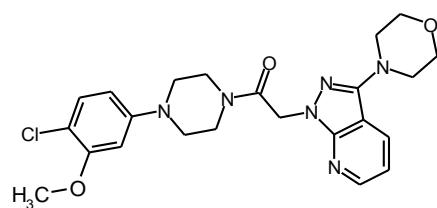
1.027/++++



1.029/++++



1.031/++++

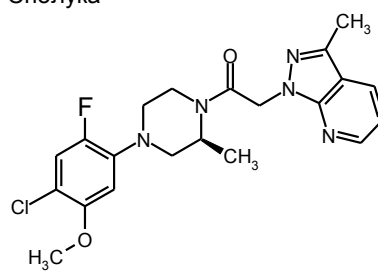


1.033/++++

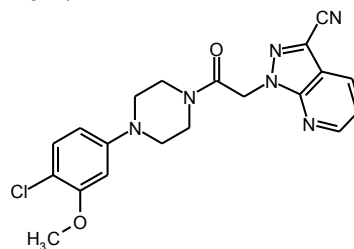
95777

14

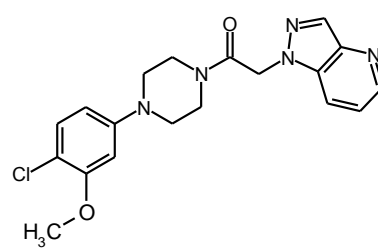
Сполука



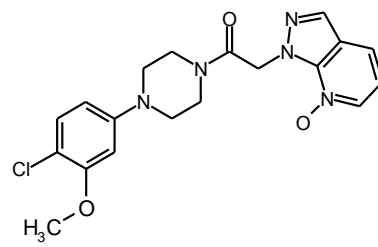
1.024/++++



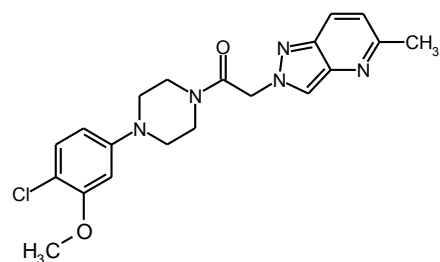
1.026/++++



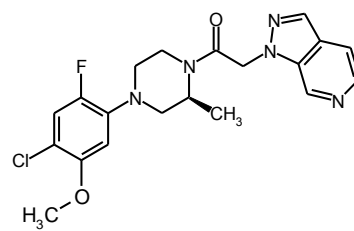
1.028/++++



1.030/++++



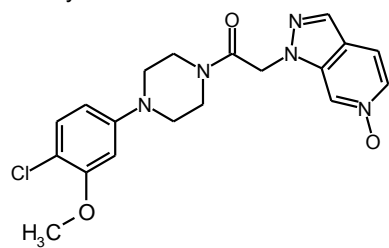
1.032/++++



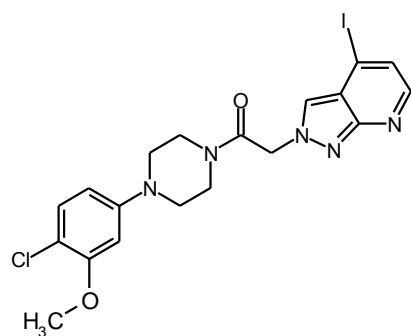
1.034/++++

15

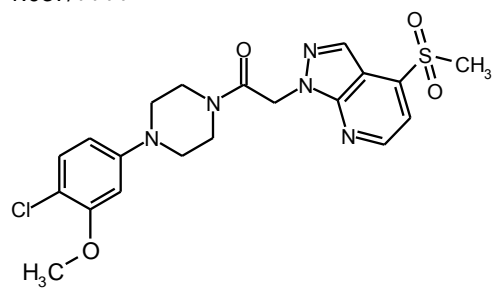
Сполука



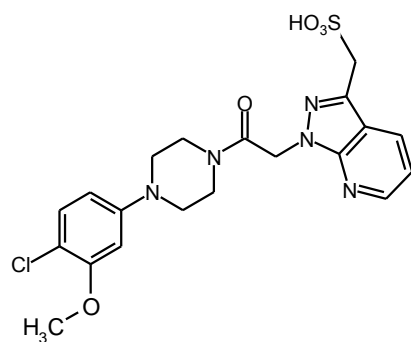
1.035/++++



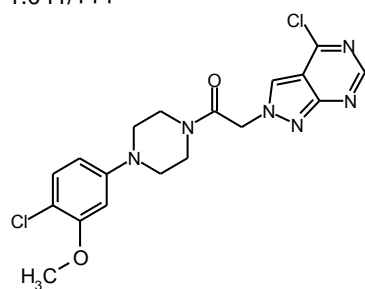
1.037/++++



1.039/++++



1.041/+++

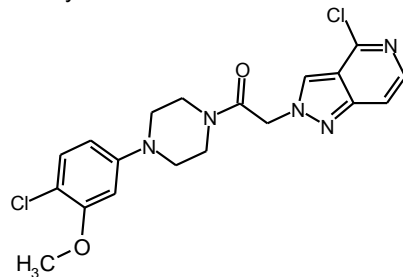


1.043/++++

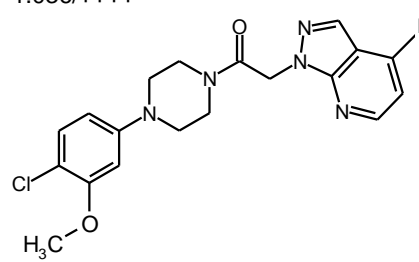
95777

16

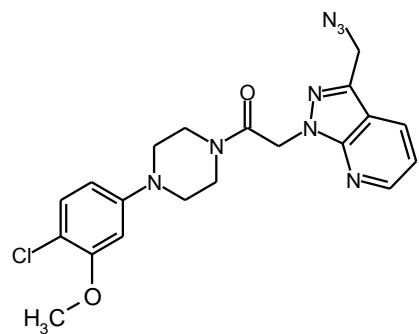
Сполука



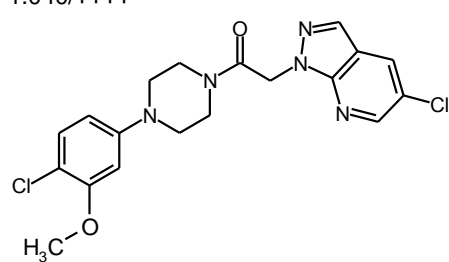
1.036/++++



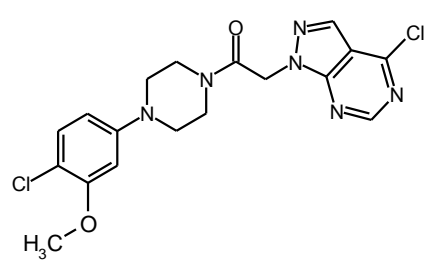
1.038/++++



1.040/++++



1.042/++++

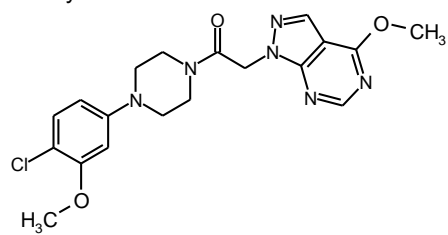


1.044/++++

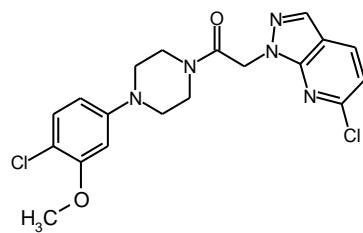


17

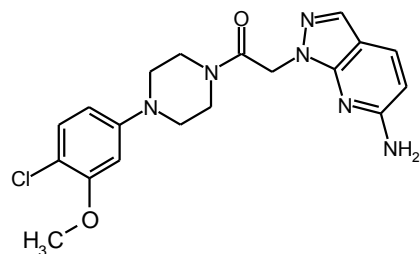
Сполука



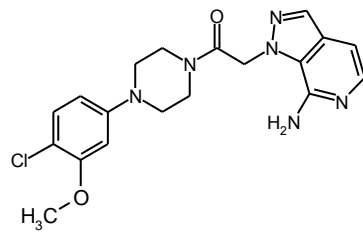
1.045/++++



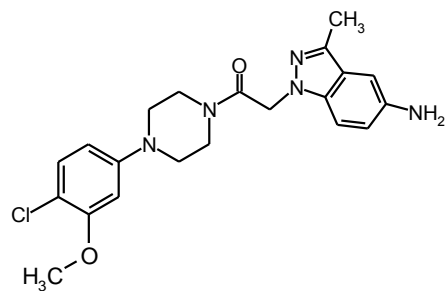
1.047/++++



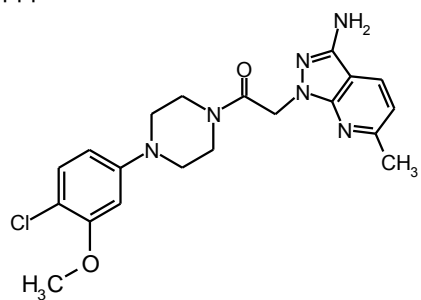
1.049/++++



1.051/++++



1.053/++++

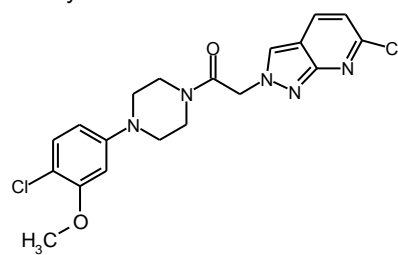


1.055/++++

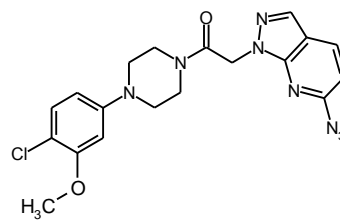
95777

18

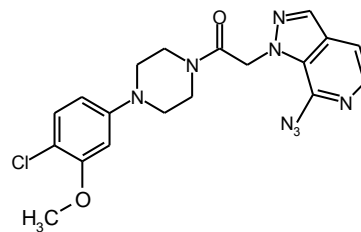
Сполука



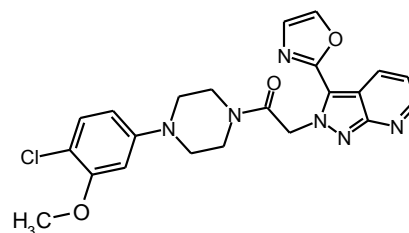
1.046/++++



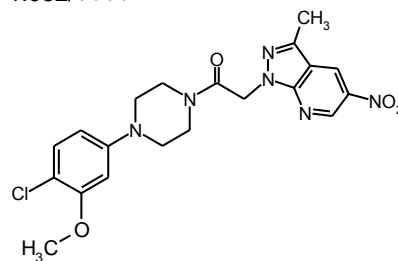
1.048/++++



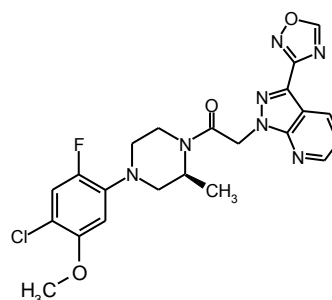
1.050/++++



1.052/++++

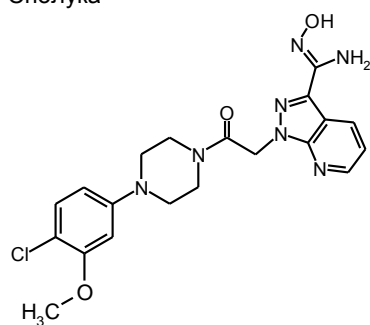


1.54/++++

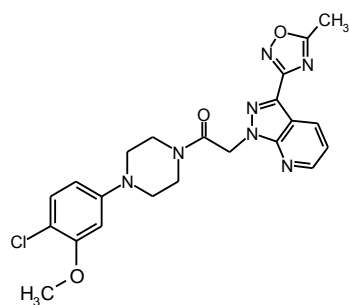


1.056/++++

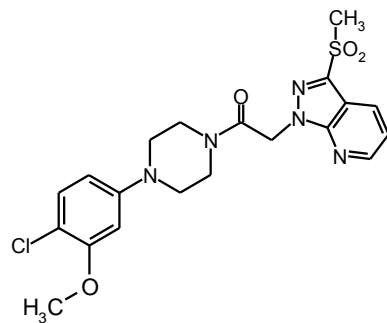
Сполука



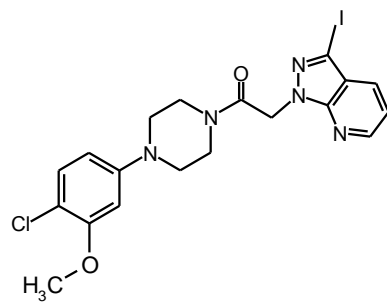
1.057/++++



1.059/++++



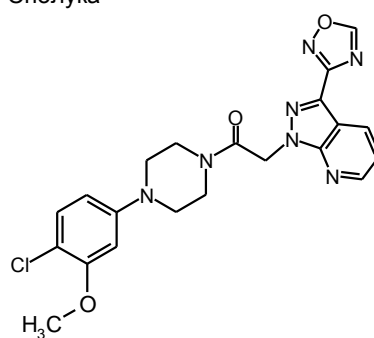
1.061/++++



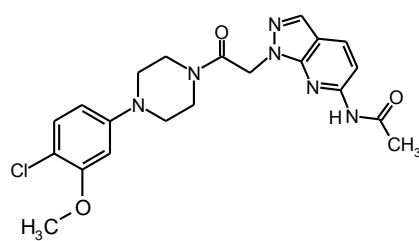
1.063/++++

або її фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид.  
45. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що  $R^{3a}$  вибирають з групи, що складається з водню, галогену,  $OR^f$ ,  $-NR^fR^g$ ,  $-RH$ ,  $-Y$ ,  $-CN$ ,  $X^3N_3$ ,  $SO_2R^h$ ,  $X^3NR^fR^g$ ,  $X^3Y$ ,  $-S(O)_3R^f$ ,  $-C(C=NOR^f)NR^fR^g$ ,  $-NO_2$  і  $NR^gC(O)R^f$ , де  $Y$  є необов'язково заміщеною групою, вибраною з групи, що складається з фенілу, піридинілу, піримідинілу, оксазолілу, тiazолілу, оксадіазолілу і морфолінілу, і  $R^h$  є необов'язково заміщеною групою, вибраною з групи, що складається з  $C_{1-8}$ -алкілу,  $C_{1-8}$ -галогеналкілу і  $C_{3-8}$ -циклоалкілу, і кожен  $R^f$  і  $R^g$  незалежно є необов'яз-

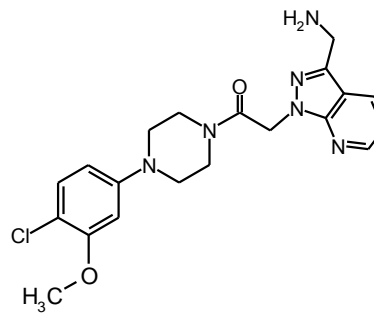
Сполука



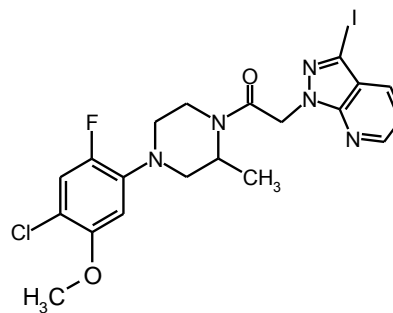
1.058/++++



1.060/++++



1.062/++++



1.064/++++

ково заміщеною групою, вибраною з групи, що складається з водню,  $C_{1-8}$ -алкілу,  $C_{1-8}$ -галогеналкілу і  $C_{3-8}$ -циклоалкілу.

46. Сполука за п. 45, яка **відрізняється** тим, що  $R^{3a}$  вибирають з групи, що складається з водню, фтору, хлору, бром, йоду, аміно- $CH_3$ , оксазолілу, тiazолілу, піридинілу, піримідинілу, морфолінілу, оксадіазолілу,  $-NHC(O)CH_3$ ,  $-CN$ ,  $-CH_2N_3$ ,  $-CH_2SO_3H$ ,  $-NO_2$ ,  $-(C=NOH)NH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$  і  $CH_2NH_2$ .

47. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що  $R^{2a}$  вибирають з групи, що складається з водню, F, Cl, Br і I.

48. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що кожен  $R^{2c}$  і  $R^{2d}$  незалежно вибирають з групи, що складається з водню, галогену, а саме F, Cl, Br, I і  $OR^c$ .

49. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний ексципієнт або носій і сполуку за п. 1.

50. Фармацевтична композиція за п. 49, яка **відрізняється** тим, що вказану композицію формують у вигляді стента або стентового трансплантаційного пристрою.

51. Спосіб лікування CCR1 опосередкованих захворювань або станів, що включає введення суб'єктові, що потребує цього, терапевтично ефектної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-48 або фармацевтичної композиції за пп. 49, 50.

52. Спосіб за п. 51, який **відрізняється** тим, що вказаним CCR1 опосередкованим захворюванням або станом є запальний стан.

53. Спосіб за п. 51, який **відрізняється** тим, що вказаним CCR1 опосередкованим захворюванням або станом є імунорегуляторне порушення.

54. Спосіб за п. 51, який **відрізняється** тим, що вказане CCR1 опосередковане захворювання або стан вибирають з групи, що складається з ревматоїдного артриту, розсіяного склерозу, відторгнення трансплантата, рестенозу, дерматиту, екземи, кропив'яної лихоманки, васкуліту, запального кишкового захворювання, харчової алергії, астми, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, псоріазу, червоного вовчаку, остеоартриту, інсульту і енцефаломієліту.

55. Спосіб за п. 51, який **відрізняється** тим, що вказаний спосіб введення є пероральним, парентеральним, ректальним, трансдермальним, сублінгвальним, назальним або місцевим.

56. Спосіб за п. 51, який **відрізняється** тим, що вказану сполуку вводять в комбінації з протизапальним агентом, аналгетиком, антипроліферативним агентом, інгібітором метаболізму, інгібітором міграції лейкоцитів або імунomodулятором.

Ця заявка підтверджує пріоритет американської попередньої заявки 60/693525, дата подачі 22 червня 2005, зміст якої повністю включено до даного винаходу для будь-яких цілей.

Даний винахід пропонує сполуки, фармацевтичні композиції, які містять одну або більше із цих сполук або їх фармацевтично прийнятних солей, застосування яких є ефективним для інгібування зв'язування різних хемокинів, таких як MIP-1 $\alpha$ , лейкостатину, MIP-1 і RANTES з рецептором CCR1. Будучи антагоністами або модуляторами CCR1 рецептора, сполуки та композиції можуть бути застосованими при лікуванні запальних або імунних порушень і захворювань.

Здоров'я людини залежить від здатності тіла визначати та руйнувати чужорідні патогени, які, інакше, можуть значно виснажувати ресурси суб'єкта та/або спричиняти захворювання. Імунна система, яка включає лейкоцити (білі клітини крові (WBCs): Т і В лімфоцити, моноцити, макрофагові гранулоцити, NK клітини, гладкі клітини, дендритні клітини та похідні імунних клітин (наприклад, остеокласти)), лімфоїдні волокна та лімфоїдні судини, представляє захисну систему тіла. Для боротьби з інфекцією білі кров'яні клітини циркулюють по всьому тілу для детектування патогенів. При детектуванні патогена, клітини вродженого імунітету та особливо цитотоксичні Т клітини мігрують до місця інфекції та руйнують патоген. Хемокини діють як молекулярні маяки для формування та активації імунних клітин, таких як лімфоцити, моноцити та гранулоцити, які ідентифікують місце, у якому знаходиться патоген.

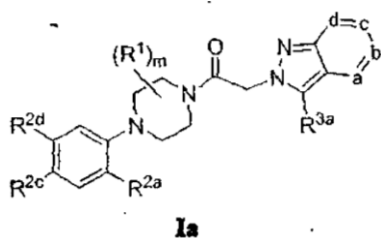
Незважаючи на регулювання патогенів імунною системою, можуть розвиватися деякі неадекватні хемокинові сигнали, які можуть спричиняти початок або підтримувати запальне порушення, таке як ревматоїдний артрит, розсіяний склероз та інші. Наприклад, при ревматоїдному артриті нерегульоване хемокинове акумулювання в суглобах

кісток залучає та активує просочування макрофагів і Т-клітин. Активність цих клітин індукує синовіальну клітинну проліферацію, яка призводить, що найменше, частково до запалення та можливої втрати кісткової та хрящової маси (дивися, DeVries, M.E., et al., Semin Immunol 11 (2): 95-104 (1999)). Ознакою деяких демієлінізуючих захворювань, таких як розсіяний склероз, є хемокін-медіаторна моноцитно/макрофагова та Т клітинна міграція в центральну нервову систему (дивися, Kennedy, et al., J. Clin. Immunol. 19 (5): 273-279 (1999)). Говорячи про хемокинову міграцію деструктивних WBCs до трансплантатів зважають на їхню подальше відторгнення. Дивися, DeVries, M. E., et al., *ibid*. Оскільки хемокини відіграють центральну роль у розвитку запалення та формуванні лімфоцита, можливість специфічно маніпулювати їхньою активністю має величезне значення для полегшення перебігу та лікування захворювань, які на даний час не мають задовільного способу лікування. Крім цього, може бути мінімізоване відторгнення трансплантатів без узагальнених і складних впливів дорогих імунodeпресантів.

Хемокини, є групою з більш ніж 40 малих пептидів (7-10 kD), які зв'язуються з рецепторами, експресованими, в основному, на WBCs або похідних імунних клітин, і викликають проходження сигналу через G-протеїн-зв'язані сигнальні каскади для реалізації їх хемоатрактантних і хемостимулюючих функцій. Рецептори можуть зв'язувати більше ніж один ліганд, наприклад, рецептор CCR1 зв'язує RANTES (регулюючий активацію нормальних експресуючих Т клітин), MIP-1 $\alpha$  (макрофаговий запальний білок), MIP-1/CK $\beta$ 8 і лейкостатинові хемокини (серед інших з меншими афінностями). На сьогоднішній день відомо 24 хемокинових рецептора. Повний ряд хемокинів, мультидентатних лігандів з'єднуючих рецепторів і різні рецепторні профілі імунних клітин дозволяють ретельно контролювати та визначати імунні

відгуки. Дивися, Rossi, et al., Ann. Rev. Immunol. 18 (1): 217-242 (2000). Активність хемокинів може контролюватися регуляцією їхніх відповідних рецепторів, лікуванням споріднених запальних і імунологічних захворювань і дозволом трансплантатів органів і тканин.

Рецептор CCR1 і його хемокинові ліганди, включаючи, наприклад MIP-1 $\alpha$ , MPEF-1/CK $\beta$ 8, лейкостатин і RANTES, представляють важливі терапевтичні цілі (дивися, Saeki, et al., Current Pharmaceutical Design 9:1201-1208 (2003)), оскільки вони мають відношення до ревматоїдного артриту, відторгнення трансплантатів (дивися, DeVries, M.E., et al., *ibid.*) і розсіяного склерозу (дивися, Fischer, et al., JNeuroimmunol. 110 (1-2): 195-208 (2000); Izikson, et al., J. Exp. Med. 192(7): 1075-1080 (2000); i Rottman, et al., Eur. J. Immunol. 30 (8): 2372-2377 (2000)). Дійсно, були відкриті функціонально блокуючі антитіла, які модифікують хемокин рецепторні ліганди та малі органічні молекули, декотрі з яких продемонстрували успішне запобігання або лікування деяких хемокин-медіаторних захворювань (огляд Rossi, et al., *ibid.*). Визначальним є те, що в експериментальній моделі ревматоїдного артриту спостерігається зменшення розвитку хвороби при введенні блокуючого сигналізацію модифікованого RANTES ліганду



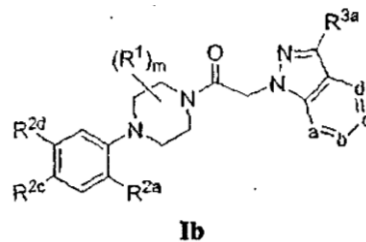
1a

або їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати або N-оксиди. У наведених вище формулах, індекс m є цілим числом від 0 до 4.

R<sup>1</sup> є замісником, незалежно обраним із групи, яка складається з C<sub>1-8</sub> алкілу, C<sub>1-8</sub> галоалкілу, C<sub>3-6</sub> циклоалкілу, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>3</sub>R<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>S(O)<sub>3</sub>R<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>OR<sup>a</sup>, -COR<sup>a</sup>, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -X<sup>1</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -X<sup>1</sup>NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>, -X<sup>1</sup>CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -X<sup>1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -X<sup>1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>COR<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>COR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> і -X<sup>1</sup>NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, де X<sup>1</sup> є C<sub>1-4</sub> алкіленом і кожний з R<sup>a</sup> і R<sup>b</sup> незалежно обирають із групи, яка складається з водню, C<sub>1-8</sub> алкілу, C<sub>1-8</sub> галоалкілу та C<sub>3-6</sub> циклоалкілу, або, за необхідності, R<sup>a</sup> і R<sup>b</sup> приєднують до одного та того ж самого атома азоту з утворенням 3-7-членного кільця, яке має 0-2 додаткові гетероатоми, включених у кільце; і де аліфатичні частини кожного згаданого R<sup>1</sup> замісника можуть бути, за необхідності, заміщеними 1-3 замісниками, обраними із групи, яка складається з: -OH, -OR<sup>m</sup>, -OC(O)NHR<sup>m</sup>, -OC(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -SH, -SR<sup>m</sup>, -S(O)R<sup>m</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>m</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sup>m</sup>, -C(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>m</sup>, -NHC(O)R<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>C(O)R<sup>m</sup>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>m</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>m</sup>C(O)NHR<sup>m</sup>, -NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, -NHC(=NR<sup>m</sup>)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>m</sup>C(=NR<sup>m</sup>)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>m</sup>C(=NR<sup>m</sup>)NH(R<sup>m</sup>), -

(дивися Plater-Zybeik, et al., Immunol Lett. 57 (1-3): 117-120 (1997)). Незважаючи на те, що терапії з використанням функціонально блокуючих антитіл і малих пептидів є багатообіцяючими, їхнім недоліком є деградація, дуже короткий період напіврозпаду після введення та перешкоджаючі витрати на розвиток, виробництво та характеристика більшої частини протеїнів. Малі органічні молекули є кращими, оскільки вони часто мають більш довготривалий період напіврозпаду *in vivo*, вимагають менших доз для ефективної дії, часто можуть вводитися перорально й, внаслідок цього, є менш дорогими. Деякі органічні CCR1 антагоністи були описані раніше (дивися, Hesselgesser, et al., J. Biol. Chem. 273 (25): 15687-15692 (1998); Ng, et al., J. Med. Chem. 42 (22): 4680-4694 (1999); Liang, et al., J. Biol. Chem. 275 (25): 19000-19008 (2000); i Liang, et al., Eur. J. Pharmacol. 389 (1): 41-49 (2000)). Беручи до уваги ефективність, продемонстровану при лікуванні захворювання на тваринних моделях (дивися, Liang, et al., J. Biol. Chem. 275 (25): 19000-19008 (2000)), дослідження продовжили для ідентифікації додаткових сполук, які можуть бути застосованими для лікування захворювань, викликаних CCR1 сигналізацією.

Даний винахід пропонує сполуки, які мають формулу, обрану із групи, яка складається з:



1b

NHC(=NR<sup>m</sup>)NH(R<sup>m</sup>), -NHC(=NR<sup>m</sup>)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(=NH)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(=NH)NH(R<sup>m</sup>), -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -C(=NR<sup>m</sup>)NH<sub>2</sub>, -C(=NR<sup>m</sup>)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NR<sup>m</sup>)NH(R<sup>m</sup>), -NHC(O)NHR<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>C(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>m</sup>, -N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>m</sup>S(O)NH<sub>2</sub> і -NR<sup>m</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>m</sup>, де кожний R<sup>m</sup> незалежно є незаміщеним C<sub>1-6</sub> алкілом.

R<sup>2a</sup>, R<sup>2c</sup> і R<sup>2d</sup> у формулах 1a і 1b представлені замісниками, незалежно обраними із групи, яка складається з водню, галогену, ціано, арилу, гетероарилу, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -C(O)R<sup>e</sup>, -S(O)R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>3</sub>R<sup>c</sup>, -R<sup>e</sup>, -C(NOR<sup>c</sup>)R<sup>d</sup>, -C(NR<sup>c</sup>V)=NV, -N(V)C(R<sup>c</sup>)=NV, -X<sup>2</sup>C(NOR<sup>c</sup>)R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>C(NR<sup>c</sup>V)=NV, -X<sup>2</sup>N(V)C(R<sup>c</sup>)=NV, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>SR<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>CN, -X<sup>2</sup>NO<sub>2</sub>, -X<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>2</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>NH-C(NHR<sup>e</sup>)=NH, -X<sup>2</sup>S(O)R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>N<sub>3</sub>, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>S(O)<sub>3</sub>R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>OR<sup>c</sup>, -O-X<sup>2</sup>OR<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -O-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>d</sup>-X<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR<sup>e</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>e</sup>, -NH-C(NHR<sup>e</sup>)=NH, -NR<sup>e</sup>C(NHR<sup>e</sup>)=NH, -NR<sup>e</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>e</sup>, -NH-C(NHR<sup>e</sup>)=NR<sup>e</sup>, -NH-C(NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>)=NH, NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -

$\text{NR}^c\text{C}(\text{S})\text{NR}^d$ ,  $\text{X}^2\text{NR}^c\text{C}(\text{S})\text{NR}^d$ ,  $\text{X}^2\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$ ,  $-\text{O}-\text{X}^2\text{CONR}^c\text{R}^d$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$ ,  $-\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $-\text{NR}^d-\text{X}^2\text{OR}^c$  і  $-\text{NR}^d-\text{X}^2\text{NR}^c\text{R}^d$ .

Коли кожний з  $\text{R}^{2a}$ ,  $\text{R}^{2c}$  і  $\text{R}^{2d}$ ,  $\text{X}^2$  є  $\text{C}_{1-4}$  алкіленом, кожний  $\text{R}^c$  та  $\text{R}^d$  незалежно обирають із поміж водню,  $\text{C}_{1-8}$  алкілу,  $\text{C}_{1-8}$  галоалкілу та  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкілу. За необхідності,  $\text{R}^c$  і  $\text{R}^d$  приєднують до одного та того ж самого атома азоту та утворюють 5-6 членне кільце, яке має 0-2 додаткові гетероатоми всередині кільця. Символ  $\text{R}^e$  незалежно обирають із групи, яка складається з:  $\text{C}_{1-8}$  алкілу,  $\text{C}_{1-8}$  галоалкілу,  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкілу,  $\text{C}_{2-6}$  алкенілу,  $\text{C}_{2-8}$  алкінілу, арилу та гетероарилу; і кожний з  $\text{R}^c$ ,  $\text{R}^d$  і  $\text{R}^e$  далі, за необхідності, заміщений 1-3 замісниками, обраними із групи, яка складається з:  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^n$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}^n$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^n)_2$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SR}^n$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^n$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^n$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^n$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^n)_2$ ,  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^n$ ,  $-\text{NR}^n\text{S}(\text{O})_2\text{R}^n$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^n$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^n)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^n$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^n$ ,  $-\text{NR}^n\text{C}(\text{O})\text{R}^n$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NR}^n\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NR}^n\text{C}(\text{O})\text{NHR}^n$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^n$ ,  $-\text{NR}^n\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^n)_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^n)_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^n$ ,  $-\text{NHCO}_2\text{R}^n$ ,  $-\text{NR}^n\text{CO}_2\text{R}^n$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}^n$ ,  $-\text{N}(\text{R}^n)_2$ ,  $-\text{NR}^n\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$  і  $-\text{NR}^n\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^n$ , де кожний  $\text{R}^n$  незалежно є незаміщеним  $\text{C}_{1-6}$  алкілом; і де  $\text{V}$  незалежно обирають із групи, яка складається з:  $-\text{R}^c$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^e$  і  $-\text{NO}_2$ .

Кожну з вершин кільця  $a$ ,  $b$ ,  $c$  і  $d$  у формулі Ia і Ib незалежно обирають із  $\text{N}$  і  $\text{C}(\text{R}^{3a})$ , і 1-2 згадані кільцеві вершини представлені  $\text{N}$ . Символ  $\text{R}^{3a}$  у формулах Ia і Ib незалежно обирають із групи, яка складається з водню, галогену,  $-\text{OR}^f$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^f$ ,  $-\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{SR}^f$ ,  $-\text{R}^n$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^f$ ,  $-\text{CONR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ ,  $-\text{NR}^g\text{C}(\text{O})_2\text{R}^h$ ,  $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ ,  $-\text{NR}^h\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NR}^h$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(\text{NHR}^h)=\text{NH}$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^f)\text{NR}^g\text{R}^h$ ,  $-\text{S}(\text{O})_3\text{R}^f$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^h$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^h$ ,  $-\text{S}(\text{O})_3\text{R}^h$ ,  $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{R}^h$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{R}^h$ ,  $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{C}(\text{C}=\text{NOR}^f)\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{X}_3\text{SO}_3\text{R}^f$ ,  $-\text{X}^3\text{C}(=\text{NR}^f)\text{NR}^g\text{R}^h$ ,  $-\text{X}^3\text{OR}^f$ ,  $-\text{X}^3\text{OC}(\text{O})\text{R}^f$ ,  $-\text{X}^3\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{X}^3\text{SR}^f$ ,  $-\text{X}^3\text{CN}$ ,  $-\text{X}^3\text{NO}_2$ ,  $-\text{X}^3\text{CO}_2\text{R}^f$ ,  $-\text{X}^3\text{CONR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{X}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ ,  $-\text{X}^3\text{OC}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{X}^3\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ ,  $-\text{X}^3\text{NR}^g\text{C}(\text{O})_2\text{R}^h$ ,  $-\text{X}^3\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{X}^3\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ ,  $-\text{X}^3\text{NR}^h\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ ,  $-\text{X}^3\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NR}^h$ ,  $-\text{X}^3\text{NH}-\text{C}(\text{NHR}^h)=\text{NH}$ ,  $-\text{X}^3\text{S}(\text{O})\text{R}^h$ ,  $-\text{X}^3\text{S}(\text{O})_2\text{R}^h$ ,  $-\text{X}^3\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{R}^h$ ,  $-\text{X}^3\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{Y}$ ,  $-\text{X}^3\text{Y}$ ,  $-\text{X}^3\text{N}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{S}(\text{O})\text{R}^h$ ,  $-\text{P}=\text{O}(\text{OR}^f)(\text{OR}^g)$ ,  $-\text{X}^3\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{R}^h$ ,  $-\text{X}^3\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{S}(\text{O})\text{R}^h$  і  $-\text{X}^3\text{P}=\text{O}(\text{OR}^f)(\text{OR}^g)$ .  $\text{Y}$  є 5-10-членним арильним, гетероарильним або гетероциклоалкільним кільцем, за необхідності, заміщеним 1-3 замісниками, обраними із групи, яка складається з галогену,  $-\text{OR}^f$ ,  $-\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{SR}^f$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^f$ ,  $-\text{CONR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ ,  $-\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^h$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^h$ ,  $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{R}^h$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{X}^3\text{OR}^f$ ,  $-\text{X}^3\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{X}^3\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{R}^h$  і  $-\text{X}^3\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ , і де кожний  $\text{X}^3$  незалежно обирають із групи, яка складається з  $\text{C}_{1-4}$  алкілену,  $\text{C}_{2,4}$  алкенілену та  $\text{C}_{2,4}$  алкінілену; кожний  $\text{R}^f$  і  $\text{R}^g$  незалежно обирають з поміж водню,  $\text{C}_{1-8}$  алкілу,  $\text{C}_{1-8}$  галоалкілу,  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкілу,  $\text{C}_{2-8}$  алкенілу,  $\text{C}_{2-8}$  алкінілу, арилу, гетероарилу, арил- $\text{C}_{1-4}$  алкілу та арилокси- $\text{C}_{1-4}$  алкілу; або приєднують до одного та того ж самого атома азоту та разом з атомом азоту утворюють 5-б-членне кільце, яке має 0-2 додаткові гетероатоми усередині кільця; і кожний  $\text{R}^h$  незалежно обирають із групи, яка скла-

дається з:  $\text{C}_{1-8}$  алкілу,  $\text{C}_{1-8}$  галоалкілу,  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкілу,  $\text{C}_{2-8}$  алкенілу,  $\text{C}_{2-3}$  алкінілу, арилу, гетероарилу, арил- $\text{C}_{1-4}$  алкілу та арилокси- $\text{C}_{1-4}$  алкілу, де аліфатичні частини  $\text{X}^3$ ,  $\text{R}^f$ ,  $\text{R}^g$  і  $\text{R}^h$ , за необхідності, додатково можуть заміщатися 1-3 замісниками, обраними із групи, яка складається з:  $-\text{OH}$ ,  $-\text{R}^o$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}^o$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^o)_2$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SR}^o$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^o$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^o$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^o$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^o)_2$ ,  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^o$ ,  $-\text{NR}^o\text{S}(\text{O})_2\text{R}^o$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^o$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^o)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^o$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^o$ ,  $-\text{NR}^o\text{C}(\text{O})\text{R}^o$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NR}^o\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NR}^o\text{C}(\text{O})\text{NHR}^o$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^o$ ,  $-\text{NR}^o\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^o)_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^o)_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^o$ ,  $-\text{NHCO}_2\text{R}^o$ ,  $-\text{NR}^o\text{CO}_2\text{R}^o$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}^o$ ,  $-\text{N}(\text{R}^o)_2$ ,  $-\text{NR}^o\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$  і  $-\text{NR}^o\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^o$ , де  $\text{R}^o$  є незаміщеним  $\text{C}_{1-6}$  алкілом.

Додатково до сполук, представлених у роботі, даний винахід також пропонує фармацевтичні композиції, які містять одну або більше із цих сполук, також як і способи застосування вказаних сполук у терапевтичних способах, головним чином, для лікування захворювань, пов'язаних із сигнальною активністю CCR1.

#### Абревіатура та визначення

Термін "алкіл" сам по собі або як частина іншого замісника позначає, якщо не зазначено інакше, лінійний або розгалужений вуглеводневий радикал, який має ряд визначених вуглецевих атомів (тобто,  $\text{C}_{1-8}$  позначає від одного до восьми атомів вуглецю). Приклади алкільних груп включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, трет-бутил, ізобутил, втор-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил та їм подібні. Термін "алкеніл" позначає ненасичену алкільну групу, яка має один або більше подвійних зв'язків. Аналогічно, термін "алкініл" позначає ненасичену алкільну групу, яка має один або більше потрійних зв'язків. Приклади таких ненасичених алкільних груп включають: вініл, 2-пропеніл, кротил, 2-ізопентеніл, 2-(бутадієніл), 2,4-пентадієніл, 3-(1,4-пентадієніл), етиніл, 1- і 3-пропиніл, 3-бутиніл та вищі гомологи та ізомери. Термін "циклоалкіл" позначає вуглеводневі кільця, які мають визначене число кільцевих атомів (наприклад,  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкіл) та які є повністю насиченими або такими, що мають не більше, ніж один подвійний зв'язок між атомами кільця. "Циклоалкіл" також позначає біциклічні та поліциклічні вуглеводневі кільця, такі як, наприклад, біцикло[2.2.1]гептан, біцикло[2.2.2]октан, тощо. Термін "гетероциклоалкіл" позначає циклоалкільну групу, яка містить від 1-5 гетероатомів, обраних з поміж  $\text{N}$ ,  $\text{O}$  і  $\text{S}$ , де атоми азоту та сірки, за необхідності, можуть бути окисленими, і атом(и) азоту можуть бути, за необхідності, кватернізованими. Гетероциклоалкіл може бути моноциклічною, біциклічною або поліциклічною кільцевою системою. Необмежуючі приклади гетероалкільних груп включають: піролідін, піперидиніл, імідазолідін, піразолідін, бутиролактан, валеролактан, імідазолідион, гідантоїн, диоксолан, фталілід, піперидин, 1,4-діоксан, морфолін, тіоморфолін, тіоморфолін-Б-оксид, тіоморфолін-S, S-оксид, піперазин, піран, піридон, 3-піролін, тіопіран, пірон, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен, хінуклідін та їм подібні. Гетероциклоалкільна група може бути приєднана

до іншої молекули через кільцевий вуглець або гетероатом.

Термін "алкілен" сам по собі або як частина іншого замісника позначає дивалентний радикал, похідний алкану, наприклад,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ . Звичайно, алкільна (або алкіленова) група має від 1 до 24 атомів вуглецю, групи, які мають 10 вуглецевих атомів або менше, є кращими в контексті даного винаходу. "Нижчий алкіл" або "нижчий алкілен" є коротколанцюговою алкільною або алкіленовою групою, яка звичайно має чотири або менше атоми вуглецю. Аналогічно, "алкенілен" і "алкінілен" позначає незаміщені форми "алкілену", які мають подвійні або потрійні зв'язки, відповідно.

Терміни "алкокси", "алкіламіно" і "алкілтіо" (або тіоалкокси) застосовуються в їхньому традиційному сенсі та позначають алкільні групи, приєднані до іншої молекули через атом кисню, аміногрупу або атом сірки, відповідно. Додатково для діалкіламіно груп, алкільні частини можуть бути тими ж або відмінними та також можуть утворювати 3-7 членне кільце з атомом азоту, до якого вони приєднуються. Відповідно, група, представлена як  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ , включає піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, азетидиніл та їм подібні.

Термін "гало" або "галоген" сам по собі або як частина іншого замісника позначає, якщо не зазначено інакше, атом фтору, хлору, бромово або йоду. Додатково, терміни, такі як "галоалкіл" включають моногалоалкіл і полігалоалкіл. Наприклад, термін " $\text{C}_{1-4}$  галоалкіл" включає трифторметил, 2,2,2-трифторетил, 4-хлорбутил, 3-бромпропіл та їм подібні.

Термін "арил" позначає, якщо не зазначено інакше, поліненасичену, звичайно, ароматичну, вуглеводневу групу, яка може бути однокільцевою або поліциклічною (до трьох кілець), та які можуть бути конденсованими або ковалентно зв'язаними. Термін "гетероарил" позначає арильні групи (або кільця), які містять від одного до п'яти гетероатомів, обраних з поміж N, O і S, де атоми азоту та сірки, за необхідності, окислені, і атом(и) азоту, за необхідності, квартеризовані. Гетероарильна група може бути приєднана до іншої молекули через гетероатом. Приклади, які не є обмежувачами, арильних груп включають феніл, нафтил і біфеніл, у той же час приклади, які також не є обмежувачами, гетероарильних груп включають піридил, піридазиніл, піразиніл, піримідиніл, триазиніл, хінолініл, хіноксалініл, хіназолініл, цинолініл, фталазиніл, бензотриазиніл, пуриніл, бензимидазоліл, бензопіразоліл, бензотриазоліл, бензисоксазоліл, ізобензофурил, ізоіндоліл, індолізініл, бензотриазиніл, тієнопіридиніл, тієнопіримідиніл, піразолопіримідиніл, імідазопіридин, бензотіаксоліл, бензофураніл, бензотієніл, індоліл, хіноліл, ізохіноліл, ізотіазоліл, піразоліл, індазоліл, птеридиніл, імідазоліл, тіазоліл, тетразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіадіазоліл, піроліл, тіазоліл, фурил, тієніл та їм подібні. Замісників для кожної вищезгаданої арильної або гетероарильної кільцевої системи обирають із групи прийнятних замісників, описаних нижче.

Для стислості, термін "арил" при застосуванні з іншими термінами (наприклад, арилокси, арилтіоокси, арилалкіл) включає як арильні, так і гетероарильні кільця, як це зазначено вище. Таким чином, термін "арилалкіл" включає ті радикали, у яких арильна група приєднана до алкільної групи (наприклад, бензил, фенетил, піридилметил та їм подібні).

Вищезгадані терміни (наприклад, "алкіл", "арил" і "гетероарил"), у деяких втіленнях будуть включати та заміщені, і незаміщені форми зазначених радикалів. Кращі замісники для кожного типу радикалів приводяться нижче. Коротко кажучи, терміни арил і гетероарил будуть позначати заміщені або незаміщені версії, як це показано нижче, у той же самий час термін "алкіл" і споріднені аліфатичні радикали позначають незаміщені версії, якщо спеціально не згадується заміщена версія.

Замісники для алкільних радикалів (включаючи групи, часто згадані як алкілен, алкеніл, алкініл і циклоалкіл) можуть бути обрані з поміж: - галогену,  $-\text{OR}'$ ,  $-\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{SR}'$ ,  $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}'$ ,  $-\text{CONR}'\text{R}''$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ ,  $-\text{NR}'-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NR}'$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NR}'\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ ,  $-\text{CN}$  і  $-\text{NO}_2$  у кількості від нуля до  $(2m'+1)$ , де  $m'$  дорівнює загальному числу атомів вуглецю в таких радикалах.  $\text{R}'$ ,  $\text{R}''$  і  $\text{R}'''$  незалежно є: воднем, незаміщеним  $\text{C}_{1-8}$  алкілом, незаміщеним гетероалкілом, незаміщеним арилом, арилом, заміщеним 1-3 галогенами, незаміщеним  $\text{C}_{1-8}$  алкілом,  $\text{C}_{1-8}$  алкокси або  $\text{C}_{1-8}$  тіоалкокси групою або незаміщеними арил- $\text{C}_{1-4}$  алкільними групами. Коли  $\text{R}'$  і  $\text{R}''$  приєднані до одного та того ж самого атома азоту, вони можуть утворювати з цим атомом азоту 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членне кільце. Наприклад,  $-\text{NR}'''$  включає 1-піролідиніл та 4-морфолініл.

Аналогічно, замісники для арильної та гетероарильної груп варіюють і їх звичайно обирають із: - галогену,  $-\text{OR}'$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{SR}'$ ,  $-\text{R}'$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}'$ ,  $-\text{CONR}'\text{R}''$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ ,  $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ ,  $-\text{NR}'\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NR}'$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NR}'\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ ,  $-\text{N}_3$ , перфтор ( $\text{C}_{1-4}$ ) алкокси та перфтор ( $\text{C}_{1-4}$ ) алкіли, у кількості, що змінюється від 0 до загальної кількості вільних валентних місць в ароматичній кільцевій системі; і де  $\text{R}'$ ,  $\text{R}''$  і  $\text{R}'''$  незалежно обирають з поміж: водню,  $\text{C}_{1-8}$  алкілу,  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкілу,  $\text{C}_{2-8}$  алкенілу,  $\text{C}_{2-8}$  алкінілу, незаміщеного арилу та гетероарилу, (незаміщеного арил)- $\text{C}_{1-4}$  алкілу та незаміщеного арилокси- $\text{C}_{1-4}$  алкілу. Перелік інших придатних замісників включає кожний з вищезгаданих арильних замісників, приєднаних до кільцевого атома алкіленовою зв'язуючою групою з 1-4 атомів вуглецю.

Два замісники біля сусідніх атомів арильного або гетероарильного кільця можуть, за необхідності, замінятися на замісник формули  $-\text{T}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-\text{U}-$ , де T і U незалежно є  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2-$  або одинарним зв'язком і q є цілим числом від 0 до 2. Як альтернатива, два замісники біля сусідніх атомів арильного або гетероарильного кільця можуть, за необхідності, замінятися на замісник формули -

$A-(CH_2)_r-B-$ , де  $A$  і  $B$  незалежно є  $-CH_2-$ ,  $-O-$ ,  $-NH-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2NR'-$  або одинарним зв'язком, і  $r$  є цілим числом від 1 до 3. Один з одинарних зв'язків нового кільця, утворений таким чином, може бути, за необхідності, замінений на подвійний зв'язок. Як альтернатива, два замісники біля сусідніх атомів арильного або гетероарильного кільця можуть, за необхідності, замінитися на замісник формули  $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t$ , де  $s$  і  $t$  незалежно дорівнюють цілим числам від 0 до 3, і  $X$  є  $-O-$ ,  $-NR'-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$  або  $-S(O)_2NR'-$ . Замісник  $R'$  в  $-NR'-$  і  $-S(O)_2NR'-$  обирають з поміж: водню або незаміщеного  $C_{1-6}$  алкілу.

Термін "гетероатом", як він застосовується в даній роботі, включає кисень (O), азот (N), сірку (S) і кремній (Si).

Термін "фармацевтично прийнятні солі" включає солі активних сполук, які одержують із відносно нетоксичними кислотами або основами, залежно від конкретних замісників у сполуках, описаних у заявці. Коли сполуки за даною заявкою містять відносно кислі функціональні групи, можуть бути отримані основні солі, які одержують взаємодією нейтральної форми таких сполук з придатною кількістю необхідної основи у твердому вигляді або в придатному інертному розчиннику. Приклади солей, похідних фармацевтично прийнятних неорганічних основ, включають солі: алюмінію, амонію, кальцію, міді, заліза II, заліза III, літію, магнію, марганцю III, марганцю VI, калію, натрію, цинку та їм подібних. Солі, похідні фармацевтично прийнятних органічних основ, включають солі первинних, вторинних і третинних амінів, включаючи заміщені аміни, циклічних амінів, амінів природного походження та їм подібних, таких як аргінін, бетаїн, кафеїн, холін, N, N'-дибензилетилендіамін, діетиламін, 2-диетиламіноетанол, 2-диметиламіноетанол, етаноламін, етилендіамін, N-етилморфолін, N-етилпіперидин, глюкамін, глюкозамін, гистидин, гідрабамін, ізопропіламін, лізин, метилглюкамін, морфолін, піперазин, піперадин, поліамінові гumi, прокаїн, пурини, теобромін, триетиламін, триметиламін, трипропіламін, трометамін та їм подібні. Коли сполуки за даним винаходом містять відносно основні функціональні групи, можуть бути отримані кислотні солі, які одержують взаємодією нейтральної форми таких сполук з відповідною кількістю необхідної кислоти у твердому вигляді або в придатному інертному розчиннику. Приклади солей фармацевтично прийнятних кислот включають похідні неорганічних кислот, таких як хлорводнева, бромводнева, азотна, вугільна, моногідровугільна, фосфорна, моногідрофосфорна, дигідрофосфорна, сірчана, моногідросірчана, йодистоводнева або фосфориста кислота та їм подібні, також як і солі, похідні відносно нетоксичних органічних кислот, таких як оцтова, пропіонова, ізобутанова, маленова, бензойна, бурштинова, суберова, фумарова, мигдальна, фталева, бензолсульфонова, п-толуолсульфонова, лимонна, винна, метансульфонова та їм подібні. Також включаються солі амінокислот, такі як аргінат та їй подібні та солі органічних кислот, таких як глюкуронова або галактуринова кислоти та їм подібні (див, наприклад, Berge, S.M., et al, "Pharmaceutical

Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Деякі конкретні сполуки за даним винаходом містять і основні, і кислотні функціональні групи, які дозволяють перетворювати сполуки або в солі основи, або кислоти.

Нейтральні форми сполук можуть бути регенеровані взаємодією солі з основою або кислотою та виділенням вихідної сполуки звичайним способом. Вихідна сполука відрізняється від її різних солей деякими фізичними властивостями, такими як розчинність у полярних розчинниках, але з іншого боку, солі є еквівалентними вихідній формі сполуки для цілей даного винаходу.

Додатково до сольових форм, даний винахід пропонує сполуки, які перебувають у формі проліків. Проліки сполук, описаних у роботі, є такими сполуками, які легко піддаються хімічним змінам у фізіологічних умовах з утворенням сполук за даним винаходом. Додатково, проліки можуть перетворюватися в сполуки за даним винаходом за допомогою хімічних і біохімічних способів *in vivo* навколишньому середовищу. Наприклад, проліки можуть повільно перетворюватися в сполуки за даним винаходом, коли вони містяться в трансдермальному пластирному резервуарі з придатним ферментом або хімічним реагентом.

Деякі сполуки за даним винаходом можуть існувати в несольватованих формах, також як і в сольватованих формах, включаючи гідратовані форми. Звичайно, сольватовані форми є еквівалентними несольватованими і включаються в обсяг даного винаходу. Деякі сполуки за даним винаходом можуть існувати в численних кристалічних і аморфних формах. Звичайно, всі фізичні форми є еквівалентними для застосувань, які розглядає даний винахід, і включаються в обсяг декларованого даним винаходом.

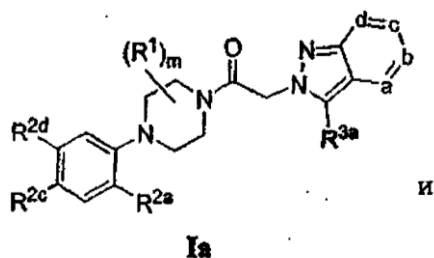
Деякі сполуки за даним винаходом мають асиметричні вуглецеві атоми (оптичні центри) або подвійні зв'язки; рацемати, діастереомери, геометричні ізомери, регіоізомери та індивідуальні ізомери (наприклад, розділені енантіомери); всі такі сполуки включаються в обсяг даного винаходу. Сполуки за даним винаходом також можуть містити неприродні пропорції та атомні ізотопи одного або більше атомів, які складають такі сполуки. Наприклад, сполуки можуть бути радіоактивно міченими радіоактивними ізотопами, такими як, наприклад, тритій ( $^3H$ ), йод-125 ( $^{125}I$ ) або вуглець-14 ( $^{14}C$ ). Всі ізотопні варіанти сполук за даним винаходом, радіоактивні чи ні, включаються в обсяг декларований даним винаходом.

## II. Загальне

Даний винахід ґрунтується на відкритті, що сполуки формул Ia або Ib (також як і більше загальних формул Ia<sup>1-4</sup> і Ib<sup>1-4</sup>) діють як потенційні антагоністи CCR1 рецептора. Сполуки проявляють *in vivo* протизапальну активність. Відповідно, сполуки, отримані в заявці, можуть застосовуватися у фармацевтичних композиціях, способах лікування CCR1-медіаторних захворювань і як контрольні сполуки в аналізах для визначення конкурентних CCR1 антагоністів.

## III. Сполуки

В одному аспекті, даний винахід пропонує сполуки, які мають формулу, обрану із групи, яка

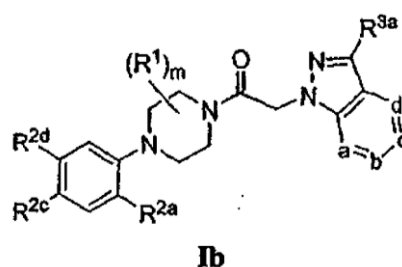


або їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати або N-оксиди. У наведеній вище формулі,  $m$  є цілим числом від 0 до 4. У деяких втіленнях, у формулах Ia і Ib  $m$  є цілим числом від 0 до 2. У ще одному втіленні, індекс  $m$  у формулах Ia і Ib є цілим числом від 0 до 1.

$R^1$  у формулі Ia та Ib є замісником, незалежно обраним із групи, яка складається з:  $C_{1-8}$  алкілу,  $C_{1-8}$  галоалкілу,  $C_{3-6}$  циклоалкілу,  $-CO_2R^a$ ,  $-S(O)_3R^a$ ,  $-X^1CO_2R^3$ ,  $-X^1SO_2R^3$ ,  $-X^1S(O)_3R^a$ ,  $-X^1OR^3$ ,  $-COR^a$ ,  $-CONR^aR^b$ ,  $-X^1NR^aR^b$ ,  $-X^1NR^aCOR^b$ ,  $-X^1CONR^aR^b$ ,  $X^1S(O)_2NR^aR^b$ ,  $X^1S(O)_2R^a$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-NR^aCOR^b$ ,  $-CONR^aR^b$ ,  $-NR^aS(O)_2R^b$ ,  $-S(O)_2NR^aR^b$ ,  $-S(O)_2R^a$ ,  $-X^1COR^a$ ,  $X^1CONR^aR^b$  і  $-X^1NR^aS(O)_2R^b$ .  $X^1$  є  $C_{1-4}$  алкіленом, і кожний із замісників  $R^a$  і  $R^b$  незалежно обирають із групи, яка складається з: водню,  $C_{1-8}$  алкілу,  $C_{1-8}$  галоалкілу та  $C_{3-6}$  циклоалкілу, або, за необхідності, коли  $R^a$  і  $R^b$  приєднуються до доного та того ж самого атома азоту, вони можуть утворювати 3-7-членне кільце, яке містить від 0 до 2 додаткові гетероатоми усередині кільця; і де аліфатичні частини кожного згаданого  $R^1$  замісника, за необхідності, є заміщеними 1-3 замісниками, обраними із групи, яка складається з:  $-OH$ ,  $-OR^m$ ,  $-OC(O)NHR^m$ ,  $-OC(O)N(R^m)_2$ ,  $-SH$ ,  $-SR^m$ ,  $-S(O)R^m$ ,  $-S(O)_2R^m$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-S(O)_2NHR^m$ ,  $-S(O)_2N(R^m)_2$ ,  $-NHS(O)_2R^m$ ,  $-NR^mS(O)_2R^m$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHR^m$ ,  $-C(O)N(R^m)_2$ ,  $-C(O)R^m$ ,  $-NHC(O)R^m$ ,  $-NR^mC(O)R^m$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NR^mC(O)NH_2$ ,  $-NR^mC(O)NHR^m$ ,  $-NHC(=NH)NH_2$ ,  $-NHC(=NR^m)NH_2$ ,  $-NR^mC(=NR^m)N(R^m)_2$ ,  $-NR^mC(=NR^m)NH(R^m)$ ,  $-NHC(=NR^m)NH(R^m)$ ,  $-NHC(=NR^m)N(R^m)_2$ ,  $-NHC(=NH)N(R^m)_2$ ,  $-NHC(=NH)NH(R^m)$ ,  $-C(=NH)NH_2$ ,  $-C(=NR^m)NH_2$ ,  $-C(=NR^m)N(R^m)_2$ ,  $-C(=NR^m)NH(R^m)$ ,  $-NHC(O)NHR^m$ ,  $-NR^mC(O)N(R^m)_2$ ,  $-NHC(O)N(R^m)_2$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^m$ ,  $-NHCO_2R^m$ ,  $-NR^mCO_2R^m$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^m$ ,  $-N(R^m)_2$ ,  $-NR^mS(O)NH_2$  і  $-NR^mS(O)_2NHR^m$ , де кожний  $R^m$  незалежно є незаміщеним  $C_{1-6}$  алкілом.

В іншому втіленні,  $R^1$  у формулах Ia і Ib є замісником, незалежно обраним із групи, яка складається з:  $C_{1-8}$  алкілу,  $C_{1-8}$  галоалкілу,  $C_{3-6}$  циклоалкілу,  $-CO_2R^a$ ,  $-X^1CO_2R^a$ ,  $-X^1SO_2R^a$  та  $-X^1OR^a$ , де аліфатичні частини кожного згаданого  $R^1$  замісника, за необхідності, заміщаються 1-3 замісниками, обраними із групи, яка складається з:  $-OH$ ,  $-OR^m$ ,  $-OC(O)NHR^m$ ,  $-OC(O)N(R^m)_2$ ,  $-SH$ ,  $-SR^m$ ,  $-S(O)R^m$ ,  $-S(O)_2R^m$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-S(O)_2NHR^m$ ,  $-S(O)_2N(R^m)_2$ ,  $-NHS(O)_2R^m$ ,  $-NR^mS(O)_2R^m$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHR^m$ ,  $-C(O)N(R^m)_2$ ,  $-C(O)R^m$ ,  $-NHC(O)R^m$ ,  $-NR^mC(O)R^m$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NR^mC(O)NH_2$ ,  $-NR^mC(O)NHR^m$ ,  $-NHC(=NH)NH_2$ ,  $-NHC(=NR^m)NH_2$ ,  $-NR^mC(=NR^m)N(R^m)_2$ ,  $-NR^mC(=NR^m)NH(R^m)$ ,  $-NHC(=NR^m)NH(R^m)$ ,  $-NHC(=NR^m)N(R^m)_2$ ,  $-NHC(=NH)N(R^m)_2$ ,  $-NHC(=NH)NH(R^m)$ ,  $-C(=NH)NH_2$ ,  $-C(=NR^m)NH_2$ ,  $-C(=NR^m)N(R^m)_2$ ,  $-C(=NR^m)NH(R^m)$ ,  $-NHC(O)NHR^m$ ,  $-NR^mC(O)N(R^m)_2$ ,  $-NHC(O)N(R^m)_2$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^m$ ,  $-NHCO_2R^m$ ,  $-NR^mCO_2R^m$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^m$ ,  $-N(R^m)_2$ ,  $-NR^mS(O)NH_2$  і  $-NR^mS(O)_2NHR^m$ , де кожний  $R^m$  незалежно є незаміщеним  $C_{1-6}$  алкілом.

складається з:



$NHC(O)NHR^m$ ,  $-NR^mC(O)N(R^m)_2$ ,  $-NHC(O)N(R^m)_2$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^m$ ,  $-NHCO_2R^m$ ,  $-NR^mCO_2R^m$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^m$ ,  $-N(R^m)_2$ ,  $-NR^mS(O)NH_2$  і  $-NR^mS(O)_2NHR^m$ , де кожний  $R^m$  незалежно є незаміщеним  $C_{1-6}$  алкілом.

В іншому втіленні,  $R^1$  у формулах Ia і Ib є замісником, незалежно обраним із групи, яка складається з  $C_{1-8}$  алкілу,  $C_{1-8}$  галоалкілу та  $C_{3-6}$  циклоалкілу, де аліфатичні частини кожного згаданого замісника  $R^1$  є, за необхідності, заміщеними 1-3 замісниками, обраними із групи, яка складається з:  $-OH$ ,  $-OR^m$ ,  $-OC(O)NHR^m$ ,  $-OC(O)N(R^m)_2$ ,  $-SH$ ,  $-SR^m$ ,  $-S(O)R^m$ ,  $-S(O)_2R^m$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-S(O)_2NHR^m$ ,  $-S(O)_2N(R^m)_2$ ,  $-NHS(O)_2R^m$ ,  $-NR^mS(O)_2R^m$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHR^m$ ,  $-C(O)N(R^m)_2$ ,  $-C(O)R^m$ ,  $-NHC(O)R^m$ ,  $-NR^mC(O)R^m$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NR^mC(O)NH_2$ ,  $-NR^mC(O)NHR^m$ ,  $-NHC(=NH)NH_2$ ,  $-NHC(=NR^m)NH_2$ ,  $-NR^mC(=NR^m)N(R^m)_2$ ,  $-NR^mC(=NR^m)NH(R^m)$ ,  $-NHC(=NR^m)NH(R^m)$ ,  $-NHC(=NR^m)N(R^m)_2$ ,  $-NHC(=NH)N(R^m)_2$ ,  $-NHC(=NH)NH(R^m)$ ,  $-C(=NH)NH_2$ ,  $-C(=NR^m)NH_2$ ,  $-C(=NR^m)N(R^m)_2$ ,  $-C(=NR^m)NH(R^m)$ ,  $-NHC(O)NHR^m$ ,  $-NR^mC(O)N(R^m)_2$ ,  $-NHC(O)N(R^m)_2$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^m$ ,  $-NHCO_2R^m$ ,  $-NR^mCO_2R^m$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^m$ ,  $-N(R^m)_2$ ,  $-NR^mS(O)NH_2$  і  $-NR^mS(O)_2NHR^m$ , де кожний  $R^m$  незалежно є незаміщеним  $C_{1-6}$  алкілом.

В одному втіленні за винаходом,  $R^1$  у формулах Ia і Ib, якщо він є присутнім, обирається із групи, яка складається з  $-CO_2H$  або  $C_{1-4}$  алкілу, за необхідності, заміщеного  $-OH$ ,  $-OR^m$ ,  $-S(O)_2R^m$ ,  $-CO_2H$  і  $-CO_2R^m$ . В іншому втіленні за винаходом,  $R^1$  є метилом і  $m$  дорівнює 0-2.

$R^{2a}$ ,  $R^{2c}$  і  $R^{2d}$  у формулах Ia і Ib незалежно обирають із групи, яка складається з: водню, галогену, ціано, арилу, гетероарилу,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-CONR^cR^d$ ,  $-C(O)R^c$ ,  $-S(O)R^c$ ,  $-S(O)_2R^e$ ,  $-S(O)_3R^c$ ,  $-R^e$ ,  $-C(NOR^c)R^d$ ,  $-C(NR^cV)=NV$ ,  $-N(V)C(R^c)=NV$ ,  $-X^2C(NOR^c)R^d$ ,  $-X^2C(NR^cV)=NV$ ,  $-X_2N(V)C(R^c)=NV$ ,  $-X^2NR^cR^d$ ,  $-X^2SR^c$ ,  $-X^2CN$ ,  $-X^2NO_2$ ,  $-X^2CO_2R^c$ ,  $-X^2CONR^cR^d$ ,  $-X^2C(O)R^c$ ,  $-X^2OC(O)NR^cR^d$ ,  $-X^2NR^dC(O)R^c$ ,  $-X^2NR^dC(O)_2R^e$ ,  $-X^2NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $-X^2NH-C(NH_2)=NH$ ,  $-X^2NR^eC(NH_2)=NH$ ,  $-X^2NH-C(NH_2)=NR^e$ ,  $-X^2NH-C(NHR^e)=NH$ ,  $-X^2NH-C(NHR^e)=NR^e$ ,  $-X^2S(O)R^e$ ,  $-X^2S(O)_2R^e$ ,  $-X^2NR^cS(O)_2R^e$ ,  $-X^2S(O)_2NR^cR^d$ ,  $-X^2N_3$ ,  $-OR^c$ ,  $-SR^c$ ,  $-NR^dC(O)R^c$ ,  $-NR^dC(O)_2R^e$ ,  $-X^2S(O)_3R^c$ ,  $-S(O)_2NR^cR^d$ ,  $-X^2OR^c$ ,  $-O-X^2OR^c$ ,  $-X^2NR^cR^d$ ,  $-O-X^2NR^cR^d$ ,  $-NR^d-X^2CO_2R^c$ ,  $-NR^c-C(O)NR^cR^d$ ,  $-NH-C(NH_2)=NH$ ,  $-NR^eC(NH_2)=NH$ ,  $-NH-C(NH_2)=NR^e$ ,  $-NH-C(NHR^e)=NH$ ,  $-NR^eC(NHR^e)=NH$ ,  $-NR^eC(NH_2)=NR^e$ ,  $-NH-C(NHR^e)=NR^e$ ,  $-NR^cS(O)_2R^e$ ,  $-NR^cC(S)NR^cR^d$ ,  $-X^2NR^cC(S)NR^cR^d$ ,  $-X^2OC(O)R^c$ ,  $-O-X^2CONR^cR^d$ ,  $-OC(O)R^c$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-NR^d-X^2OR^c$  і  $-NR^d-X^2NR^cR^d$ .

В одному втіленні,  $R^{2a}$  у формулах Ia і Ib незалежно обирають із групи, яка складається з: водню, галогену, ціано, гетероарилу,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-CONR^cR^d$ ,  $-C(O)R^c$ ,  $-S(O)R^c$ ,  $-S(O)_2R^e$ ,  $-S(O)_3R^c$ ,  $-R^e$ ,  $-C(NOR^c)R^d$ ,  $-C(NR^cV)=NV$ ,  $-N(V)C(R^c)=NV$ ,  $-X^2C(NOR^c)R^d$ ,  $-X^2C(NR^cV)=NV$ ,  $-X_2N(V)C(R^c)=NV$ ,  $-X^2NR^cR^d$ ,  $-X^2SR^c$ ,  $-X^2CN$ ,  $-X^2NO_2$ ,  $-X^2CO_2R^c$ ,  $-X^2CONR^cR^d$ ,  $-X^2C(O)R^c$ ,  $-X^2OC(O)NR^cR^d$ ,  $-X^2NR^dC(O)R^c$ ,  $-X^2NR^dC(O)_2R^e$ ,  $-X^2NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $-X^2NH-C(NH_2)=NH$ ,  $-X^2NR^eC(NH_2)=NH$ ,  $-X^2NH-C(NH_2)=NR^e$ ,  $-X^2NH-C(NHR^e)=NH$ ,  $-X^2NH-C(NHR^e)=NR^e$ ,  $-X^2S(O)R^e$ ,  $-X^2S(O)_2R^e$ ,  $-X^2NR^cS(O)_2R^e$ ,  $-X^2S(O)_2NR^cR^d$ ,  $-X^2N_3$ ,  $-OR^c$ ,  $-SR^c$ ,  $-NR^dC(O)R^c$ ,  $-NR^dC(O)_2R^e$ ,  $-X^2S(O)_3R^c$ ,  $-S(O)_2NR^cR^d$ ,  $-X^2OR^c$ ,  $-O-X^2OR^c$ ,  $-X^2NR^cR^d$ ,  $-O-X^2NR^cR^d$ ,  $-NR^d-X^2CO_2R^c$ ,  $-NR^c-C(O)NR^cR^d$ ,  $-NH-C(NH_2)=NH$ ,  $-NR^eC(NH_2)=NH$ ,  $-NH-C(NH_2)=NR^e$ ,  $-NH-C(NHR^e)=NH$ ,  $-NR^eC(NHR^e)=NH$ ,  $-NR^eC(NH_2)=NR^e$ ,  $-NH-C(NHR^e)=NR^e$ ,  $-NR^cS(O)_2R^e$ ,  $-NR^cC(S)NR^cR^d$ ,  $-X^2NR^cC(S)NR^cR^d$ ,  $-X^2OC(O)R^c$ ,  $-O-X^2CONR^cR^d$ ,  $-OC(O)R^c$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-NR^d-X^2OR^c$  і  $-NR^d-X^2NR^cR^d$ .



CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -C(O)R<sup>c</sup>, -S(O)R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -R<sup>c</sup>, -C(NOR<sup>c</sup>)R<sup>d</sup>, -C(NR<sup>c</sup>V)=NV, -N(V)C(R<sup>c</sup>)=NV, -X<sup>2</sup>C(NOR<sup>c</sup>)R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>C(NR<sup>c</sup>V)=NV, -X<sup>2</sup>N(V)C(R<sup>c</sup>)=NV, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>SR<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>CN, -X<sup>2</sup>NO<sub>2</sub>, -X<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>2</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>NH-C(NHR<sup>e</sup>)=NH, -X<sup>2</sup>S(O)R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> і -X<sup>2</sup>N<sub>3</sub>.

В іншому втіленні, замісник R<sup>2a</sup> у формулах Ia і Ib обирають із групи, яка складається з водню, F, Cl, Br, I, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -CN, 5- або 6-членного гетероарилу, -X<sub>2</sub>MR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -C(NOR<sup>c</sup>)R<sup>d</sup>. У ще одному втіленні, R<sup>2a</sup> є воднем. У ще одному втіленні, замісник R<sup>2a</sup> у формулах Ia і Ib обирають із групи, яка складається з F, Cl, Br, I, -CO<sub>2</sub>Me, -CONH<sub>2</sub>, CN, оксазолілу, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHMe, -CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> і -CH=N-OH. У ще одному втіленні, у сполуках за формулами Ia і Ib, замісник R<sup>2a</sup> обирають із групи, яка складається з водню, F, Cl, Br і I.

У ще одному втіленні, R<sup>2c</sup> і R<sup>2d</sup> у формулах Ia і Ib незалежно обирають із групи, яка складається з: галогену, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -OC(O)R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -R<sup>e</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -C(O)R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>OR<sup>c</sup>, -O-X<sup>2</sup>OR<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -O-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> і -NR<sup>c</sup>-X<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>. У деяких аспектах цього втілення, кожний R<sup>2c</sup> і R<sup>2d</sup> незалежно обирають із групи, яка складається з: водню, галогену, F, Cl, Br, I і OR<sup>c</sup>.

Коли кожний з R<sup>2a</sup>, R<sup>2e</sup> і R<sup>2d</sup>, X<sup>2</sup> є C<sub>1-4</sub> алкілем, кожний R<sup>c</sup> і R<sup>d</sup> незалежно обирають з поміж: водню, C<sub>1-8</sub> алкілу, C<sub>1-8</sub> галоалкілу та C<sub>3-6</sub> циклоалкілу. За необхідності, коли R<sup>c</sup> і R<sup>d</sup> приєднуються до одного та того ж самого атома азоту, вони разом з атомом азоту можуть утворювати 5-6-членне кільце, яке має 0-2 додаткові гетероатоми усередині кільця. R<sup>e</sup> незалежно обирають із групи, яка складається з C<sub>1-8</sub> алкілу, C<sub>1-8</sub> галоалкілу, C<sub>3-6</sub> циклоалкілу, C<sub>2-8</sub> алкенілу, C<sub>2-8</sub> алкінілу, арилу та гетероарилу, і кожний з R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> і R<sup>e</sup>, за необхідності, є заміщенням 1-3 замісниками, обраними із групи, яка складається з: -OH, -OR<sup>n</sup>, -OC(O)NHR<sup>n</sup>, -OC(O)N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -SH, -SR<sup>n</sup>, -S(O)R<sup>n</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>n</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sup>n</sup>, -C(O)N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>n</sup>, -NHC(O)R<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>C(O)R<sup>n</sup>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>n</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>n</sup>C(O)NHR<sup>n</sup>, -NHC(O)NHR<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>C(O)N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(O)N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>n</sup>, -N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>n</sup>S(O)NH<sub>2</sub> і -NR<sup>n</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>n</sup>, де кожний R<sup>n</sup> є незаміщеним C<sub>1-6</sub> алкілом; і де V незалежно обирають із групи, яка складається з: -R<sup>c</sup>, -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>e</sup> і -NO<sub>2</sub>.

У деяких втіленнях, у сполуках, які мають формули Ia і Ib, m дорівнює 0 або 1; і R<sup>2a</sup> є воднем. В іншому втіленні, m дорівнює 0-1; і R<sup>2a</sup> представлені F або Cl.

В іншому втіленні винаходу, R<sup>2c</sup> у формулах Ia і Ib обирають із групи, яка складається з: галогену, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -COR<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>. В інших втіленнях винаходу, R<sup>2c</sup> обирають із групи, яка складається з F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub> і -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

У ще одному втіленні винаходу, R<sup>2d</sup> у формулах Ia і Ib обирають із групи, яка складається з: -

SR<sup>c</sup>, -O-X<sup>2</sup>-OR<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>-OR<sup>c</sup>, -OC(O)R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -R<sup>e</sup> і -OR<sup>c</sup>. В іншому втіленні, R<sup>2d</sup> обирають із групи, яка складається з -SMe, -OCH<sub>2</sub>OMe, -CH<sub>2</sub>OMe, -CH<sub>2</sub>OEt, метилу, етила, метокси та етоксиди.

У формулах Ia і Ib, кожну з вершин кільця a, b, c і d незалежно обирають із N і C(R<sup>3a</sup>), і 1-2 згадані вершини кільця представлені N. В одному втіленні винаходу, конденсоване шестичленне кільце, яке має вершини a, b, c і d є конденсованим піридиновим кільцем або конденсованим піримідиновим кільцем. У ще одному втіленні винаходу, конденсоване шестичленне кільце, яке має вершини a, b, c і d є конденсованим піразиновим кільцем. У ще одному втіленні винаходу, конденсоване шестичленне кільце, яке має вершини a, b, c і d є піридазиновим кільцем.

Замісник R<sup>3a</sup> у формулах Ia і Ib, при будь-якому його розташуванні незалежно обирають із групи, яка складається з: водню, галогену, -OR<sup>f</sup>, -OC(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -SR<sup>f</sup>, -R<sup>h</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)R<sup>f</sup>, -OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>f</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR<sup>h</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>h</sup>, -NH-C(NHR<sup>h</sup>)=NH, -C(=NR<sup>f</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>3</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -N<sub>3</sub>, -C(C=NOR<sup>f</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>C(=NR<sup>f</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>OC(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>SR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>CN, -X<sup>3</sup>NO<sub>2</sub>, -X<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>g</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>3</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>NH-C(NHR<sup>h</sup>)=NH, -X<sup>3</sup>S(O)R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -Y, -X<sup>3</sup>Y, -X<sup>3</sup>N<sub>3</sub>, -C(O)NR<sup>f</sup>S(O)R<sup>h</sup>, -P=O(OR<sup>f</sup>)(OR<sup>g</sup>), -X<sup>3</sup>C(O)NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>C(O)NR<sup>f</sup>S(O)R<sup>h</sup> і -X<sup>3</sup>P=O(OR<sup>f</sup>)(OR<sup>g</sup>). У представлений 5-10-членним арилом, гетероарилом або гетероциклоалкілом, за необхідності, заміщенням 1-3 замісниками, обраними із групи, яка складається з: галогену, -OR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -R<sup>h</sup>, -SR<sup>f</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -S(O)R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup> і -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, і де кожний X<sup>3</sup> незалежно обирають із групи, яка складається з C<sub>1-4</sub> алкілену, C<sub>2-4</sub> алкенілену та C<sub>2-4</sub> алкілену; кожний з R<sup>f</sup> і R<sup>g</sup> незалежно обирають із: водню, C<sub>1-8</sub> алкілу, C<sub>1-8</sub> галоалкілу, C<sub>3-6</sub> циклоалкілу, C<sub>2-8</sub> алкенілу, C<sub>2-8</sub> алкінілу, арилу, гетероарилу, арил-C<sub>1-4</sub> алкілу та арилокси-C<sub>1-4</sub> алкілу, або коли замісники приєднуються до одного та того ж самого атома азоту, вони можуть утворювати 5-6-членне кільце, яке має 0-2 додаткові гетероатоми усередині кільця; і кожний R<sup>h</sup> незалежно обирають із групи, яка складається з: C<sub>1-8</sub> алкілу, C<sub>1-8</sub> галоалкілу, C<sub>3-6</sub> циклоалкілу, C<sub>2-8</sub> алкенілу, C<sub>2-8</sub> алкінілу, арилу, гетероарилу, арил-C<sub>1-4</sub> алкілу та арилокси-C<sub>1-4</sub> алкілу, де аліфатичні частини X<sup>3</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> і R<sup>h</sup>, за необхідності, далі заміщаються 1-3 замісниками, обраними із групи, яка складається з: -OH, -OR<sup>n</sup>, -OC(O)NHR<sup>n</sup>, -OC(O)N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -SH, -SR<sup>n</sup>, -S(O)R<sup>n</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>n</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sup>n</sup>, -C(O)N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>n</sup>, -NHC(O)R<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>C(O)R<sup>n</sup>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>n</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>n</sup>C(O)NHR<sup>n</sup>, -NHC(O)NHR<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>C(O)N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(O)N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>n</sup>, -N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>n</sup>S(O)NH<sub>2</sub> і -NR<sup>n</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>n</sup>, де кожний R<sup>n</sup> є незаміщеним C<sub>1-6</sub> алкілом; і де V незалежно обирають із групи, яка складається з: -

$\text{NR}^{\circ}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\circ})_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\circ})_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{\circ}$ ,  $-\text{NHCO}_2\text{R}^{\circ}$ ,  $-\text{NR}^{\circ}\text{CO}_2\text{R}^{\circ}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}^{\circ}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\circ})_2$ ,  $-\text{NR}^{\circ}\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$  і  $-\text{NR}^{\circ}\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{\circ}$ , де  $\text{R}^{\circ}$  представлений 1-6 алкілом.

В одному втіленні формул Ia і Ib,  $\text{R}^{3a}$ , при будь-якому розташуванні, незалежно обирають із групи, яка складається з: водню, галогену,  $-\text{OR}^f$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^f$ ,  $-\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{SR}^f$ ,  $-\text{R}^h$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^f$ ,  $-\text{CONR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ ,  $-\text{NR}^g\text{C}(\text{O})_2\text{R}^h$ ,  $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^h$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^h$ ,  $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{R}^h$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{X}^3\text{OR}^f$ ,  $-\text{X}^3\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{X}^3\text{SR}^f$ ,  $-\text{X}^3\text{CN}$ ,  $-\text{X}^3\text{CO}_2\text{R}^f$ ,  $-\text{X}^3\text{CONR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{X}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ ,  $-\text{X}^3\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ ,  $-\text{X}^3\text{NR}^g\text{C}(\text{O})_2\text{R}^h$ ,  $-\text{Y}$ ,  $-\text{X}^3\text{Y}$  і  $-\text{X}^3\text{N}_3$ .  $\text{Y}$  представлений 5-6-членним арилом, 5-6-членним гетероарилом або 3-8-членним гетероциклоалкілним кільцем, за необхідності, заміщеним 1-3 замісниками, обраними із групи, яка складається з: галогену,  $-\text{OR}^f$ ,  $-\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{R}^h$ ,  $-\text{SR}^f$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^f$ ,  $-\text{CONR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ ,  $-\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^h$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^h$ ,  $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{R}^h$  і  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ .  $\text{X}^3$  незалежно обирають із  $\text{C}_{1-4}$  алкілену.  $\text{R}^f$  і  $\text{R}^g$  незалежно обирають із: водню,  $\text{C}_{1-8}$  алкілу,  $\text{C}_{1-8}$  галоалкілу та  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкілу та кожний  $\text{R}^h$  незалежно обирають із групи, яка складається з  $\text{C}_{1-8}$  алкілу,  $\text{C}_{1-8}$  галоалкілу та  $\text{C}_{1-4}$  циклоалкілу. Аліфатичні частини  $\text{X}^3$ ,  $\text{R}^f$ ,  $\text{R}^g$  і  $\text{R}^h$ , за необхідності, додатково заміщають 1-3 замісниками, обраними із групи, яка складається з:  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^{\circ}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}^{\circ}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\circ})_2$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SR}^{\circ}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\circ}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\circ}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{\circ}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\circ})_2$ ,  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{\circ}$ ,  $-\text{NR}^{\circ}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\circ}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{\circ}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\circ})_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\circ}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{\circ}$ ,  $-\text{NR}^{\circ}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\circ}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NR}^{\circ}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NR}^{\circ}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{\circ}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^{\circ}$ ,  $-\text{NR}^{\circ}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\circ})_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\circ})_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{\circ}$ ,  $-\text{NHCO}_2\text{R}^{\circ}$ ,  $-\text{NR}^{\circ}\text{CO}_2\text{R}^{\circ}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}^{\circ}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\circ})_2$ ,  $-\text{NR}^{\circ}\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$  і  $-\text{NR}^{\circ}\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{\circ}$ , де кожний  $\text{R}^{\circ}$  незалежно представлений незаміщеним  $\text{C}_{1-4}$  алкілом.

В іншому втіленні винаходу,  $\text{R}^{3a}$  у формулах Ia і Ib незалежно обирають із групи, яка складається з водню, галогену,  $-\text{OR}^f$ ,  $-\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{R}^h$ ,  $-\text{CN}$  і  $-\text{Y}$ , де  $\text{Y}$  представлений 5-6 членним арильним кільцем, 5-6-членним гетероарильним кільцем або 3-8-членним гетероциклоалкілним кільцем, обраним із групи, яка складається з: гомопіперидинілу, морфолінілу, тіоморфолінілу, піролідинілу, піперидинілу, азетидинілу, піранілу, тетрагідрофуранілу, піперазинілу, фенілу, піридили, піримідинілу, оксадіазолілу, оксазолілу та тіазолілу, за необхідності, заміщеного 1-3 замісниками, обраними із групи, яка складається з: галогену,  $-\text{OR}^f$ ,  $-\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{R}^h$ ,  $-\text{CN}$ , де кожний  $\text{R}^f$  і  $\text{R}^g$  незалежно обирають із: водню,  $\text{C}_{1-6}$  алкілу,  $\text{C}_{1-6}$  галоалкілу та  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкілу, і кожний  $\text{R}^h$  незалежно обирають із групи, яка складається з  $\text{C}_{1-6}$  алкілу,  $\text{C}_{1-6}$  галоалкілу та  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкілу, де аліфатичні частини  $\text{R}^f$ ,  $\text{R}^g$  і  $\text{R}^h$ , за необхідності, можуть бути заміщеними 1-3 замісниками, обраними із групи, яка складається з:  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^{\circ}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}^{\circ}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\circ})_2$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SR}^{\circ}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\circ}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\circ}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{\circ}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\circ})_2$ ,  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{\circ}$ ,  $-\text{NR}^{\circ}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\circ}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{\circ}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\circ})_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\circ}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{\circ}$ ,  $-\text{NR}^{\circ}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\circ}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NR}^{\circ}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NR}^{\circ}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{\circ}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^{\circ}$ ,  $-\text{NR}^{\circ}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\circ})_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\circ})_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{\circ}$ ,  $-\text{NHCO}_2\text{R}^{\circ}$ ,  $-\text{NR}^{\circ}\text{CO}_2\text{R}^{\circ}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}^{\circ}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\circ})_2$ ,  $-\text{NR}^{\circ}\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$  і  $-\text{NR}^{\circ}\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{\circ}$ , де кожний  $\text{R}^{\circ}$  незалежно обирають із незаміщеного  $\text{C}_{1-6}$  алкілу. У деяких прикладах цього втілення, га дорівнює 0 або 1;  $\text{R}^{2a}$  бажано є воднем і додатково в інших прикладах,  $\text{R}^{2c}$  переважно обирають із групи, яка складається з F, Cl, Br, CN,  $\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$  і  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ .

$\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}^{\circ}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\circ})_2$ ,  $-\text{NR}^{\circ}\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$  і  $-\text{NR}^{\circ}\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{\circ}$ , де  $\text{R}^{\circ}$  представлений незаміщеним  $\text{C}_{1-6}$  алкілом.

В іншому втіленні винаходу,  $\text{R}^{3a}$  групи у формулах Ia і Ib обирають із групи, яка складається з:  $-\text{Y}$  і  $-\text{X}^3\text{-Y}$ , де  $\text{Y}$  обирають із групи, яка складається з: гомопіперидинілу, морфолінілу, тіоморфолінілу, піролідинілу, піперидинілу, азетидинілу, піранілу, тетрагідрофуранілу, піперазинілу, фенілу, тієнілу, фуранілу, піридили, піримідинілу, піразинілу, піролілу, піридинілу, піразолілу, імідазолілу, тіазолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, ізотіазолілу, тіазолілу, тетразолілу та оксадіазолілу, який, за необхідності заміщений 1-3 замісниками, незалежно обраними із групи, яка складається з: галогену,  $-\text{OR}^f$ ,  $-\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{COR}^f$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^f$ ,  $-\text{CONR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{R}^h$  і  $-\text{CN}$ , де  $\text{R}^f$  і  $\text{R}^g$  незалежно обирають із групи, яка складається з: H,  $\text{C}_{1-8}$  алкілу,  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкілу та  $\text{C}_{1-8}$  галоалкілу, і кожний  $\text{R}^h$  незалежно обирають із групи, яка складається з  $\text{C}_{1-8}$  алкілу,  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкілу та  $\text{C}_{1-8}$  галоалкілу. У деяких втіленнях винаходу,  $\text{Y}$  обирають із групи, яка складається з: фенілу, піридили, оксазолілу, піримідинілу, оксадіазолілу та тіазолілу, кожний з яких, за необхідності, є заміщеним 1-3 замісниками, незалежно обраними із групи, яка складається з галогену,  $-\text{OR}^f$ ,  $-\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{COR}^f$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^f$ ,  $-\text{CONR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{R}^h$  і  $-\text{CN}$ , де кожний  $\text{R}^f$  і  $\text{R}^g$  незалежно обирають із групи, яка складається з: H,  $\text{C}_{1-8}$  алкілу,  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкілу та  $\text{C}_{1-8}$  галоалкілу, і кожний  $\text{R}^h$  незалежно обирають із групи, яка складається з  $\text{C}_{1-8}$  алкілу,  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкілу та  $\text{C}_{1-8}$  галоалкілу. У даному втіленні, у деяких аспектах винаходу,  $m$  є цілим числом від 0 до 2. В іншому аспекті  $m$  дорівнює 0 або 1.

У ще одному втіленні винаходу, замісник  $\text{R}^{3a}$  у формулах Ia і Ib обирають із групи, яка складається з: водню, галогену,  $\text{C}_{1-4}$  алкілу та  $\text{C}_{1-4}$  галоалкілу, де аліфатичні частини, за необхідності, є заміщеними 1-3 замісниками, обраними із групи, яка складається з:  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^{\circ}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}^{\circ}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\circ})_2$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SR}^{\circ}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\circ}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\circ}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{\circ}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\circ})_2$ ,  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{\circ}$ ,  $-\text{NR}^{\circ}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\circ}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{\circ}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\circ})_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\circ}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{\circ}$ ,  $-\text{NR}^{\circ}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\circ}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NR}^{\circ}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NR}^{\circ}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{\circ}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^{\circ}$ ,  $-\text{NR}^{\circ}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\circ})_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\circ})_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{\circ}$ ,  $-\text{NHCO}_2\text{R}^{\circ}$ ,  $-\text{NR}^{\circ}\text{CO}_2\text{R}^{\circ}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}^{\circ}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\circ})_2$ ,  $-\text{NR}^{\circ}\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$  і  $-\text{NR}^{\circ}\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{\circ}$ , де кожний  $\text{R}^{\circ}$  незалежно обирають із незаміщеного  $\text{C}_{1-6}$  алкілу. У деяких прикладах цього втілення, га дорівнює 0 або 1;  $\text{R}^{2a}$  бажано є воднем і додатково в інших прикладах,  $\text{R}^{2c}$  переважно обирають із групи, яка складається з F, Cl, Br, CN,  $\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$  і  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ .

У ще одному втіленні, замісник  $\text{R}^{3a}$  у формулі Ia і Ib є галогеном,  $\text{C}_{1-4}$  алкілом або  $\text{C}_{1-4}$  галоалкілом.

У ще одному втіленні, фрагмент  $\text{R}^{3a}$  у піразольному кільці у формулах Ia і Ib є воднем, галогеном, хлором, фтором, бромом, оксазолілом, піридилом, піримідинілом, оксадіазолілом, тіазолілом,  $\text{C}_{1-8}$  алкілом,  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкілом або  $\text{C}_{1-8}$  галоалкілом або ціано.

У деяких втіленнях винаходу, у сполуках, які мають формули Ia і Ib,  $\text{R}^{3a}$  незалежно обирають із групи, яка складається з: водню, галогену,  $-\text{OR}^f$ , -

$\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^f$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^f$ ,  $-\text{S}(\text{O})_3\text{R}^f$ ,  $-\text{S}(\text{O})_3\text{R}^h$ ,  $-\text{X}^3\text{C}(\text{O})_2\text{R}^f$ ,  $\text{X}^3\text{S}(\text{O})_3\text{R}^f$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{X}^3\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{R}^h$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{X}^3\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ ,  $\text{X}^3\text{N}_3$  і  $\text{Y}$ .  $\text{Y}$  є 5-6-членним арилом, 5-6-членним гетероциклічним кільцем або 3-8-членним гетероциклоалкілним кільцем, обраним із групи, яка складається з: гомопіперидинілу, морфолінілу, тіоморфолінілу, піролідінілу, піперидинілу, азетидинілу, піранілу, тетрагідрофуранілу, піперазинілу, фенілу, піридилу, оксазолілу, піримідинілу, оксадіазолілу, імідазолілу, піразолілу, триазолілу та тіазолілу, який, за необхідності заміщений 1-3 замісниками, обраними із групи, яка складається з: галогену,  $-\text{OR}^f$ ,  $-\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{R}^h$  і  $-\text{CN}$ . Кожний  $\text{R}^f$  і  $\text{R}^g$  незалежно обирають з поміж водню,  $\text{C}_{1-6}$  алкілу,  $\text{C}_{1-6}$  галоалкілу та  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкілу, і кожний  $\text{R}^h$  незалежно обирають із групи, яка складається з  $\text{C}_{1-6}$  алкілу,  $\text{C}_{1-6}$  галоалкілу та  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкілу, де аліфатичні частини  $\text{R}^f$ ,  $\text{R}^g$  і  $\text{R}^h$ , за необхідності, є заміщеними 1-3 замісниками, обраними із групи, яка складається з:  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^o$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}^o$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^o)_2$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SR}^o$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^o$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^o$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^o$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^o)_2$ ,  $-\text{NHS}(\text{O})\text{R}^o$ ,  $-\text{NR}^o\text{S}(\text{O})_2\text{R}^o$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^o$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^o)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^o$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^o$ ,  $-\text{NR}^o\text{C}(\text{O})\text{R}^o$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NR}^o\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NR}^o\text{C}(\text{O})\text{NHR}^o$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^o$ ,  $-\text{NR}^o\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^o)_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^o)_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^o$ ,  $-\text{NHCO}_2\text{R}^o$ ,  $-\text{NR}^o\text{CO}_2\text{R}^o$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}^o$ ,  $-\text{N}(\text{R}^o)_2$ ,  $-\text{NR}^o\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$  і  $-\text{NR}^o\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^o$ , де кожний  $\text{R}^o$  незалежно обирають із незаміщеного  $\text{C}_{1-6}$  алкілу.

У деяких втіленнях винаходу, у сполуках, які мають формули Ia і Ib,  $\text{R}^{3a}$  незалежно обирають із групи, яка складається з: водню, галогену,  $-\text{OR}^f$ ,  $-\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^f$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^f$ ,  $-\text{S}(\text{O})_3\text{R}^f$ ,  $-\text{S}(\text{O})_3\text{R}^h$ ,  $-\text{X}^3\text{C}(\text{O})_2\text{R}^f$ ,  $\text{X}^3\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ ,  $\text{X}^3\text{N}_3$  і  $\text{Y}$ , де  $\text{Y}$  представлений 5-6-членним арилом, 5-6-членним гетероциклічним кільцем або 3-8-членним гетероциклоалкілним кільцем, обраним із групи, яка складається з: гомопіперидинілу, морфолінілу, тіоморфолінілу, піролідінілу, піперидинілу, азетидинілу, піранілу, тетрагідрофуранілу, піперазинілу, фенілу, піридилу, оксазолілу, піримідинілу, оксадіазолілу та тіазолілу, за необхідності заміщеного 1-3 замісниками, обраними із групи, яка складається з: галогену,  $-\text{OR}^f$ ,  $-\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{R}^h$  і  $-\text{CN}$ , де аліфатичні частини  $\text{R}^f$ ,  $\text{R}^g$  і  $\text{R}^h$ , за необхідності, є заміщеними 1-3 замісниками, обраними із групи, яка складається з:  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^o$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}^o$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^o)_2$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SR}^o$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^o$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^o$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^o$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^o)_2$ ,  $-\text{NHS}(\text{O})\text{R}^o$ ,  $-\text{NR}^o\text{S}(\text{O})_2\text{R}^o$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^o$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^o)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^o$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^o$ ,  $-\text{NR}^o\text{C}(\text{O})\text{R}^o$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NR}^o\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NR}^o\text{C}(\text{O})\text{NHR}^o$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^o$ ,  $-\text{NR}^o\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^o)_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^o)_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^o$ ,  $-\text{NHCO}_2\text{R}^o$ ,  $-\text{NR}^o\text{CO}_2\text{R}^o$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}^o$ ,  $-\text{N}(\text{R}^o)_2$ ,  $-\text{NR}^o\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$  і  $-\text{NR}^o\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^o$ , де кожний  $\text{R}^o$  незалежно обирають із незаміщеного  $\text{C}_{1-6}$  алкілу,  $m$  може приймати значення від 0 до 2; або альтернативно від 0 до 1.

В іншому втіленні винаходу, у сполуках, які мають формули Ia або Ib, фрагмент  $\text{R}^{3a}$  піразольного кільця є воднем, галогеном, хлором, фтором, бромом, оксазолілом, піридилом, оксадіазолілом, тіазолілом,  $-\text{R}^h$  або ціано; і, за необхідності,  $\text{R}^1$ ,

якщо він присутній, обирається із групи, яка складається з  $-\text{CO}_2\text{H}$  або  $\text{C}_{1-4}$  алкілу, за необхідності, заміщеного  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^m$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^m$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$  і  $-\text{CO}_2\text{R}^m$ . У ще одному втіленні  $\text{R}^1$ , якщо він присутній, є воднем або  $\text{C}_{1-6}$  алкілом, де  $m$  дорівнює цілому числу від 0 до 2.

У ще одному втіленні винаходу, у сполуках які мають формули Ia і Ib, замісник  $\text{R}^{3a}$  обирають із групи, яка складається з водню, галогену,  $-\text{OR}^f$ ,  $\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{R}^h$ ,  $-\text{Y}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{X}^3\text{N}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^h$ ,  $\text{X}^3\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $\text{X}^3\text{Y}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_3\text{R}^f$ ,  $-\text{C}(\text{C}=\text{NOR}^f)\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{NO}_2$  і  $-\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ , де  $\text{Y}$  є незаміщеною групою до складу якої входить: феніл, піридил, піримідиніл, оксазоліл, тіазоліл, оксадіазоліл та морфолініл, і  $\text{R}^h$  представлений, за необхідності, заміщеною групою до складу якої входить:  $\text{C}_{1-8}$  алкіл,  $\text{C}_{1-8}$  галоалкіл та  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкіл, і  $\text{R}^f$  і  $\text{R}^g$  незалежно є, за необхідності, заміщеними групами до складу яких входять: водень,  $\text{C}_{1-8}$  алкіл,  $\text{C}_{1-8}$  галоалкіл та  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкіл. У деяких аспектах цього винаходу, замісник  $\text{R}^{3a}$  обирають із групи, яка складається з: водню, фтору, хлору, бром, йоду, аміно,  $-\text{CH}_3$ , оксазолілу, тіазолілу, піридилу, піримідинілу, морфолінілу, оксадіазолілу,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{C}=\text{NOH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$  і  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ .

У ще одному втіленні винаходу, у сполуках, які мають формули Ia або Ib,  $m$  дорівнює 0 або 1;  $\text{R}^{2a}$  є: воднем, галогеном або  $-\text{CN}$ ;  $\text{R}^{2c}$  обирають із групи, яка складається з  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$  і  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ;  $\text{R}^{2d}$  обирають із групи, яка складається з:  $-\text{SR}^o$ ,  $-\text{O}-\text{X}^2-\text{OR}^c$ ,  $-\text{X}^2-\text{OR}^c$ ,  $-\text{R}^e$  і  $-\text{OR}^e$ ; і замісник  $\text{R}^{3a}$  обирають із групи, яка складається з: галогену,  $\text{C}_{1-4}$  алкілу та  $\text{C}_{1-4}$  галоалкілу, де аліфатичні частини  $\text{R}^{3a}$ , за необхідності, є заміщеними 1-3 замісниками, обраними із групи, яка складається з:  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^o$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}^o$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^o)_2$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SR}^o$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^o$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^o$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^o$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^o)_2$ ,  $-\text{NHS}(\text{O})\text{R}^o$ ,  $-\text{NR}^o\text{S}(\text{O})_2\text{R}^o$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^o$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^o)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^o$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^o$ ,  $-\text{NR}^o\text{C}(\text{O})\text{R}^o$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NR}^o\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NR}^o\text{C}(\text{O})\text{NHR}^o$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^o$ ,  $-\text{NR}^o\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^o)_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^o)_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^o$ ,  $-\text{NHCO}_2\text{R}^o$ ,  $-\text{NR}^o\text{CO}_2\text{R}^o$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}^o$ ,  $-\text{N}(\text{R}^o)_2$ ,  $-\text{NR}^o\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$  і  $-\text{NR}^o\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^o$ , де кожний  $\text{R}^o$  незалежно обирають із незаміщеного  $\text{C}_{1-6}$  алкілу.

В одному кращому втіленні, у сполуках запропонованих винаходом, які мають формулу Ib, якщо  $\text{R}^{2a}$  є воднем,  $\text{R}^{2c}$  є хлором,  $\text{R}^{2d}$  є метокси,  $m$  дорівнює 0, а дорівнює  $\text{N}$ ,  $s$  дорівнює  $\text{N}$ , і  $b$  і  $d$  представлені  $\text{CH}$ , то  $\text{R}^{3a}$  є відмінним від водню, метилу, незаміщеного 2-піридилу, незаміщеного 2-піримідинілу або незаміщеного 2-оксазолілу.

У ще одному конкретному втіленні, даний винахід пропонує сполуки, які мають формули Ia і Ib, де  $m$  дорівнює цілому числу від 0 до 4.  $\text{R}^1$  є замісником, незалежно обраним із групи, яка складається з:  $\text{C}_{1-8}$  алкілу,  $\text{C}_{1-8}$  галоалкілу,  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкілу,  $-\text{CO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{X}^1\text{CO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{X}^1\text{SO}_2\text{R}$  і  $-\text{X}^1\text{OR}^a$ ,  $-\text{COR}^a$ ,  $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{X}^1\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{X}^1\text{NR}^a\text{COR}^b$ ,  $-\text{X}^1\text{CONR}^a\text{R}^b$ ,  $\text{X}^1\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$  і  $\text{X}^1\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$  де  $\text{X}^1$  є  $\text{C}_{1-4}$  алкіленом, і кожний з  $\text{R}^a$  і  $\text{R}^b$  замісник незалежно обирають із групи, яка складається з: водню,  $\text{C}_{1-8}$  алкілу,  $\text{C}_{1-8}$  галоалкілу та  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкілу, і де аліфатичні частини кожного згаданого  $\text{R}^1$  замісника, за необхід-

ності, є заміщеними 1-3 замісниками, обраними із групи, яка складається з: -OH, -OR<sup>m</sup>, -OC(O)NHR<sup>m</sup>, -OC(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -SH, -SR<sup>m</sup>, -S(O)R<sup>m</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>m</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sup>m</sup>, -C(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>m</sup>, -NHC(O)R<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>C(O)R<sup>m</sup>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>m</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>m</sup>C(O)NHR<sup>m</sup>, -NHC(O)NHR<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>C(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>m</sup>, -N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>m</sup>S(O)NH<sub>2</sub> і -NR<sup>m</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>m</sup>, де кожний R<sup>m</sup> незалежно є незаміщеним C<sub>1-6</sub> алкілом. Кожний з R<sup>2a</sup>, R<sup>2c</sup> і R<sup>2d</sup> незалежно обирають із групи, яка складається з водню, галогену, ціано, гетероарили, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -C(O)R<sup>c</sup>, -S(O)R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -R<sup>c</sup>, -C(NOR<sup>c</sup>)R<sup>d</sup>, -C(NR<sup>c</sup>V)=NV, -N(V)C(R<sup>c</sup>)=NV, -X<sup>2</sup>C(NOR<sup>c</sup>)R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>C(NR<sup>c</sup>V)=NV, -X<sup>2</sup>N(V)C(R<sup>c</sup>)=NV, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>SR<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>CN, -X<sup>2</sup>NO<sub>2</sub>, -X<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>d</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>2</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>2</sup>NH-C(NR<sup>c</sup>)=NH, -X<sup>2</sup>NH-C(NR<sup>c</sup>)=NH, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>N<sub>3</sub>, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>OR<sup>c</sup>, -O-X<sup>2</sup>OR<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -O-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> і -NR<sup>d</sup>-X<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>. Коли кожний з R<sup>2a</sup>, R<sup>2e</sup> і R<sup>2d</sup>, X<sup>2</sup> є C<sub>1-4</sub> алкіленом, кожний R<sup>c</sup> і R<sup>d</sup> незалежно обирають з поміж: водню, C<sub>1-8</sub> алкілу, C<sub>1-8</sub> галоалкілу та C<sub>3-6</sub> циклоалкілу. За необхідності, коли R<sup>c</sup> і R<sup>d</sup> приєднуються до одного та того ж самого атома азоту, разом з атомом азоту вони можуть утворювати 5-6-членне кільце, яке містить від 0 до 2 додаткові гетероатоми усередині кільця. R<sup>e</sup> незалежно обирають із групи, яка складається з C<sub>1-8</sub> алкілу, C<sub>1-8</sub> галоалкілу, C<sub>3-6</sub> циклоалкілу, C<sub>2-8</sub> алкенілу, C<sub>2-8</sub> алкінілу, арилу та гетероарили, і кожний з R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> і R<sup>e</sup>, за необхідності, є заміщеними 1-3 замісниками, обраними із групи, яка складається з: -OH, -OR<sup>n</sup>, -OC(O)NHR<sup>n</sup>, -OC(O)N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -SH, -SR<sup>n</sup>, -S(O)R<sup>n</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>n</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sup>n</sup>, -C(O)N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>n</sup>, -NHC(O)R<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>C(O)R<sup>n</sup>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>n</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>n</sup>C(O)NHR<sup>n</sup>, -NHC(O)NHR<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>C(O)N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(O)N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>n</sup>, -N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>n</sup>S(O)NH<sub>2</sub> і -NR<sup>n</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>n</sup>, де кожний R<sup>n</sup> є незаміщеним C<sub>1-6</sub> алкілом; і де V незалежно обирають із групи, яка складається з: -R<sup>c</sup>, -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>e</sup> і -NO<sub>2</sub>. Кожну з кільцевих вершин a, b, c і d у формулах Ia і Ib незалежно обирають із N і C(R<sup>3a</sup>), і 1-2 із вказаних кільцевих вершин представлені N. R<sup>3a</sup> у формулах Ia і Ib незалежно обирають із групи, яка складається з: водню, галогену, -OR<sup>f</sup>, -NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, -R<sup>h</sup>, -SR<sup>f</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -S(O)R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup> і -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, і де кожний X<sup>3</sup> незалежно обирають із групи, яка складається з C<sub>1-4</sub> алкілену, C<sub>2-4</sub> алкенілену та C<sub>2-4</sub> алкілену; кожний з R<sup>f</sup> і R<sup>g</sup> незалежно обирають із: водню, C<sub>1-8</sub> алкілу, C<sub>1-8</sub> галоалкілу, C<sub>3-6</sub> циклоалкілу, C<sub>2-8</sub> алкенілу, C<sub>2-8</sub> алкінілу, арилу, гетероарили, арил-C<sub>1-4</sub> алкілу та арилокси-C<sub>1-4</sub> алкілу, або коли замісники приєднуються до того ж самого атома азоту, вони можуть утворювати 5-6-членне кільце, яке містить від 0 до 2 додаткові гетероатоми усередині кільця; і кожний

$R^h$  незалежно обирають із групи, яка складається з:  $C_{1-8}$  алкілу,  $C_{1-8}$  галоалкілу,  $C_{3-6}$  циклоалкілу,  $C_{2-8}$  алкенілу,  $C_{2-8}$  алкінілу, арилу, гетероарилу, арил- $C_{1-4}$  алкілу та арилокси- $C_{1-4}$  алкілу, де аліфатичні частини  $X^3$ ,  $R^f$ ,  $R^g$  і  $R^h$ , за необхідності, додатково заміщаються 1-3 замісниками, обраними із групи, яка складається з:  $-OH$ ,  $-OR^o$ ,  $-OC(O)NHR^o$ ,  $-OC(O)N(R^o)_2$ ,  $-SH$ ,  $-SR^o$ ,  $-S(O)R^o$ ,  $-S(O)_2R^o$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-S(O)_2NHR^o$ ,  $-S(O)_2N(R^o)_2$ ,  $-NHS(O)_2R^o$ ,  $-NR^oS(O)_2R^o$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHR^o$ ,  $-C(O)N(R^o)_2$ ,  $-C(O)R^o$ ,  $-NHC(O)R^o$ ,  $-NR^oC(O)R^o$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NR^oC(O)NH_2$ ,  $-NR^oC(O)NHR^o$ ,  $-NHC(O)NHR^o$ ,  $-NR^oC(O)N(R^o)_2$ ,  $-NHC(O)N(R^o)_2$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^o$ ,  $-NHCO_2R^o$ ,  $-NR^oCO_2R^o$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^o$ ,  $-N(R^o)_2$ ,  $-NR^oS(O)_2NH_2$  і  $-NR^oS(O)_2NHR^o$ , де  $R^o$  представлений 1-6 алкілом.

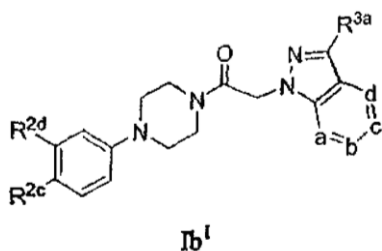
У ще одному конкретному втіленні, у сполуках, які мають формулу Ia і Ib, R<sup>1</sup> незалежно обирають із групи, яка складається з: C<sub>1-8</sub> алкілу, C<sub>1-8</sub> галоалкілу, C<sub>3-6</sub> циклоалкілу, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>OR<sup>a</sup>, -COR<sup>a</sup>, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -X<sup>1</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -X<sup>1</sup>NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>, -X<sup>1</sup>CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, X<sup>1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> і X<sup>1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, де X<sup>1</sup> є C<sub>1-4</sub> алкіленом, і кожний з R<sup>a</sup> і R<sup>b</sup> замісників незалежно обирають із групи, яка складається з: водню, C<sub>1-8</sub> алкілу, C<sub>1-8</sub> галоалкілу та C<sub>3-6</sub> циклоалкілу. Аліфатичні частини кожного згаданого R<sup>1</sup> замісника, за необхідності, є заміщеними 1-3 замісниками, обраними із групи, яка складається з: -OH, -OR<sup>m</sup>, -OC(O)NHR<sup>m</sup>, -OC(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -SH, -SR<sup>m</sup>, -S(O)R<sup>m</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>m</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sup>m</sup>, -C(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>m</sup>, -NHC(O)R<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>C(O)R<sup>m</sup>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>m</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>m</sup>C(O)NHR<sup>m</sup>, -NHC(O)NHR<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>C(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>m</sup>, -N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>m</sup>S(O)<sub>2</sub>(O)NH<sub>2</sub> і -NR<sup>m</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>m</sup>, де кожний R<sup>m</sup> незалежно представлений незаміщеним C<sub>1-6</sub> алкілом. Кожний з R<sup>2a</sup>, R<sup>2c</sup> і R<sup>2d</sup> незалежно обирають із групи, яка складається з водню, галогену, ціану, гетероарилу, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -C(O)R<sup>c</sup>, -S(O)R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -R<sup>c</sup>, -C(NOR<sup>c</sup>)R<sup>d</sup>, -C(NR<sup>c</sup>V)=NV, -N(V)C(R<sup>c</sup>)=NV, -X<sup>2</sup>C(NOR<sup>c</sup>)R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>C(NR<sup>c</sup>V)=NV, -X<sup>2</sup>N(V)C(R<sup>c</sup>)=NV, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>SR<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>CN, -X<sup>2</sup>NO<sub>2</sub>, -X<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>2</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>NH-C(NHR<sup>e</sup>)=NH, -X<sup>2</sup>S(O)R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>N<sub>3</sub>, OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, R<sup>e</sup>, -NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>OR<sup>c</sup>, -O-X<sup>2</sup>OR<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -O-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> і -NR<sup>d</sup>-X<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, де кожний з R<sup>2a</sup>, R<sup>2e</sup> і R<sup>2d</sup>, X<sup>2</sup> є C<sub>1-4</sub> алкіленом, кожний R<sup>c</sup> і R<sup>d</sup> незалежно обирають з поміж: водню, C<sub>1-8</sub> алкілу, C<sub>1-8</sub> галоалкілу та C<sub>3-6</sub> циклоалкілу, або, за необхідності, коли R<sup>c</sup> і R<sup>d</sup> приєднуються до одного та того ж самого атома азоту, вони можуть утворювати 5-6-членне кільце, яке містить 0-2 додаткові гетероатоми усередині кільця; і кожний R<sup>e</sup> незалежно обирають із групи, яка складається з C<sub>1-8</sub> алкілу, C<sub>1-8</sub> галоалкілу, C<sub>3-6</sub> циклоалкілу, C<sub>2-8</sub> алкенілу, C<sub>2-8</sub> алкінілу, арилу та гетероарилу, і кожний з R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> і R<sup>e</sup>, за необхідності, може бути заміщеним 1-3 замісниками, обраними із групи, яка складається з: -OH, -OR<sup>n</sup>, -OC(O)NHR<sup>n</sup>, -OC(O)N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -SH, -SR<sup>n</sup>, -S(O)R<sup>n</sup>,

$S(O)_2R^n$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-S(O)_2NHR^n$ ,  $-S(O)_2N(R^n)_2$ ,  $-NHS(O)_2R^n$ ,  $-NR^nS(O)_2R^n$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHR^n$ ,  $-C(O)N(R^n)_2$ ,  $-C(O)R^n$ ,  $-NHC(O)R^n$ ,  $-NR^nC(O)R^n$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NR^nC(O)NH_2$ ,  $-NR^nC(O)NHR^n$ ,  $-NHC(O)NHR^n$ ,  $-NR^nC(O)N(R^n)_2$ ,  $-NHC(O)N(R^n)_2$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^n$ ,  $-NHCO_2R^n$ ,  $-NR^nCO_2R^n$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^n$ ,  $-N(R^n)_2$ ,  $-NR^nS(O)NH_2$  і  $-NR^nS(O)_2NHR^n$ . Кожний  $R^n$  незалежно представлений незаміщеним  $C_{1-6}$  алкілом; і де  $V$  незалежно обирають із групи, яка складається з:  $-R^c$ ,  $-CN$ ,  $-CO_2R^e$  і  $-NO_2$ . Кожну з кільцевих вершин  $a$ ,  $b$ ,  $c$  і  $d$  у формулах Ia і Ib незалежно обирають з поміж  $N$  і  $C(R^{3a})$ , і 1-2 зі згаданих кільцевих вершин представлені  $N$ .  $R^{3a}$  у формулах Ia і Ib незалежно обирають із групи, яка складається з: водню, галогену,  $-OR^f$ ,  $-OC(O)R^f$ ,  $-NR^fR^g$ ,  $-SR^f$ ,  $-R^h$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-CONR^fR^g$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-OC(O)NR^fR^g$ ,  $-NR^gC(O)R^f$ ,  $-NR^gC(O)_2R^h$ ,  $-NR^fC(O)NR^fR^g$ ,  $-NH-C(NH_2)=NH$ ,  $-NR^hC(NH_2)=NH$ ,  $-NH-C(NH_2)=NR^h$ ,  $-NH-C(NHR^h)=NH$ ,  $-S(O)R^h$ ,  $-S(O)_2R^h$ ,  $-NR^fS(O)_2R^h$ ,  $-S(O)_2NR^fR^g$ ,  $-NR^fS(O)_2R^h$ ,  $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$ ,  $-N_3$ ,  $-X^3OR^f$ ,  $-X^3OC(O)R^f$ ,  $-X^3NR^fR^g$ ,  $-X^3SR^f$ ,  $-X^3CN$ ,  $-X^3NO_2$ ,  $-X^3CO_2R^f$ ,  $-X^3CONR^fR^g$ ,  $-X^3C(O)R^f$ ,  $-X^3OC(O)NR^fR^g$ ,  $-X^3NR^gC(O)R^f$ ,  $-X^3NR^gC(O)_2R^h$ ,  $-X^3NR^fC(O)NR^fR^g$ ,  $-X^3NH-C(NH_2)=NH$ ,  $-X^3NR^hC(NH_2)=NH$ ,  $-X^3NH-C(NH_2)=NR^h$ ,  $-X^3NH-C(NHR^h)=NH$ ,  $-X^3S(O)R^h$ ,  $-X^3S(O)_2R^h$ ,  $-X^3NR^fS(O)_2R^h$ ,  $-X^3S(O)_2NR^fR^g$ ,  $-Y$ ,  $-X^3Y$  і  $-X^3N_3$ .  $Y$  є 5-10-членним арилом, гетероарилом або гетероциклоалкілом, який, за необхідності, може бути заміщений 1-3 замісниками, обраними із групи, яка складається з: галогену,  $-OR^f$ ,  $-NR^fR^g$ ,  $-R^h$ ,  $-SR^f$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-CONR^fR^g$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-OC(O)NR^fR^g$ ,  $-NR^gC(O)R^f$ ,  $-NR^gC(O)_2R^h$ ,  $-S(O)R^h$ ,  $-S(O)_2R^h$ ,  $-NR^fS(O)_2R^h$ ,  $-S(O)_2NR^fR^g$ ,  $-X^3OR^f$ ,  $-X^3NR^fR^g$ ,  $-X^3NR^fS(O)_2R^h$  і  $-X^3S(O)_2NR^fR^g$ , і де кожний  $X^3$  незалежно обирають із групи, яка складається з  $C_{1-4}$  алкілену,  $C_{2-4}$  алкенілену та  $C_{2-4}$  алкілену; кожний з  $R^f$  і  $R^g$  незалежно обирають із: водню,  $C_{1-8}$  алкілу,  $C_{1-8}$  галоалкілу,  $C_{3-6}$  циклоалкілу,  $C_{2-8}$  алкенілу,  $C_{2-8}$  алкінілу, арилу, гетероарилу, арил- $C_{1-4}$  алкілу та арилокси- $C_{1-4}$  алкілу, або коли замісники приєднуються до одного та того ж самого атома азоту, вони можуть утворювати 5-6-членне кільце, яке містить від 0 до 2 додаткові гетероатоми усередині кільця; і кожний  $R^h$  незалежно обирають із групи, яка складається з:  $C_{1-8}$  алкілу,  $C_{1-8}$  галоалкілу,  $C_{3-6}$  циклоалкілу,  $C_{2-8}$  алкенілу,  $C_{2-8}$  алкінілу, арилу, гетероарилу, арил- $C_{1-4}$  алкілу та арилокси- $C_{1-4}$  алкілу, де аліфатичні частини  $X^3$ ,  $R^f$ ,  $R^g$  і  $R^h$ , за необхідності, додатково заміщають 1-3 замісниками, обраними із групи, яка складається з:  $-OH$ ,  $-OR^o$ ,  $-OC(O)NHR^o$ ,  $-OC(O)N(R^o)_2$ ,  $-SH$ ,  $-SR^o$ ,  $-S(O)R^o$ ,  $-S(O)_2R^o$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-S(O)_2NHR^o$ ,  $-S(O)_2N(R^o)_2$ ,  $-NHS(O)_2R^o$ ,  $-NR^oS(O)_2R^o$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHR^o$ ,  $-C(O)N(R^o)_2$ ,  $-C(O)R^o$ ,  $-NHC(O)R^o$ ,  $-NR^oC(O)R^o$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NR^oC(O)NH_2$ ,  $-NR^oC(O)NHR^o$ ,  $-NHC(O)NHR^o$ ,  $-NR^oC(O)N(R^o)_2$ ,  $-NHC(O)N(R^o)_2$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^o$ ,  $-NHCO_2R^o$ ,  $-NR^oCO_2R^o$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^o$ ,  $-N(R^o)_2$ ,  $-NR^oS(O)NH_2$  і  $-NR^oS(O)_2NHR^o$ , де  $R^o$  представлений 1-6 алкілом.

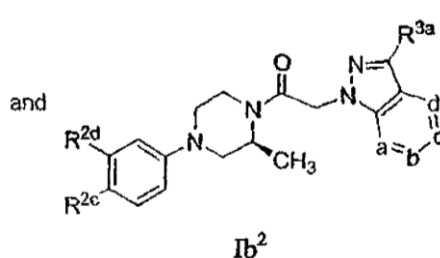
В іншому конкретному втіленні винаходу, у сполуках, які мають формули Ia або Ib, кожний  $R^1$  незалежно обирають групи, яка складається з:  $C_{1-8}$  алкілу,  $C_{1-8}$  галоалкілу,  $C_{3-6}$  циклоалкілу,  $-CO_2R^a$ ,  $-X^1CO_2R^a$ ,  $-X^1SO_2R^a$ ,  $-X^1OR^a$ , де аліфатичні частини

кожного згаданого  $R^1$  замісника, за необхідності, є заміщеними 1-3 замісниками, обраними з групи, яка складається з:  $-OH$ ,  $-OR^m$ ,  $-OC(O)NHR^m$ ,  $-OC(O)N(R^m)_2$ ,  $-SH$ ,  $-SR^m$ ,  $-S(O)R^m$ ,  $-S(O)_2R^m$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-S(O)_2NHR^m$ ,  $-S(O)_2N(R^m)_2$ ,  $-NHS(O)_2R^m$ ,  $-NR^mS(O)_2R^m$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHR^m$ ,  $-C(O)N(R^m)_2$ ,  $-C(O)R^m$ ,  $-NHC(O)R^m$ ,  $-NR^mC(O)R^m$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NR^mC(O)NH_2$ ,  $-NR^mC(O)NHR^m$ ,  $-NHC(O)NHR^m$ ,  $-NR^mC(O)N(R^m)_2$ ,  $-NHC(O)N(R^m)_2$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^m$ ,  $-NHCO_2R^m$ ,  $-NR^mCO_2R^m$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^m$ ,  $-N(R^m)_2$ ,  $-NR^mS(O)NH_2$  і  $-NR^mS(O)_2NHR^m$ , де кожний  $R^m$  незалежно представлений незаміщеним  $C_{1-6}$  алкілом. Замісник  $R^{2a}$  обирають із групи, яка складається з водню, галогену, ціано, гетероарилу,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-CONR^cR^d$ ,  $-C(O)R^c$ ,  $-S(O)R^e$ ,  $-S(O)_2R^e$ ,  $-R^e$ ,  $-C(NOR^c)R^d$ ,  $-C(NR^cV)=NV$ ,  $-N(V)C(R^c)=NV$ ,  $-X^2C(NOR^c)R^d$ ,  $-X^2C(NR^cV)=NV$ ,  $-X^2N(V)C(R^c)=NV$ ,  $-X^2NR^cR^d$ ,  $-X^2SR^c$ ,  $-X^2CN$ ,  $-X^2NO_2$ ,  $-X^2CO_2R^c$ ,  $-X^2CONR^cR^d$ ,  $-X^2C(O)R^c$ ,  $-X^2OC(O)NR^cR^d$ ,  $-X^2NR^dC(O)R^c$ ,  $-X^2NR^dC(O)_2R^e$ ,  $-X^2NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $-X^2NH-C(NH_2)=NH$ ,  $-X^2NR^cC(NH_2)=NH$ ,  $-X^2NH-C(NH_2)=NR^e$ ,  $-X^2NH-C(NHR^e)=NH$ ,  $-X^2S(O)R^e$ ,  $-X^2S(O)_2R^e$ ,  $-X^2NR^cS(O)_2R^e$ ,  $-X^2S(O)_2NR^cR^d$  і  $-X^2N_3$ . Кожний із замісників  $R^{2c}$  і  $R^{2d}$  незалежно обирають із групи, яка складається з галогену,  $-OR^c$ ,  $-SR^c$ ,  $-R^e$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-C(O)R^c$ ,  $-NR^dC(O)R^c$ ,  $-NR^dC(O)_2R^e$ ,  $-S(O)_2R^e$ ,  $-S(O)_2NR^cR^d$ ,  $-X^2OR^c$ ,  $-O-X^2OR^c$ ,  $-X^2NR^cR^d$ ,  $-O-X^2NR^cR^d$  і  $-NR^d-X^2CO_2R^c$ . Кожний замісник  $R^{3a}$  незалежно обирають із групи, яка складається з: водню, галогену,  $-OR^f$ ,  $-OC(O)R^f$ ,  $-NR^fR^g$ ,  $-SR^f$ ,  $-R^h$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-CONR^fR^g$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-OC(O)NR^fR^g$ ,  $-NR^gC(O)R^f$ ,  $-NR^gC(O)_2R^h$ ,  $-NR^fC(O)NR^fR^g$ ,  $-S(O)R^h$ ,  $-S(O)_2R^h$ ,  $-NR^fS(O)_2R^h$ ,  $-S(O)_2NR^fR^g$ ,  $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$ ,  $-X^3OR^f$ ,  $-X^3NR^fR^g$ ,  $-X^3NR^fS(O)_2R^h$  і  $-X^3S(O)_2NR^fR^g$ , і де кожний  $X^3$  незалежно обирають із  $C_{1-4}$  алкілену та кожний  $R^f$  і  $R^g$  незалежно обирають з поміж водню,  $C_{1-8}$  алкілу,  $C_{1-8}$  галоалкілу та  $C_{3-6}$  циклоалкілу; і кожний  $R^h$  незалежно обирають із групи, яка складається з:  $C_{1-8}$  алкілу,  $C_{1-8}$  галоалкілу та  $C_{3-6}$  циклоалкілу, де аліфатичні частини  $X^3$ ,  $R^f$ ,  $R^g$  і  $R^h$ , за необхідності, додатково заміщають 1-3 замісниками, обраними із групи, яка складається з:  $-OH$ ,  $-OR^o$ ,  $-OC(O)NHR^o$ ,  $-OC(O)N(R^o)_2$ ,  $-SH$ ,  $-SR^o$ ,  $-S(O)R^o$ ,  $-S(O)_2R^o$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-S(O)_2NHR^o$ ,  $-S(O)_2N(R^o)_2$ ,  $-NHS(O)_2R^o$ ,  $-NR^oS(O)_2R^o$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHR^o$ ,  $-C(O)N(R^o)_2$ ,  $-C(O)R^o$ ,  $-NHC(O)R^o$ ,  $-NR^oC(O)R^o$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NR^oC(O)NH_2$ ,  $-NR^oC(O)NHR^o$ ,  $-NHC(O)NHR^o$ ,  $-NR^oC(O)N(R^o)_2$ ,  $-NHC(O)N(R^o)_2$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^o$ ,  $-NHCO_2R^o$ ,  $-NR^oCO_2R^o$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^o$ ,  $-N(R^o)_2$ ,  $-NR^oS(O)NH_2$  і  $-NR^oS(O)_2NHR^o$ , де  $R^o$  представлений 1-6 алкілом.

В іншому втіленні винаходу, сполуки за винаходом, які мають формулу Ib представлені формулами Ib<sup>1</sup> і Ib<sup>2</sup>:

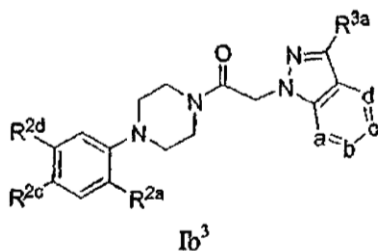


або їх N-оксиди; де  $R^{2c}$  є галогеном, ціано або нітро;  $R^{2d}$  обирають із  $-SR^c$ ,  $-O-X^2-OR^c$ ,  $-X^2-OR^c$ ,  $-R^e$ ,  $-OR^c$  та  $-NR^dC(O)R^o$ ; кожну вершину кільця a, b, c і d незалежно обирають з поміж N і  $C(R^{3a})$ , і 1-2 із вказаних вершин представлені N; і кожний  $R^{3a}$  незалежно обирають із групи, яка складається з: водню, галогену,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу,  $C_{3-6}$  циклоалкілу,  $C_{3-6}$  гетероциклоалкілу,  $-S(O)_2R^h$ , аміно, фенілу, піридилу, піримідилу, оксазолілу, оксадіазолілу, ізоксазолілу та тіазолілу. В одному втіленні, вершина кільця a представлена N. В іншому втіленні, вершина кільця b представлена N. В іншому втіленні, вершина кільця c представлена N. В іншому втіленні, вершина кільця d представлена N. У ще одному втіленні, кожна вершина кільця a і c представлені N; b представлена воднем; і d представлена  $C(R^{3a})$ , де  $R^{3a}$  при вершині кільця d є відмінним від водню. В іншому втіленні, вершина кільця a представлена N; b представлена  $C(R^{3a})$ ,

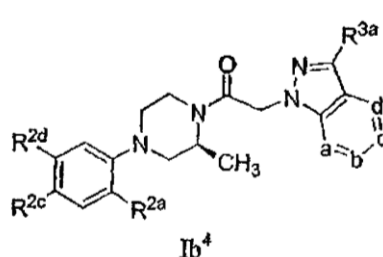


де  $R^{3a}$  при вершині кільця b є відмінним від водню; і кожна з c і d представлена воднем. В іншому втіленні, вершина кільця a представлена N; кожна з b і c представлена воднем; і d представлена  $C(R^{3a})$ , де  $R^{3a}$  при вершині кільця d є відмінним від водню. В іншому втіленні, вершина кільця a представлена  $C(R^{3a})$ , де  $R^{3a}$  при вершині кільця a є відмінним від водню; b представлена N; кожна c і d представлені воднем. В іншому втіленні, вершина кільця a представлена N; кожна з b і d представлена воднем; і c представлена  $C(R^{3a})$ ; де  $R^{3a}$  при вершині кільця c є відмінним від водню. В іншому втіленні, кожна вершина кільця a і c представлені N; b представлена воднем; і d представлена  $C(R^{3a})$ , де  $R^{3a}$  при вершині кільця d є відмінним від водню.

У ще одному втіленні винаходу, сполуки запропоновані винаходом, які мають формулу Ib<sup>3</sup> та Ib<sup>4</sup>:

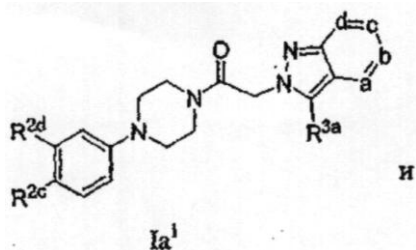


або їхніми N-оксидами; де  $R^{2c}$  незалежно є галогеном, ціано або нітро;  $R^{2d}$  обирають з поміж:  $-SR^c$ ,  $-O-X^2-OR^c$ ,  $-X^2-OR^c$ ,  $-R^e$ ,  $-OR^c$ ,  $-NR^dR^e$ ,  $-NR^dS(O)_2R^e$  та  $-NR^dC(O)R^c$ ;  $R^{2a}$  обирають із групи, яка складається з F, Cl, Br, I,  $-CO_2Me$ ,  $-CONH_2$ , CN, оксазолілу,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2NHMe$ ,  $-CH_2NMe_2$  та  $-CH=N-OH$ ; кожну з вершин кільця a, b, c і d незалежно обирають з поміж N та  $C(R^{3a})$ , і 1-2 із вказаних вершин кільця представлена N; і кожний  $R^{3a}$  незалежно обирають із групи, яка складається з: водню, галогену,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу,  $C_{3-6}$  циклоалкілу,  $C_{3-6}$  гетероциклоалкілу,  $-S(O)_2R^h$ , аміно, фенілу, піридилу, піримідинілу, оксазолілу, оксадіазолілу, ізоксазолілу та тіазолілу. В одному втіленні вершина кільця a представлена N. В іншому втіленні вершина кільця b представлена N. В іншому втіленні вершина кільця c представлена N. В іншому втіленні вершина кільця d представлена N. В іншому втіленні, кожна з вершин кільця a і c представлені N; b представлена воднем, і d представлена  $C(R^{3a})$ , де  $R^{3a}$  при вершині кільця d є від-

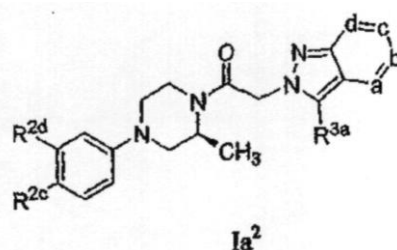


мінним від водню. В іншому втіленні, вершина кільця a представлена N; b представлена  $C(R^{3a})$ , де  $R^{3a}$  при вершині кільця b є відмінним від водню; і кожна з c і d представлені воднем. В іншому втіленні, вершина кільця a представлена N; кожна з b і c представлені воднем, і d представлена  $C(R^{3a})$ , де  $R^{3a}$  при вершині кільця d є відмінним від водню. В іншому втіленні, вершина кільця a представлена  $C(R^{3a})$ , де  $R^{3a}$  при вершині кільця a є відмінним від водню; b представлена N; кожна з c і d представлені воднем. В іншому втіленні, вершина кільця a представлена N; кожна з b і d представлені воднем; і c представлена  $C(R^{3a})$ ; де  $R^{3a}$  при вершині кільця c є відмінним від водню. В іншому втіленні, кожна з вершин кільця a і c представлені N; b представлена воднем; і d представлена  $C(R^{3a})$ , де  $R^{3a}$  при вершині кільця d є відмінним від водню.

У ще одному втіленні, сполуки запропоновані винаходом, які мають формулу Ia, представлені формулами Ia<sup>1</sup> або Ia<sup>2</sup>:

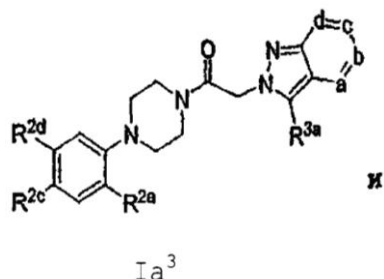


або їхніми N-оксидами; де  $R^{2c}$  є галогеном, ціано або нітро; символ  $R^{2d}$  обирають з поміж:  $-SR^c$ ,  $-O-X^2-OR^c$ ,  $-X^2-OR^c$ ,  $-R^e$ ,  $-OR^c$  та  $-NR^dC(O)R^c$ ; кожну з вершин кільця a, b, c і d незалежно обирають з поміж N та  $C(R^{3a})$ , і 1-2 із вказаних вершин кільця представлена N; і кожний  $R^{3a}$  незалежно обирають із групи, яка складається з водню, галогену,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу,  $C_{3-6}$  циклоалкілу,  $C_{3-6}$  гетероциклоалкілу,  $-S(O)_2R^h$ , аміно, фенілу, піридилу, піримідинілу, оксазолілу, оксадіазолілу, ізоксазолілу та тiazолілу. В одному втіленні, вершина кільця d представлена N. В іншому втіленні, вершина кільця b представлена N. В іншому втіленні, вершина кільця c представлена N. В іншому втіленні, вершина кільця d представлена N. В іншому втіленні, вершина кільця a представлена N; кожна з b і d представлені воднем; і c представлена  $C(R^{3a})$ , де  $R^{3a}$  є відмінним від водню. В іншому втіленні, вершина кільця a представлена  $C(R^{3a})$ , де  $R^{3a}$  при вершині кільця a є відмінним від водню.

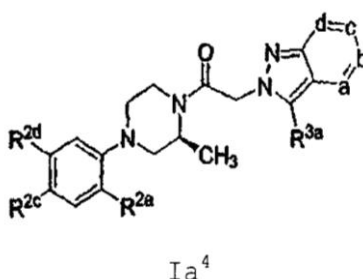


вершині кільця a є відмінним від водню; b представлена N; кожна з c і d представлені воднем. В іншому втіленні, вершина кільця a представлена N; кожна з b і c представлені воднем; і d представлена  $C(R^{3a})$ , де  $R^{3a}$  при вершині кільця d є відмінним від водню. В іншому втіленні, вершина кільця a представлена  $C(R^{3a})$ , де  $R^{3a}$  при вершині кільця a є відмінним від водню; кожна з b і c представлені воднем, і d представлена N. В іншому втіленні, вершина кільця a представлена  $C(R^{3a})$ , де  $R^{3a}$  при вершині кільця a є відмінним від водню; кожна з b і d представлені N; і c представлена воднем. В іншому втіленні, кожна з вершин кільця a і b представлені воднем; c представлена  $C(R^{3a})$ , де  $R^{3a}$  при вершині кільця c є відмінним від водню; і вершина d представлена N.

У ще одному втіленні, сполуки запропоновані винаходом, які мають формулу Ia, представлені формулами Ia<sup>3</sup> та Ia<sup>4</sup>:



або їхніми N-оксидами; де  $R^c$  є галогеном, ціано або нітро; R обирають з поміж:  $-SR^c$ ,  $-O-X^2-OR^c$ ,  $-X^2-OR^c$ ,  $-R^e$ ,  $-OR^c$  та  $-NR^dC(O)R^c$ ;  $R^{2a}$  обирають із групи, яка складається з F, Cl, Br, I,  $-CO_2Me$ ,  $-CONH_2$ , CN, оксазолілу,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2NHMe$  та  $-CH_2NMe_2$ ; кожну з вершин кільця a, b, c і d незалежно обирають з поміж N та  $C(R^{3a})$ , і 1-2 із вказаних вершин кільця представлені N; і кожний  $R^{3a}$  незалежно обирають із групи, яка складається з водню, галогену,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу,  $C_{3-6}$  циклоалкілу,  $C_{3-6}$  гетероциклоалкілу,  $-S(O)_2R^h$ , аміно, фенілу, піридилу, піримідинілу, оксазолілу, оксадіазолілу, ізоксазолілу та тiazолілу. В одному втіленні, вершина кільця a представлена N. В іншому втіленні, вершина кільця b представлена N. В іншому втіленні, вершина кільця c представлена N. В іншому втіленні, вершина кільця d представлена N. В іншому втіленні, вершина кільця a представлена  $C(R^{3a})$ , де  $R^{3a}$  при вершині кільця a є відмінним від водню; b представлена N; кожна з c і d представлені воднем. В іншому втіленні, вершина



кільця a представлена N; кожна з b і c представлена воднем; і d представлена  $C(R^{3a})$ , де  $R^{3a}$  при вершині кільця d представлена відмінним від водню. В іншому втіленні, вершина кільця a представлена  $C(R^{3a})$ , де  $R^{3a}$  при вершині кільця a є відмінним від водню; кожна з b і c представлені воднем, і d представлена N. В іншому втіленні, вершина кільця a представлена  $C(R^{3a})$ , де  $R^{3a}$  при вершині кільця a є відмінним від водню; кожна з b і d представлені N; і c представлена воднем. В іншому втіленні, кожна з вершин кільця a і b представлена воднем; c представлена  $C(R^{3a})$ , де  $R^{3a}$  при вершині кільця c є відмінним від водню; і вершина d представлена N.

Група споріднених конкретних сполук, які мають формули Ia та Ib, що викликають особливий інтерес, складається зі сполук, їх фармацевтично прийнятних солей, гідратів або N-оксидів, перелік яких подано в таблиці 1.

#### Таблиця 1

1. 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-піразоло[4,3-b]піридин-1-іл-етанон

- [illegible]



54. 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(3-оксазол-2-іл-піразоло[3,4-*b*]піридин-2-іл)-етанон

55. 2-(5-аміно-3-метил-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-етанон

56. 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(3-метил-5-нітро-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-етанон

57. 2-(3-аміно-6-метил-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-етанон

58. 1-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метокси-феніл)-2-метил-піперазин-1-іл]-2-(3-[1,2,4]оксадіазол-3-іл-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-етанон

59. 1-{2-[4-(4-хлоро-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-оксо-етил}-*N*-гідрокси-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-3-карбоксамідин

60. 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(3-[1,2,4]оксадіазол-3-іл-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-етанон

61. 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-[3-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл]-етанон

62. *N*-(1-{2-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-оксо-етил}-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-6-іл)-ацетамід

63. 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(3-метансульфоніл-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-етанон

64. 2-(3-амінометил-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-етанон

65. 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(3-йод-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-етанон

66. 1-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метокси-феніл)-2-метил-піперазин-1-іл]-2-(3-йод-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-етанон

67. 1-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(3-оксазол-2-іл-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-етанон.

Інша група споріднених специфічних сполук, які представляють особливий інтерес і які мають формули Ia та Ib, включає сполуки, їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати або *N*-оксиди, перелік яких подано в таблиці 2.

Одержання сполук

Як показано в наведених нижче прикладах, сполуки та інтермедіати запропоновані даним винаходом можуть бути отримані фахівцями в даній галузі способом компановки компонентів. Схеми 1A - 1M ілюструють різні способи одержання різних похідних азаїндазольного типу. У кожній із цих схем X є галогеном; Nu є нуклеофільною групою; (N) усередині арильного кільця представляє заміну 1-2 атомів вуглецю у вершині(ах) арильного кільця на атом(и) азоту; L є лігандом; і ті замісники, які не є визначальними, позначаються як -R, -R', -R'' і -R'''.

Схема 1A

Схема 1A показує синтез азаїндазольних похідних з гало-піридин-карбальдегіду або кетону.

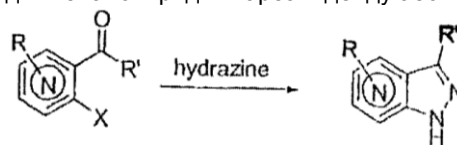


Схема 1B

Схема 1B показує синтез азаїндазольних похідних з гало-ціанопіридинів.

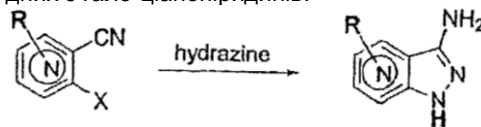


Схема 1C

Схема 1C показує синтез азаїндазольних похідних з аміно-метил-піридину.

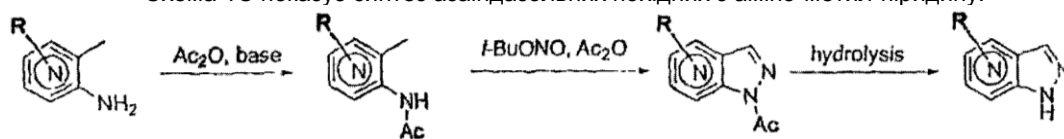


Схема 1D

Схема 1D показує реакцію азаїндазольних похідних з α-галоацетатом або α-галоацетамідом.

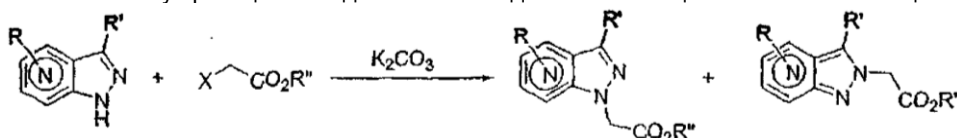


Схема 1E

Схема 1E показує реакцію азаїндазольних похідних із джерелом електрофіла (X<sup>+</sup>).

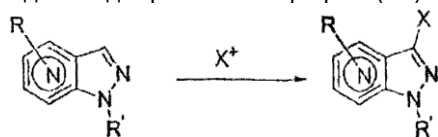


Схема 1F

Схема 1F показує реакцію амінування гало-азаїндазольного похідного за участю металу.

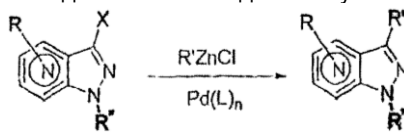


Схема 1G

Схема 1G показує реакцію амінування гало-азайндозольного похідного за участю металу.

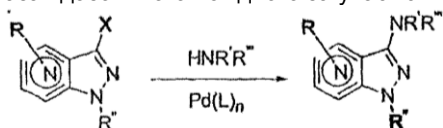


Схема 1H

Схема 1H показує амінування азайндозольного похідного.

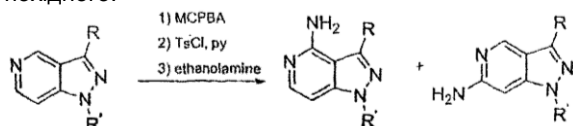


Схема 1I

Схема 1I показує функціоналізацію азайндозольного похідного.

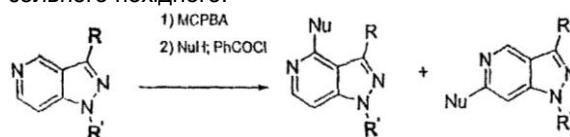


Схема 1J

Схема 1J показує синтез піразолопіразиного похідного.

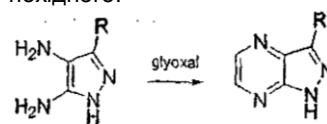


Схема 1K

Схема 1K показує синтез піразолопіримідинового похідного.

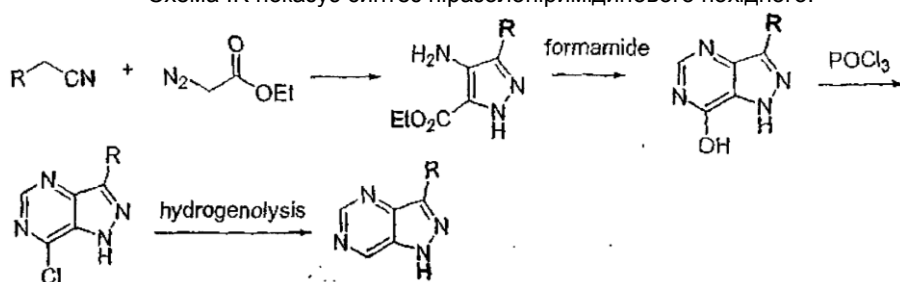


Схема 1L

Схема 1L показує синтез піразолопіримідинового похідного.

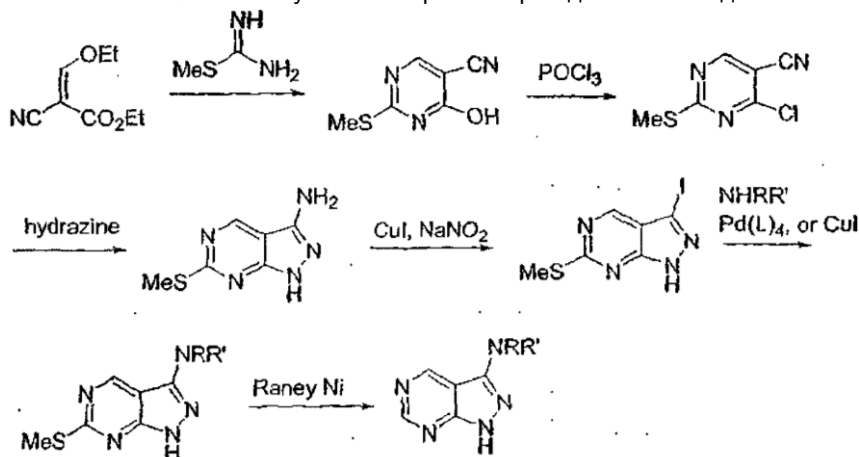
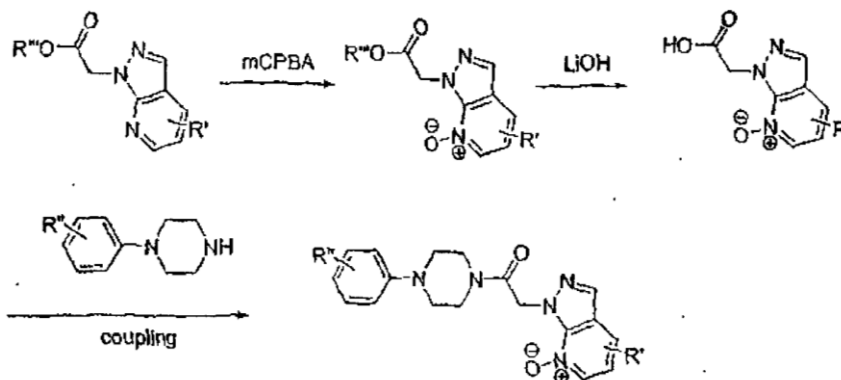


Схема 1M

Схема 1M показує синтез N-оксидного похідного за винаходом.



#### IV. Фармацевтичні композиції

Додатково до сполук, описаних вище, композиції для модулювання CCR1 активності в людини та тварин, звичайно, містять фармацевтичні носії та розріджувачі.

Термін "композиція", як він використовується в даній роботі, описує продукт, який містить специфічні інгредієнти в специфічних кількостях, також як і будь-який продукт, що одержують, прямо або непрямо з комбінації специфічних інгредієнтів у специфічних кількостях. Під "фармацевтично прийнятним" мають на увазі носії, розріджувач або ексципієнт, сумісний з іншими інгредієнтами препарату та безпечний для пацієнта сам по собі.

Фармацевтичні композиції для введення сполук запропонованих винаходом, традиційно, можуть бути представлені в дозований формі та можуть бути приготовлені будь-яким способом, добре відомим з рівня техніки. Всі способи включають стадію введення активного інгредієнта у носій, який може складатися з одного або більше допоміжних інгредієнтів. В основному, фармацевтичні композиції одержують рівномірним і ретельним введенням активного інгредієнта в рідкий носій або дрібно диспергований твердий носій або в їхню суміш, і потім, за необхідності, розфасовуванням продукту в необхідний препарат. Активну цільову сполуку включають до фармацевтичної композиції в кількості, достатній для одержання необхідного впливу на перебіг захворювання або стан пацієнта.

Фармацевтичні композиції, які містять активні інгредієнти, можуть бути у формі, яка є придатною для перорального застосування, наприклад, у формі таблеток, пігулок, коржів, водних і олійних суспензій, дисперсійних порошків і гранул, емульсій і самоемульсій, як це описано в американській патентній заявці 2002-0012680, твердих або м'яких капсул, сиропів, еліксирів, розчинів, буккальних коржів, пероральних гелів, жувальних гумок, жувальних таблеток, шипучих порошків і таблеток. Композиції, призначені для перорального застосування, можуть бути отримані відповідно до будь-якого способу, відомого з рівня техніки для виробництва фармацевтичних композицій, і такі композиції можуть містити один або більше агентів, вибраних із групи, яка складається з підсолоджувачів, ароматизаторів, барвників, антиоксидантів і консервантів, для одержання фармацевтично елегантних і апетитних препаратів. Таблетки містять активний інгредієнт у суміші з нетоксичними фармацевтично прийнятними ексципієнтами, які є придатними для виробництва таблеток. Ці ексципієнти можуть бути, наприклад, інертними розріджувачами, такими як целюлоза, діоксид кремнію, оксид алюмінію, карбонат кальцію, карбонат натрію, глюкоза, маніт, сорбітол, лактоза, фосфат кальцію або фосфат натрію; гранулюючими або дезінтегруючими агентами, такими як, картопляний крохмаль або альгінова кислота; зв'язуючими агентами, такими як, PVP, целюлоза, PEG, крохмаль, желатин або гуміарабік, і лубрикантами, такими як, стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки можуть бути без оболонки або

в оболонці, кишково-розчинною або іншою, відповідно до відомої технології, такою, що відтерміновує дезінтеграцію або абсорбцію (таблетки) у шлунково-кишковому тракті та тим самим забезпечує уповільнену дію протягом тривалого періоду часу. Наприклад, як матеріал для затримування дезінтеграції може застосовуватися моностеарат гліцерину або дистеарат гліцерину. Таблетки також можуть бути покриті оболонками відповідно до способів, описаних в американських патентах 4256108; 4166452 і 4265874, для утворення осмотичних терапевтичних таблеток з контрольованим виділенням.

Препаратам для перорального застосування також може бути надано форми твердих желатинових капсул, у яких активний інгредієнт змішують із інертним твердим розріджувачем, наприклад, карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або у формі м'яких желатинових капсул, у яких активний інгредієнт змішують із водним або олійним середовищем, наприклад, арахісовою олією, рідким парафіном або маслиною олією. Додатково, можуть бути отримані емульсії з неводними інгредієнтами, які змішуються, такими як олії, і стабілізовані поверхнево-активними сполуками, такими як моно-гліцеридами, ефіри PEG та їм подібні.

Водні суспензії містять активні матеріали в суміші з ексципієнтами, які є придатними для виробництва водних суспензій. Такі ексципієнти є суспендуючими агентами, наприклад, карбоксиметилцелюлозою натрію, метилцелюлозою, гідрокси-пропілметилцелюлозою, альгінатом натрію, полівінілом піролідом, трагакантовою камеддю і аравійською камеддю. Диспергуючі або зволожуючі агенти можуть бути природними фосфатидами, наприклад, лецитином, або продуктами конденсації алкілен оксиду з жирними кислотами, наприклад, поліетилен стеаратом, або неконденсованими продуктами етилен оксиду із довголанцюговими аліфатичними спиртами, наприклад, гептадекаетиленоксицетанолом, або продуктами конденсації етилен оксиду з неповними складними ефірами жирних кислот і гекситу, такими як поліоксиетилен сорбітол моноолеат, або продуктами конденсації етилен оксиду з неповними складними ефірами жирних кислот і ангідридів гекситу, наприклад, поліетилен сорбітол моноолеатом. Водні суспензії також можуть містити один або більше консервантів, наприклад, етил або н-пропіл п-гідроксибензоат, один або більше барвників, одну або більше віддушин і один або більше підсолоджувачів, таких як сахароза та сахарин.

Олійні суспензії можуть бути приготовані суспендуванням активного інгредієнта в рослинній олії, наприклад, арахісовій олії, маслиновій олії, кунжутній олії або кокосовій олії або в мінеральній олії, такий як рідкий парафін. Олійні суспензії можуть містити загущувачі, наприклад, віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Для одержання приємного перорального препарату можуть застосовуватися підсолоджувачі, такі як ті, що були згадані вище, і ароматизатори. Ці композиції можуть

консервуватися додаванням антиоксиданта, тако-го як аскорбінова кислота.

Дисперсійні порошки та гранули, які є придатними для приготування водних суспензій додаванням води, забезпечують одержання активного інгредієнта у вигляді суміші з диспергуючим або зволожуючим агентом, суспендуєчим агентом і одним або більше консервантом. Придатні диспергуючі або зволожуючі агенти та суспендуєчі агенти представлені агентами, які були згадані вище. Також можуть бути присутніми додаткові ексципієнти, наприклад, підсолоджувачі, ароматизатори та барвники.

Фармацевтичним композиціям запропонованим винаходом також може бути надана форма олійно-водних емульсій. Олійна фаза може бути рослинною олією, наприклад, маслиною олією або арахісовою олією або мінеральною олією, наприклад, рідким парафіном або сумішшю парафінів. Придатними емульгаторами можуть бути природні смоли, наприклад, аравійська камедь або трагакантова камедь, природні фосфатиди, наприклад, соя, лецитин і складні ефіри або неповні складні ефіри жирних кислот і ангідриду гекситу, наприклад, сорбітан моноолеату, і продукти конденсації згаданих неповних ефірів з етилен оксидом, наприклад, з поліоксиетилен сорбітан моноолеатом. Емульсії також можуть містити підсолоджувачі та ароматизатори.

Сиропи та еліксири можуть бути приготовані з підсолоджувачами, наприклад, гліцерином, пропілен гліколем, сорбітолом або сахарозою. Такі сполуки також можуть містити безпечні засіб, консервант, віддушку та барвник. Розчини для перорального застосування можуть бути отримані в комбінації з, наприклад, циклодекстрином, PEG і поверхнево-активними речовинами.

Фармацевтичним композиціям може бути надано форми стерильних розчинів для ін'єкцій або олійних суспензій. Така суспензія може бути приготування відповідно до відомого рівня техніки із застосуванням тих диспергуючих, зволожуючих і суспендуєчих агентів, про які вже згадувалося вище. Стерильні сполуки для ін'єкцій також можуть бути стерильними розчинами для ін'єкцій або суспензіями в нетоксичних парентерально прийнятних розріджувачах або розчинниках, наприклад, розчином в 1,3-бутандіолі. Перелік прийнятних переносників і розчинників, які можуть застосовуватися, включає воду, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. Додатково, звичайно як розчинник або суспендуєчі середовища, застосовують стерильні жирні олії. З цією метою можуть застосовуватися будь-які слабкі жирні олії, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Додатково, для ін'єкційних сполук знаходять застосування жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

Сполуки за даним винаходом також можуть вводитися у формі суппозиторіїв для ректального введення ліків. Ці композиції можуть бути приготувані змішуванням ліків з придатним не подразнюючим ексципієнтом, який є твердим за нормальних температур, але стає рідким за ректальної температури та буде, таким чином, плавитися в прямій кишці з виділенням ліків. Такі матеріали включа-

ють кокосове масло та поліетилен гліколі. Додатково, сполуки можуть вводитися окулярно за допомогою розчинів або мазей. Крім цього, трансдермальна доставка сполук запропонованих винаходом може виконуватися за допомогою іонтофоретичних пов'язок та їм подібного. Для місцевого застосування використовують креми, мазі, желе, розчини або суспензії тощо, які містять сполуки запропоновані винаходом. Термін "місцеве застосування", як він застосовується в даній роботі, також включає промивання порожнини рота та полоскання.

Сполуки за даним винаходом також можуть бути зв'язаними з носієм, який є придатним полімером, як цільовий лікарський носій. Такі полімери можуть включати полівінілпіролідон, пірановий співполімер, полігідрокси-пропіл-метакриламід-фенол, полігідроксиетил-аспартамід-фенол або поліетиленоксид-полілізін заміщений палмітоїльними залишками. Крім цього, сполуки запропоновані винаходом можуть бути пов'язаними з носієм, який представляє клас біологічно розкладаваних полімерів, які є корисними при одержанні ліків з контрольованим виділенням, наприклад, полімолочна кислота, полігліколева кислота, співполімери полімолочної та полігліколевої кислоти, поліепсилон капролактон, полігідрокси бутанова кислота, поліорто складні ефіри, поліацетали, полідигідропірани, поліціаноакрилати та зшиті або амфіпатичні блокові співполімери гідрогелів. Полімери та напівпроникні полімерні матриці можуть формувати в шаблонах, таких як клапани, стенти, т'юбінги, протези та їм подібні. В одному втіленні за винаходом, сполуку запроповану винаходом зв'язують із полімером або напівпроникною полімерною матрицею, які утворюють стентовий трансплантатийний пристрій.

V. Способи лікування захворювань, які модулюються CCR1

У ще одному аспекті даний винахід пропонує способи лікування CCR1 -медіаторних станів і захворювань введенням суб'єктові, який страждає на таке захворювання або стан, терапевтично ефективною кількістю сполуки формули I. Під "суб'єктом", як визначено в роботі, розуміють тварин, таких як ссавці, включаючи, але не обмежуючись, приматами (наприклад, людьми), коровами, вівцями, козами, кіньми, собаками, кішками, кроликами, мишами та їм подібними.

CCR1 забезпечує мішень для впливу на або промотування специфічних аспектів функцій імунних клітин, або, загалом, впливу на функції, пов'язані з експресією CCR1 у широкому інтервалі типів клітин у ссавців, таких як людина. Сполуки, які інгібують CCR1, є особливо корисними для модулювання функції моноцитів, макрофагів, лімфоцитів, гранулоцитів, NIS клітин, гладких клітин, дендритних клітин, нейрофілів і деяких клітин-похідних від імунних (наприклад, остеокластів) для терапевтичних цілей. Відповідно, даний винахід стосується сполук, які є корисними для запобігання та/або лікування широкого спектра запальних та імунорегуляторних порушень і захворювань (дивися, Saeki, et al., Current Pharmaceutical Design 9:1201-1208 (2003)).

Наприклад, сполука, яка інгібує одну або більше функцій CCR1 може вводиться для інгібування (тобто зменшення або запобігання) запалення або клітинної інфільтрації, пов'язаної з імунним захворюванням. У результаті, може інгібуватися один або більше запальних процесів, таких як лейкоцитарна еміграція або інфільтрація, хемотаксис, екзоцитоз (наприклад, ензимів, гістаміну) або запальне медіаторне виділення. Наприклад, за допомогою способу запропонованого винаходом може інгібуватися моноцитарна інфільтрація в місці запалення (наприклад, уражений суглоб при артриті або в CNS при MS).

Аналогічно, сполуку, яка промотує одну або більше функцій CCR1, вводять для стимулювання (індукування або поліпшення) запального відгуку, такого як лейкоцитарна еміграція, хемотаксис, екзоцитоз (наприклад, ензимів, гістаміну) або виділення медіатора запалення, що приводить до корисної стимуляції запального процесу. Наприклад, моноцити можуть підсилювати боротьбу з бактеріальними інфекціями.

Захворювання та стани, пов'язані із запаленням, імунними порушеннями та інфекцією можуть лікуватися із застосуванням способу запропонованого даним винаходом. У кращому втіленні, захворювання або стан є станом, при якому дії імунних клітин, таких як моноцити, макрофаги, лімфоцити, гранулоцити, NIS клітини, гладкі клітини, дендритні клітини, нейрофіли та деякі клітини-похідні від імунних (наприклад, остеокласти) повинні бути інгібованими або промотовані для модуляції запального або аутоімунного відгуку.

В одній групі втілень, захворювання та стани, включаючи хронічні захворювання людей і інших суб'єктів, можуть лікуватися модуляторами CCR1 функції. Перелік цих захворювань або станів включає: (1) алергійні захворювання, такі як системна анафілаксія або гіперчутливість, алергії на ліки, алергії на ужалення комахами та харчові алергії, (2) запальні кишкові захворювання, такі як захворювання Крона, виразковий коліт, ілеїт і ентерит, (3) вагініт, (4) псоріаз і запальні дерматози, такі як дерматити, екземи, атопічні дерматити, алергійні контактні дерматити, кропив'яна лихоманка та сверблячка, (5) васкуліт, (6) спонділоартропатія, (7) склеродерма, (8) астма та респіраторні алергійні захворювання, такі як алергічна астма, алергійний риніт, гіперчутливість легенів та їм подібні, (9) аутоімунні захворювання, такі як фіброміалгія, склеродерма, анкілозний спондиліт, юнацький RA, захворювання Стілла, багатосуглобний юнацький RA, малосуглобний юнацький RA, ревматична поліалгімія, ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, остеоартрит, багатосуглобний артрит, розсіяний склероз, системний червоний вовчак, діабет типу I, діабет типу II, гломерулонефрит та їм подібні, (10) відторгнення імплантата (включаючи відторгнення алотрансплантата та стану "трансплантат проти хазяїна") та (11) інші захворювання, при яких небажані запальні відгуки або імунні порушення повинні бути інгібованими, такі як серцево-судинні захворювання, включаючи атеросклероз і рестеноз, міозит, нейродегенеративні захворювання (наприклад, хвороба Альц-

геймера), енцефаліт, менінгіт, гепатит, нефрит, сепсис, саркоїди, алергійний кон'юнктивіт, отит, хронічна легенева непрохідність, синусит, синдром Бехсета та подагра, (12) імуно медіаторні харчові алергії, такі як черевні захворювання.

В іншій групі втілень, захворювання або стани можуть лікуватися модуляторами CCR1 функції. Приклади захворювань, які можуть виліковуватися модуляторами CCR1 функції, включають раки, серцево-судинні захворювання, захворювання, у яких відіграють роль ангіогенез або неоваскуляризація (неопластичні захворювання, ретинопатія та дистрофія жовтої плями), інфекційні захворювання (вірусні інфекції, наприклад, HIV інфекція та бактеріальні інфекції) та імунопригнічуючі захворювання, такі як у випадках трансплантації органів і шкіри. Термін "трансплантація органа" передбачає включення випадки трансплантації кісткового мозку та твердого органа (наприклад, нирки, печінки, легені, серця, підшлункової залози або їхньої комбінації).

Сполуки за даним винаходом, відповідно, є корисними для запобігання та лікування широкого ряду запальних і імунорегуляторних порушень і захворювань.

Залежно від захворювання, яке лікують, і стану суб'єкта, сполуки запропоновані даним винаходом можуть вводитися перорально, парентерально (наприклад, внутрішньом'язево, внутрішньоочеревинно, внутрішньовенно, ICV, інтрацистернальною ін'єкцією або уливанням, підшкірним уливанням або вживлянням), імплантацією (наприклад, коли сполука зв'язується зі стентним пристроєм), інгаляційно, назально, вагінально, ректально, сублінгвально або місцевими способами введення та можуть бути приготованими як індивідуально, так і в суміші, у вигляді придатних дозованих форм, які містять традиційні нетоксичні, фармацевтично прийнятні наповнювачі, ад'юванти та переносчики, які є придатними для кожного шляху введення.

При лікуванні або попередженні станів, які вимагають модуляції хемокінінового рецептора, необхідний рівень дози, зазвичай, становить від близько 0,001 до 100 мг на кг ваги тіла пацієнта на день, що може бути введено як у вигляді одноразової дози так і у вигляді багаторазових доз. Бажано, щоб рівень дози становив від близько 0,01 до близько 25 мг/кг на день; або краще, від близько 0,05 до близько 10 мг/кг на день. Придатним може бути рівень дози від близько 0,01 до 25 мг/кг на день, від близько 0,05 до 10 мг/кг на день або від близько 0,1 до 5 мг/кг на день. У межах цього інтервалу, доза може становити від 0,005 до 0,05, від 0,05 до 0,5 або від 0,5 до 5,0 мг/кг на день. Для перорального введення композиція, бажано, виробляється у формі таблеток, які містять від 1,0 до 1000 мг активного інгредієнта, зокрема, 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 і 1000,0 мг активного інгредієнта для симптоматичного регулювання дози для пацієнта, якому призначають лікування. Сполука може вводиться в режимі від 1 до 4 разів на день, краще, один або два рази на день.

Повинно бути зрозумілим, однак, що специфічний рівень дози та частота прийому для будь-якого конкретного пацієнта може змінюватися та буде залежати від багатьох факторів, включаючи активність конкретної застосованої сполуки, метаболічну стабільність і тривалість дії сполуки, вік, вагу тіла, спадкові характеристики, загальний стан здоров'я, стать та дієту суб'єкта, також як і режим і час введення, швидкість виділення, комбінацію ліків і тяжкість конкретного стану суб'єкта, який потребує лікування.

Захворювання та стани, пов'язані із запаленням, імунним порушенням, інфекцією та раком можуть лікуватися або їм можна запобігати даними сполуками, композиціями та способами.

Сполуки та композиції за даним винаходом можуть комбінуватися з іншими сполуками та композиціями, які є близькими за застосуванням для запобігання та лікування стану, який у даному випадку цікавить, або захворювання, такого як запальні або аутоімунні стани та захворювання, включаючи запальні кишкові захворювання, ревматоїдний артрит, остеоартрит, псоріатичний артрит, поліартрит, розсіяний склероз, алергійні захворювання, псоріаз, atopічний дерматит і астму та патології, згадані вище.

Наприклад, при лікуванні або запобіганні запаленню або аутоімунності, або, наприклад, артрит, пов'язаного із втратою кісткової маси, дані сполуки та композиції можуть бути застосованими в поєднанні із протизапальним агентом або анальгетиком, таким як опіатний агоніст, інгібітором ліпоксигенази, таким як інгібітор 5-ліпоксигенази, інгібітором циклооксигенази, таким як інгібітор циклооксигенази-2, інгібітором інтерлейкіну, таким як інгібітор інтерлейкіну-1, антагоністом NMDA, інгібітором окису азоту або інгібітором синтезу окису азоту, нестероїдним протизапальним агентом або цитокіном супресуючого протизапального агента, наприклад, з ацетамінофеноном, аспірином, кодеїном, фентанілом, ібупрофеном, індометацином, кеторолаком, морфіном, напроксеном, фенацетином, піроксикамом, стероїдним анальгетиком, суфентанілом, санліндаком, тенідапом та їм подібними. Аналогічно, дані сполуки та композиції можуть уводитися з анальгетиками, перерахованими вище; потенціатором, таким як кафеїн,  $H_2$  антагоністом (наприклад, ранітидіном), сіметиконом, гідроксидом алюмінію або магнію; засобом проти набряків, таким як фенілеферин, фенілпропаноламін, псевдоєфедрин, оксиметазолін, ефінефрин, нафазолін, ксилометазолін, пропілгекседрин або лево дезокси єфедрин; засобом проти кашлю, таким як кодеїн, гідроксон, караміфен, карбетапентан або декстрометорфан; діуретиком та седативним або неседативним антигістаміном.

Також, сполуки та композиції запропоновані даним винаходом можуть застосовуватися в комбінації з іншими ліками, які зазвичай застосовуються для лікування, попередження, пригнічення тих захворювань або поліпшення таких станів, для яких застосовуються сполуки та композиції за даним винаходом. Таким чином, інші ліки можуть уводитися способом і в кількості, у якій вони традиційно застосовуються, одночасно або послідов-

но зі сполукою або композицією запропонованими даним винаходом. Коли сполука або композиція за даним винаходом застосовується одночасно з одним або більше інакшими лікарськими засобами, кращою є фармацевтична композиція, яка містить такі інакші лікарські засоби додатково до сполуки або композиції за даним винаходом. Відповідно, фармацевтична композиція запропонована даним винаходом включає ті композиції, які також містять один або більше інших активних інгредієнтів або терапевтичних агентів, додатково до сполуки або композиції за даним винаходом. Приклади інших терапевтичних агентів, які можуть комбінуватися зі сполукою або композицією запропонованою даним винаходом та уводитися або окремо, або в тих же фармацевтичних композиціях, включають, але не обмежуються: (a) VLA-4 антагоністами, (b) кортикостероїдами, такими як беклометазон, метилпреднізолон, бетаметазон, преднізолон, пренізолон, дексаметазон, флютиказон, гідрокортизон, будезонід, триамцинолон, салметерол, салбутамол, форметерол; (c) імунодепресантами, такими як циклоспорин (циклоспорин A, Sandimmune®, Neoral®), такролімус (FK-506, Prograf®), рапаміцин (сіролімус, Rapamune®) та іншими імунодепресантами FK-506 типу, і мікофенолятом, наприклад, мікофенолят мофеліту (CellCept®); (d) антигістамінними (H1-гістамінними антагоністами), такими як бромофенірамін, хлорфенірамін, дексхлорфенірамін, трипролідін, клемастин, дифенгідрамін, дифенілпіралін, трипеленамін, гідроксизин, метділазин, прометазин, тримепразин, азатадін, ципрогептадін, антазолін, фенірамін периламін, астемізол, терфенадін, лоратадін, цетиридін, фексофенадін, дескарбоетоксилоратадін та їм подібні; (e) нестероїдними протиастизматичними (наприклад, тербуталін, метапроterenол, фенотерол, ізотетарин, альбутерол, бітолтерол і пірбутерол), теофелін, кромолін натрію, атропін, іпратропіум бромід, антагоністи лейкотрієну (наприклад, зафінуласт, монтелукаст, пранлукаст, іралукаст, побілукаст і SKB-106,203), інгібітори біосинтезу лейкотрієну (зілеутон, BAY-1005); (f) нестероїдними антизапальними агентами (NSAIDs), такими як похідні пропіонової кислоти (наприклад, алмінопрофен, беноксапрофен, буклоксінова кислота, карпрофен, фенбуфен, фенпрофен, флупрофен, флурбіпрофен, ібупрофен, індопрофен, кетопрофен, рніпропрофен, напроксен, оксапрозин, пірпрофен, пранпрофен, супрофен, тіапрофенова кислота та тіоксапрофен), похідні оцтової кислоти (наприклад, індометацин, ацетметацин, алклофенак, кліданак, диклофенак, фенклофенак, фенклозінова кислота, фентіазак, фуорофенак, ібуфенак, ізоксепак, окпінак, суліндак, тіопінак, толметин, зідометацин і зоміперак), похідні фенамінової кислоти (наприклад, фіуфенамінова кислота, меклофенамінова кислота, мефенамінова кислота, ніфлумінова кислота та толфенамінова кислота), похідні біфенілкарбонової кислоти (наприклад, дифлюнізал і флюфенізал), оксиками (наприклад, ізоксикам, піроксикам, судоксикам і теноксикам), саліцилати (наприклад, ацетил саліцилова кислота та сульфалазин) і піразолони (наприклад, апазон, безпіперилон, фепра-

зон, мофебутазон, оксифенбутазон і фенілбутазон); (g) інгібіторами циклооксигенази-2 (COX-2), такими як селесоксиб (Celebrex®) і рофесоксиб (Vioxx®); (h) інгібіторами фосфодіестерази типу IV (PDE IV); (i) сполуками золота, такими як ауранофін і ауротіоглюкоза, (j) етанерсептом (Enbrel®), (k) антитілами, такими як ортоклон (ОКТ3), даклізумаб (Zenarax®), базиліксимаб (Simulect®) та іінфліксимаб (Remicade®), (l) іншими антагоністами хемокінових рецепторів, особливо CCR5, CXCR2, CXCR3, CCR2, CCR3, CCR4, CCR7, CX<sub>3</sub>CR1 і CXCR6; (m) лубрикантами або пом'ягчуючими, такими як петролатум і ланолін, (n) кераполітичними агентами (наприклад, тазаротен), (o) похідними вітаміну D3, наприклад, кальципотрієном або кальципотріолом (Dovonex®), (p) PUVA, (q) антраліном (Drithrocreme®), (r) етритінатом (Tegison®) та ізотретіноїном і (s) численними склеротичними терапевтичними агентами, такими як інтерферон β-1 β (Betaseron®), інтерферон (β-1α (Avonex®), азатіоприн (Imurek®, Imuran®), глатірамер ацетат (Сарохон®), глікокортикоїн (наприклад, преднізолон) і циклофосфамід (t) DMARDS, такими як метотрексат, (u) іншими сполуками, такими як 5-аміносаліцилова кислота та її проліками; гідрохлоркуїн; D-пеніциламін; антиметаболітами, такими як азатіоприн, 6-меркаптопурин та метотрексан; інгібіторами синтезу ДНК, такими як гідроксисечовина та руйнівниками мікротрубок, такими як колхіцин. Співвідношення ваги сполуки запропонованої даним винаходом до іншого активного інгредієнта може коливатися та буде залежати від ефективної дози кожного інгредієнта. Звичайно, застосовується ефективна доза кожного (інгредієнта). Таким чином, наприклад, коли сполуку запропоновану даним винаходом комбінують із NSAID, співвідношення ваги сполуки за даним винаходом до NSAID, звичайно, буде коливатися від близько 1000:1 до близько 1:1000, бажано, від близько 200:1 до близько 1:200. Комбінації сполуки запропонованої даним винаходом та інших активних інгредієнтів також, звичайно, будуть коливатися в межах вищезгаданого інтервалу, але в кожному випадку, повинні застосовуватися ефективні дози кожного інгредієнта.

#### VI. ПРИКЛАДИ

Наступні приклади ілюструють, але не обмежують межі претензій за винаходом.

Реагенти та розчинники, застосовані нижче, можуть бути отримані з комерційних джерел, таких як Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA). <sup>1</sup>H-ЯМР спектри записували на ЯМР спектрометрі Varian Mercury400 Мгц. Співвідношення піків проводили відносно TMS і приводили в порядку: мультиплетності (s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квадруплет; m, мультиплет) і числа протонів. Результати мас-спектрометрії представляють як відношення маси заряду з наступною відносно поширеністю кожного іона (у дужках). Наприклад, одне значення m/e представляють для M+H (або, як показано, M-H) іона, що містить самі загальнопоширені атомні ізомери. Набір ізомерів відповідає очікуваній формулі у всіх випадках. Аналіз мас-спектрометрією з іонізацією електролітичним електророзпорошуванням (ESI) проводили

на Hewlett-Packard MSD мас-спектрометрі з іонізацією електролітичним електророзпорошуванням із застосуванням HP1100 ВЕРХ для доставки зразка. Звичайно, аналіт розчиняють у метанолі при 0,1 мг/мл і вводять 1 мкл у розчин для доставки в мас-спектрометр, який сканує від 100 до 1500 дальтон. Всі сполуки можуть бути проаналізовані в позитивному ESI режимі із застосуванням ацетонітрилу/води з 1 % мурашиною кислотою як розчинника для доставки. Сполуки, наведені нижче також можуть бути проаналізовані негативними ESI аналізом із застосуванням 2 мМ NH<sub>4</sub>OAc в ацетонітрилі/воді як системи доставки.

Сполуки в рамках даного винаходу можуть бути синтезовані як це описано нижче із застосуванням різних реакцій, відомих фахівцям у даній галузі. Приклади застосованих шляхів синтезу азайндазольних похідних і деяких сполук за винаходом показані нижче або по всьому винаході. В описах синтезу, які далі наведено, деякі арилпіперазинові та гетероароматичні субоддиниці попередників одержують із комерційних джерел. Ці комерційні джерела включають: Aldrich Chemical Co., Acros Organics, Ryan Scientific Incorporated, Oakwood Products Incorporated, Lancaster Chemicals, Sigma Chemical Co., Lancaster Chemical Co., TCI-America, Alfa Aesar, Davos Chemicals і GFS Chemicals. Деякі релевантні сполуки можуть бути комерційно доступними. Інші можуть бути отримані як це описано в американській патентній заявці 11/008774, зміст якої у всій повноті включено до даного винаходу для будь-яких цілей. Для зв'язування арилпіперазинових і гетероароматичних субодниць також можуть застосовуватися стандартні хімічні реактиви (які можуть бути комерційно доступними або отримані способами, наведеними нижче) із застосуванням оптимізованого певним чином лінкера, такого як ацетильна одиниця, описана в цьому винаході.

Фахівцям у даній галузі також буде зрозуміло, що для синтезу цільових сполук за винаходом можуть бути використані альтернативні способи та що можливості, описані у винаході не є вичерпними, але забезпечують найбільш широко вживані та практичні шляхи синтезу сполук за винаходом.

Деякі молекули, заявлені в цьому патенті, можуть існувати в різних енантіомерних і діастереомерних формах, і всі такі варіанти цих сполук включені до заявки.

Регіоізомерія - широковідома особливість органічної хімії та особливо широко вона застосовується щодо деяких структурних типів, наведених у даній роботі. Фахівцям у даній галузі буде зрозуміло щодо сполук, описаних у роботі, що реакції подвоювання з гетероароматичними кільцевими системами можуть приводити до одного, або до суміші певних регіоізомерів.

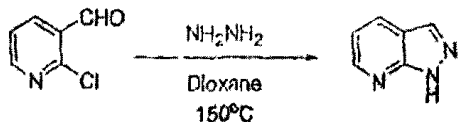
Дається детальний опис експериментальних процедур, які застосовуються для синтезу ключових сполук у цьому тексті. Одержані молекули описуються фізичними даними, ідентифікуючими їх, також як і структурними описами, пов'язаними з ними.

Фахівцям у даній галузі також буде зрозуміло, що в процесі стандартної обробки в органічній хімії

часто застосовуються кислоти та основи. Іноді в процесі експериментальної процедури за цим патентом одержують солі споріднених сполук, якщо сполуки мають внутрішню кислотність або основність.

#### Приклад 1

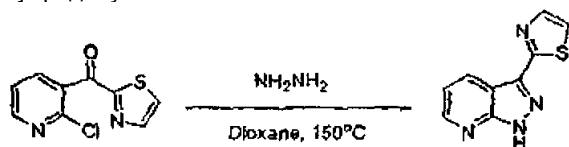
##### Синтез 1Н-піразоло[3,4-б]піридину



2-хлор-3-формілпіридин (15,02 г, 106 ммоль, 1 екв.), гідразин (10 мл, надлишок) і діоксан (90 мл) змішують у запаяній трубці та нагрівають при 150 °С протягом 16 год. Після охолодження до кімнатної температури, розчинник випаровують *in vacuo* і одержують сирий залишок, який розчиняють у дихлорметані (600 мл). Органічний розчин промивають водою (50 мл), розчином солі (50 мл) і висушують над безводним сульфатом натрію. Розчинник видаляють *in vacuo* і одержують 1Н-піразоло[3,4-б]піридин у вигляді жовтого порошку, який застосовують без подальшого очищення: LCMS (ES) M+H 203,5, R<sub>f</sub> 2,68 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 × 50 мм, 5μ, 35 °С, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил %).

#### Приклад 2

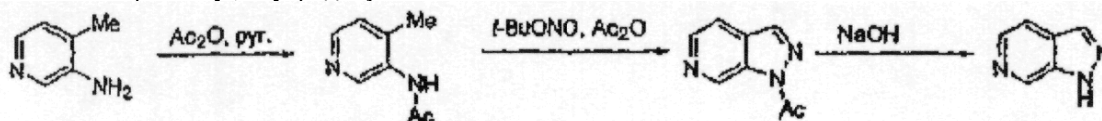
##### Синтез 3-тіазол-2-іл-1Н-піразоло[3,4-б]піридину



До суспензії 2-хлор-3-[(2-тіазоліл)карбоніл]піридину (257,5 мг, 1,2 ммоль, 1

#### Приклад 4

##### Синтез 1Н-піразоло[3,4-с]піридину.

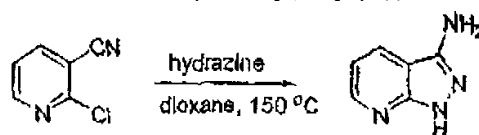


Одержання 3-Н-ацетиламіно-4-метилпіридину: До розчину 3-аміно-4-метилпіридину (540,2 мг, 5,0 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (20 мл) додають піридин (0,8 мл, 10,0 ммоль, 2 екв.) і оцтовий ангідрид (0,57 мл, 6,0 ммоль, 1,2 екв.). Отриманий розчин перемішують за кімнатної температури протягом 16 год. і концентрують *in vacuo* для одержання сирого залишку. Залишок розчиняють у дихлорметані (200 мл) і промивають насиченим водним бікарбонатом натрію (50 мл) і солі (50 мл). Органічний шар відокремлюють, висушують над сульфатом натрію та концентрують *in vacuo*, і одержують 3-ацетиламіно-4-метилпіридин (400,2 мг) у вигляді жовтої твердої речовини, яку застосовують без подальшого очищення.

екв.) у діоксані (3 мл) у запаяній ампулі додають гідразин (2 мл). Суміш нагрівають до 150 °С протягом ночі, охолоджують до кімнатної температури та концентрують *in vacuo*, і одержують сирий залишок. Отриманий залишок розчиняють у дихлорметані (300 мл), промивають водою (50 мл) і розчином солі (50 мл). Органічний шар відокремлюють, висушують над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують *in vacuo* і одержують 3-тіазол-2-іл-1Н-піразоло[3,4-б]піридин (212,3 мг) у вигляді жовтого порошку, який застосовують без подальшого очищення: LCMS (ES) M+H 203,5, R<sub>f</sub> 2,68 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 × 50 мм, 5μ, 35 °С, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил %).

#### Приклад 3

##### Синтез 1Н-піразоло[3,4-б]піридин-3-іламіну.



2-хлор-3-ціанопіридин (2,77 г), гідразин (5 мл) і діоксан (100 мл) змішують у запаяній ампулі та нагрівають при 150 °С протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та концентрують *in vacuo*, та одержують сирий залишок. Отриманий залишок розчиняють в етилацетаті (100 мл) і промивають насиченим розчином NaCl (50 мл). Органічний шар висушують над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують *in vacuo* з одержанням 1Н-піразоло[3,4-б]піридин-3-іламіну у вигляді жовтої твердої речовини, яку застосовують без подальшого очищення.

Одержання 1-піразоло[3,4-с]піридин-1-ілетанону: До суспензії 3-ацетиламіно-4-метилпіридин (301,5 мг, 2,0 ммоль, 1 екв.) у толуолі (3 мл) додають трет-бутил нітрит (t-BuONO) (420 мкл, 3,2 ммоль, 1,6 екв.), оцтовий ангідрид (560 мкл, 6,0 ммоль, 3 екв.) і ацетат калію (235,2 мг, 2,4 ммоль, 1,2 екв.). Отриману суміш нагрівають при 80 °С 2 години, охолоджують до кімнатної температури та розчиняють в етилацетаті (200 мл). Суміш промивають насиченим розчином бікарбонату натрію (50 мл), води (50 мл) і солі (50 мл). Органічний шар висушують над сульфатом натрію та концентрують *in vacuo*, і одержують сирий залишок. Залишок очищують флеш-хроматографією (силікагель, від 15 % етилацетат/гексан до 50 % етилацетат/гексан) і одержують 1-піразоло[3,4-



с]піридин-1-іл-етанон (20,2 мг), який застосовують без подальшого очищення.

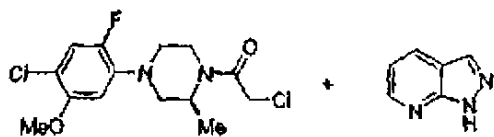
Синтез 1Н-піразоло[3,4-с]піридину: До розчину 1-піразоло[3,4-с]піридин-1-іл-етанону (20,2 мг, 0,17 ммоль, 1 екв.) у тетрагідрофурані (2 мл) і метанолі (0,5 мл) додають водний розчин гідроксиду натрію (2М, 0,25 мл). Реакційний розчин перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. і потім концентрують *in vacuo* з утворенням сирого залишку. Сирий залишок промивають водою (20 мл) і екстрагують диетилметаном (2 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивають розчином солі, висушують над сульфатом натрію та концентрують *in vacuo* з одержанням 1Н-піразоло[3,4-с]піридину у вигляді жовтого порошку, який застосовують без подальшого очищення: LCMS (ES) M+H 120,3, R<sub>f</sub> 0,22 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил).

#### Приклад 5

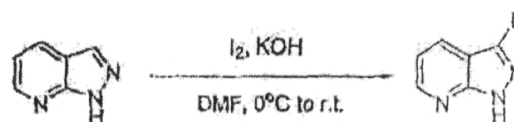
Синтез 3-йод-1Н-піразоло[3,4-б]піридину.

#### Приклад 6

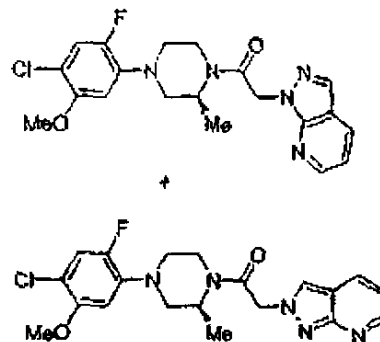
Синтез 1-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метоксифеніл)-2-(S)-метилпіперазин-1-іл]-2-піразоло[3,4-б]піридин-1-іл етанону та 1-[4-(4-хлоро-2-фторо-5-метоксифеніл)-2-(S)-метилпіперазин-1-іл]-2-піразоло[3,4-б]піридин-2-іл етанону.



2-хлор-1-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метоксифеніл)-2-(S)-метилпіперазин-1-іл]етанон (арилпіперазин) (4,81 г, 14,32 ммоль, 1 екв.), 1Н-піразол[3,4-б]піридин (2,27 г, 17,18 ммоль, 1,2 екв.) і карбонат калію (20,00 г, 143,2 ммоль, 10 екв.) розчиняють у диметилформаміді (ДМФА) (10 мл) і нагрівають при 80 °C 1 годину, потім охолоджують до кімнатної температури. Отриману суміш розбавляють етилацетатом (300 мл) і промивають водою (3 × 150 мл) і розчином солі (100 мл). Органічний шар висушують (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрують *in vacuo* з одержанням сирого залишку. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (силікагель, від 100 % етилацетат з 1 % триетиламіну до 100 % ацетону з 1 % триетиламіну) і одержують 1-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метоксифеніл)-2-(S)-метилпіперазин-1-іл]-2-піразоло[3,4-б]піридин-1-іл етанон (2,3 г) і 1-[4-(4-хлоро-2-фторо-5-



До розчину 1Н-піразоло[3,4-б]піридину (500,0 мг, 4,2 ммоль, 1 екв.) у ДМФА (10 мл) при 0 °C додають йод (2,13 г, 8,4 ммоль, 2 екв.) і гідроксид калію (943 мг, 16,8 ммоль, 4 екв.). Отриману суміш відігрівають до кімнатної температури та перемішують 1 годину. Реакційний розчин повільно розбавляють насиченим розчином тіосульфату натрію (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) (10 мл) і екстрагують етилацетатом (2 × 200 мл). Об'єднані органічні шари промивають водою (3 × 50 мл), розчином солі (50 мл), висушують над сульфатом натрію та концентрують *in vacuo* з одержанням 3-йод-1Н-піразоло[3,4-б]піридину (1,02 г) у вигляді жовтого порошку, який застосовують без подальшого очищення: LCMS (ES) M+H 246,2, R<sub>f</sub> 0,17 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил).

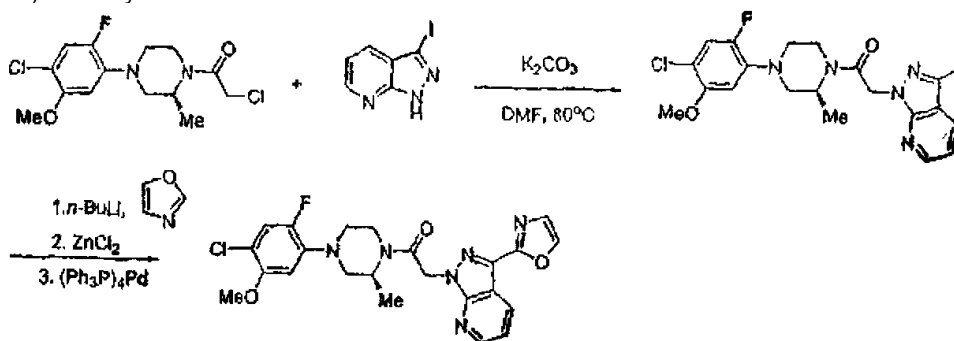


метоксифеніл)-2-(S)-метилпіперазин-1-іл]-2-піразоло[3,4-б]піридин-1-іл етанон (2,5 г).

Для 1-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метоксифеніл)-2-(S)-метилпіперазин-1-іл]-2-піразоло[3,4-б]піридин-1-іл етанону; LCMS (ES) M+H 418,5, R<sub>f</sub> 2,34 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил). Для 1-[4-(4-хлоро-2-фторо-5-метоксифеніл)-2-(S)-метилпіперазин-1-іл]-2-піразоло[3,4-б]піридин-1-іл етанону; LCMS (ES) M+H 418,5, R<sub>f</sub> 2,00 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил).

## Приклад 7

Синтез 1-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метокси-феніл)-2-(S)-метил-піперазин-1-іл]-2-(3-оксазол-2-іл-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-етанону.



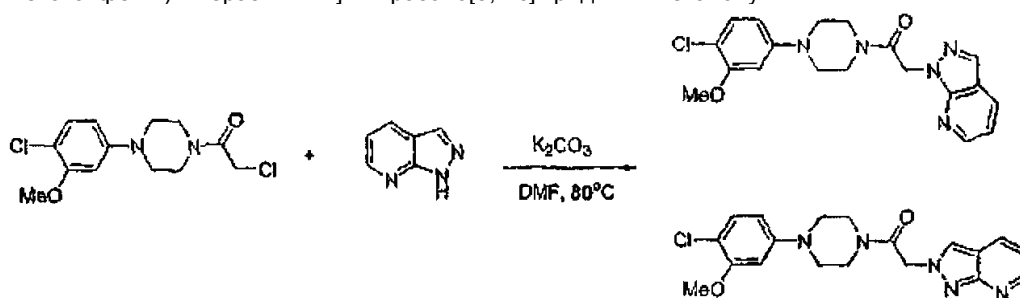
Одержання 1-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метокси-феніл)-2-(S)-метил-піперазин-1-іл]-2-(3-йод-2-іл-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-етанону: цю сполуку синтезують за методикою, описаною в прикладі 6.

Синтез 1-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метокси-феніл)-2-(S)-метил-піперазин-1-іл]-2-(3-оксазол-2-іл-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-етанону: до розчину оксазола (40 мкл, 0,54 ммоль, 3 екв.) у тетрагідрофурані (1 мл) в атмосфері азоту краплинами додають *n*-бутил літій (2,5 М у гексані, 220 мкл, 0,54 ммоль, 3 екв.). Отриману суміш перемішують при -78 °C додатково 30 хв., потім додають ZnCl<sub>2</sub> (0,5М у ТГФ, 1,5 мл, 0,72 ммоль, 4 екв.). Реакційний розчин відігрівають до 0 °C і перемішують 1 год., потім додають 1-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метокси-феніл)-2-(S)-метил-піперазин-1-іл]-2-(3-йод-2-іл-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-етанон (100,2 мг, 0,18 ммоль, 1 екв.) і палладій тетра-*к*(трифенілфосфін) (22,3 мг, 0,018, 0,1 екв.). Реа-

кційну суміш потім нагрівають до кипіння 48 год., охолоджують до кімнатної температури та розбавляють етилацетатом (150 мл). Реакційну суміш промивають водою (20 мл), розчином солі (20 мл), висушують над сульфатом натрію та концентрують *in vacuo* з одержанням сирого продукту. Після очищення препаративною ВЕРХ одержують необхідний продукт 1-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метокси-феніл)-2-(S)-метил-піперазин-1-іл]-2-(3-оксазол-2-іл-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-етанону у вигляді білого порошку (38,5 мг): LCMS (ES) *M*+*H* 485,5, *R*<sub>f</sub> 2,56 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил).

## Приклад 8

Синтез 1-[4-(4-хлоро-3-метоксифеніл) піперазин-1-іл]-2-піразоло[3,4-*c*]піридин-1-ілетанону та 1-[4-(4-хлоро-3-метоксифеніл) піперазин-1-іл]-2-піразоло[3,4-*c*]піридин-2-ілетанону.

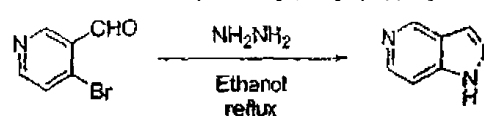


Дві названих сполуки синтезують відповідно до синтетичної методики, описаної в прикладі 6: Для 1-[4-(4-хлоро-3-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-піразоло[3,4-*c*]піридин-1-ілетанону: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.57 (dd, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.22(d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.79 (m, 4H), 3.18 (m, 4H); MS (*M*+*H*)<sup>+</sup>: 386.5: Для 1-[4-(4-хлоро-3-метоксифеніл) піперазин-1-іл]-2-піразоло[3,4-*c*]піридин-2-ілетанону: <sup>1</sup>H ЯМР (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.65 (dd, 1H), 8.12(s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.40 (dd, 1H), 5.35 (s,

2H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.15 (m, 4H); MS (*M*+*H*)<sup>+</sup>: 386.5.

## Приклад 9

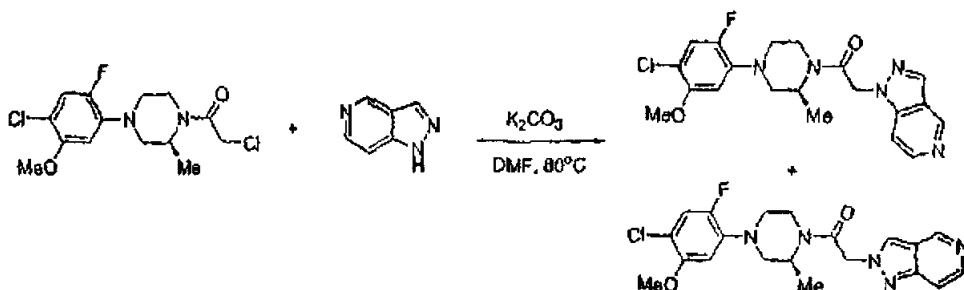
Синтез 1H-піразоло[4,3-*c*]піридину



1H-піразоло[4,3-*c*]піридин синтезують відповідно до синтетичної методики, описаної в прикладі 1.

## Приклад 10

Синтез 1-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метоксифеніл)-2-(S)-метилпіперазин-1-іл]-2-піразоло[3,4-с]піридин-1-іл-етанону та 1-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метоксифеніл)-2-(S)-метилпіперазин-1-іл]-2-піразоло[3,4-с]піридин-2-іл-етанону.

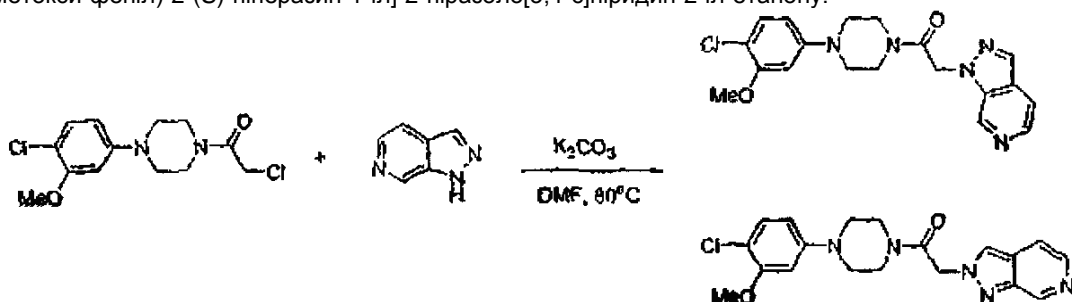


Дві названих сполуки синтезують відповідно до синтетичної процедури, описаної в прикладі 6. Для 1-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метоксифеніл)-2-(S)-метилпіперазин-1-іл]-2-піразоло[3,4-с]піридин-1-іл-етанону: LCMS (ES) M+H 418,5, R<sub>f</sub> 1,74 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2.1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 ацетонітрил

%). Для 1-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метоксифеніл)-2-(S)-метилпіперазин-1-іл]-2-піразоло[3,4-с]піридин-2-іл-етанону: LCMS (ES) M+H 418,5, R<sub>f</sub> 1,69 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2.1×50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил).

## Приклад 11

Синтез 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-2-(S)-піперазин-1-іл]-2-піразоло[3,4-с]піридин-1-іл-етанону та 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-2-(S)-піперазин-1-іл]-2-піразоло[3,4-с]піридин-2-іл-етанону.

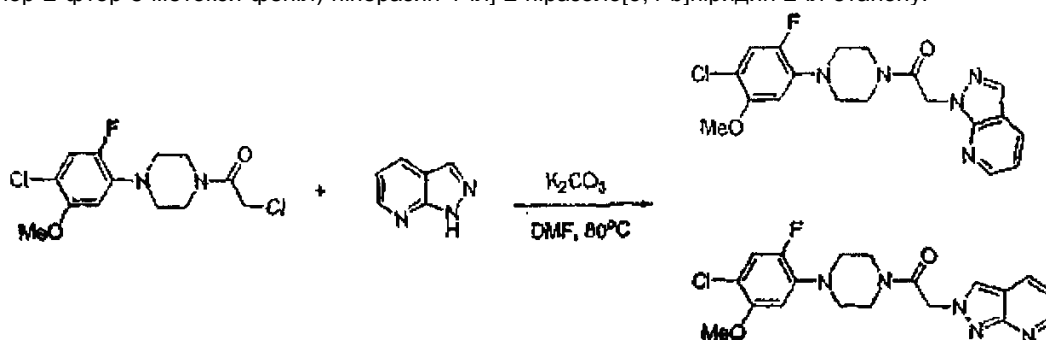


Дві названих сполуки синтезують відповідно до синтетичної методики, описаної в прикладі 6: Для 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-2-(S)-піперазин-1-іл]-2-піразоло[3,4-с]піридин-1-іл-етанону; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 9.02 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (m, 4H), 3.14 (m, 4H) MS (M+H)<sup>+</sup>, 386,5. Для 1-[4-(4-хлор-3-

метокси-феніл)-2-(S)-піперазин-1-іл]-2-піразоло[3,4-с]піридин-2-іл-етанону; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 9.22 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.39 (dd, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (m, 4H), 3.14 (m, 4H). MS (M+H)<sup>+</sup>, 386,5.

## Приклад 12

Синтез 1-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл-етанону та 1-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-піразоло[3,4-*b*]піридин-2-іл-етанону.



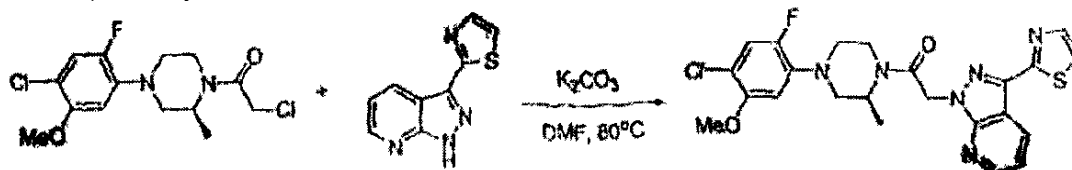
Дві названих сполуки синтезують відповідно до синтетичної методики, описаної в прикладі 6. Для

1-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл-етанону: LCMS (ES) *M*+*H*, 404,5, *R*<sub>f</sub> 2,14 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 × 50 мм, 5μ, 35 °С, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 ацетонітрил

%). Для 1-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-піразоло [3,4-*b*]піридин-2-іл-етанону: LCMS (ES) *M*+*H*, 404,5, *R*<sub>f</sub> 1,76 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 × 50 мм, 5μ, 35 °С, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 ацетонітрил).

## Приклад 13

Синтез 1-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метокси-феніл)-2-(*S*)-метил-піперазин-1-іл]-2-(3-тіазол-2-іл-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-етанону.

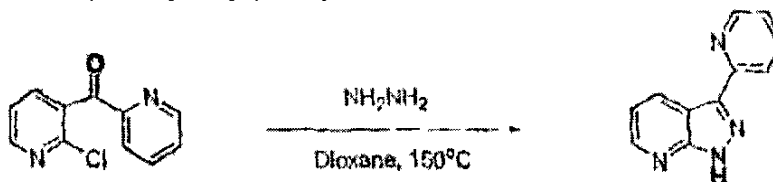


Названу сполуку синтезують відповідно до синтетичної методики, описаної в прикладі 6: LCMS (ES) *M*+*H* 501,5, *R*<sub>f</sub> 2,82 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 × 50 мм, 5μ, 35 °С, швидкість потоку 1 мл/хв.,

2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 ацетонітрил).

## Приклад 14

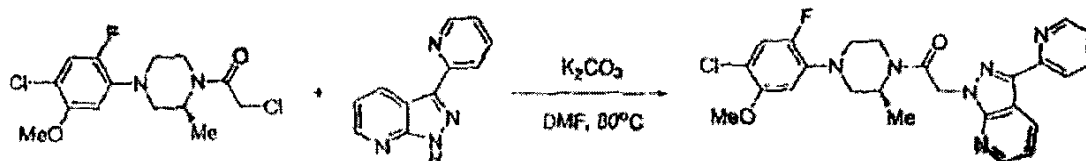
Синтез 3-піридин-2-іл-1H-піразоло[3,4-*b*]піридину.



Названу сполуку синтезують відповідно до синтетичної методики, описаної в прикладі 2.

## Приклад 15

Синтез 1-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метокси-феніл)-2-(S)-метил-піперазин-1-іл]-2-(3-піридин-2-іл-піразоло[3,4-b]піридин-1-іл)-етанону.



Названу сполуку синтезують відповідно до синтетичної методики, описаної в прикладі 6: LCMS (ES) M+H 495,54, R<sub>f</sub> 2,73 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1

мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил).

## Приклад 16

Синтез 3-хлор-1H-піразоло[3,4-b]піридину.

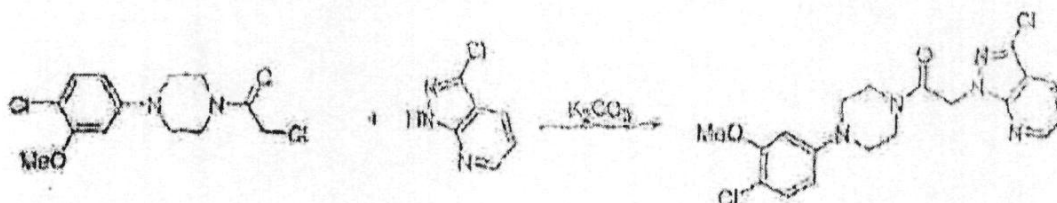


1H-піразоло[3,4-b]піридин (89 мг) і N-хлорсукцинімід (220 і мг) змішують в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 мл) і нагрівають при 45 °C протягом 16 год., потім охолоджують до кімнатної температури. Отриману

суміш очищують флеш-хроматографією (силікагель, 50 % гексан/етилацетат) і одержують 3-хлор-1H-піразоло[3,4-b]піридину.

## Приклад 17

Синтез 1-[4-(4-хлор-3-метоксифеніл) піперазин-1-іл]-2-(3-хлорпіразоло[3,4-b]піридин-1-іл)-етанону.

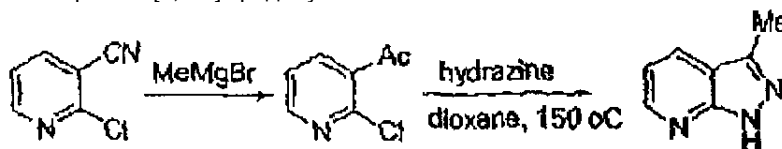


Названу сполуку синтезують відповідно до синтетичної методики, описаної в прикладі 6: LCMS (ES) M+H 420,5, R<sub>f</sub> 2,37 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв.,

2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил).

## Приклад 18

Синтез 3-метил-1H-піразоло[3,4-b]піридину

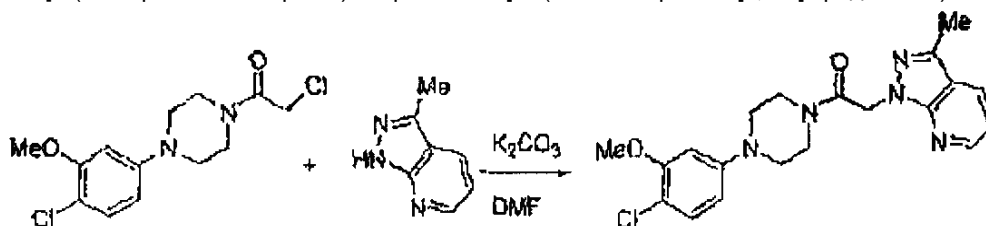


До розчину 2-хлор-3-ціанопіридину (139 мг) у тетрагідрофурані (5 мл) при 0 °C додають краплями розчин MeMgBr (3 M в ефірі, 0,67 мл). Отриману суміш відігривають до кімнатної температури та перемішують 3 год. Реакційний розчин охолоджують до 0 °C і додають до нього водний розчин HCl (2M, 5 мл). Реакційний розчин потім перемішують додатково протягом 16 год. за кімнатної температури та нейтралізують додаванням насиченого розчину бікарбонату натрію (NaHCO<sub>3</sub>). Реакційний розчин фільтрують для видалення будь-

якого осаду та фільтрат промивають етилацетатом (3 × 10 мл) і водним розчином солі (NaCl) (10 мл). Органічний шар потім сушать над сульфатом натрію (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрують і концентрують in vacuo і одержують 2-хлорпіридин у вигляді жовтого порошку, який застосовують без подальшого очищення. Названа сполука (3-метил-1H-піразоло[3,4-b]піридин) одержують із 3-ацетил-2-хлорпіридину відповідно до синтетичної методики, описаної в прикладі 2.

## Приклад 19

Синтез 1-[4-(4-хлор-3-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-(3-метилпіразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-етанону.

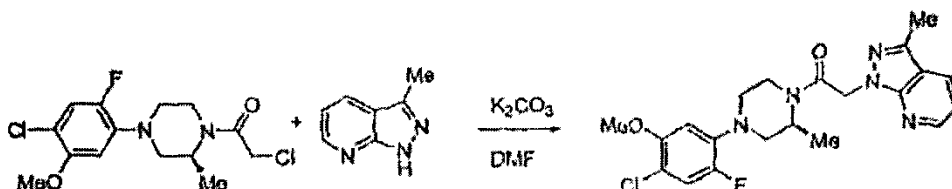


Названу сполуку синтезують відповідно до синтетичної методики, описаної в прикладі 6: LCMS (ES) *M*+*H* 400,5, *R*<sub>f</sub> 2,12 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв.,

2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил).

## Приклад 20

Синтез 1-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метоксифеніл)-2-метилпіперазин-1-іл]-2-(3-метилпіразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-етанону.

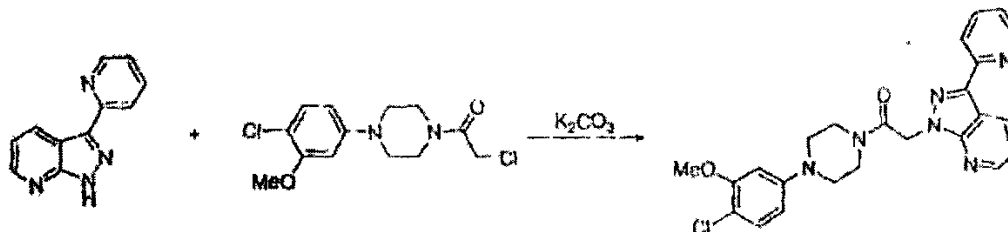


Названу сполуку синтезують відповідно до синтетичної методики, описаної в прикладі 6: LCMS (ES) *M*+*H* 432,5, *R*<sub>f</sub> 2,42 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв.,

2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил).

## Приклад 21

Синтез 1-[4-(4-хлор-3-метоксифеніл) піперазин-1-іл]-2-(3-піридин-2-іл-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-етанону.

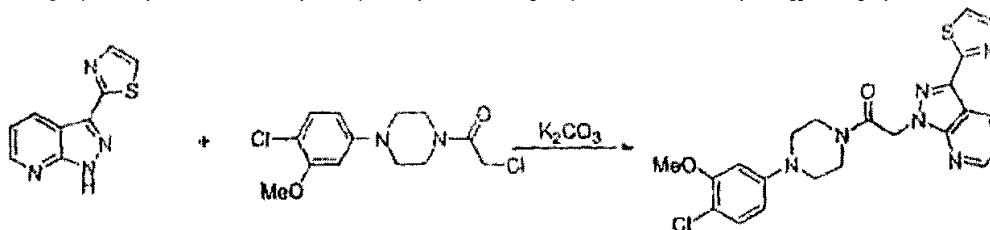


Названу сполуку синтезують відповідно до синтетичної методики, описаної в прикладі 6: LCMS (ES) *M*+*H* 463,5, *R*<sub>f</sub> 2,32 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв.,

2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил).

## Приклад 22

Синтез 1-[4-(4-хлоро-3-метоксифеніл) піперазин-1-іл]-2-(3-тіазол-2-іл-піразо[3,4-*b*]піридин-1-іл)етанону.



Названу сполуку синтезують відповідно до синтетичної методики, описаної в прикладі 6: LCMS

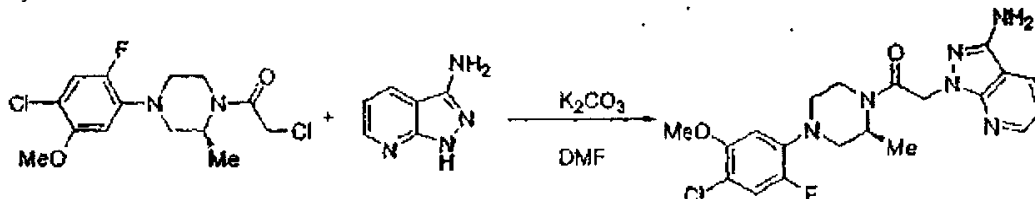
(ES) *M*+*H* 469,5, *R*<sub>f</sub> 2,43 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1×50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5

хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 %

ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил).

#### Приклад 23

Синтез 2-(3-амінопіразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-1-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метоксифеніл)-2-метилпіперазин-1-іл]етанону.

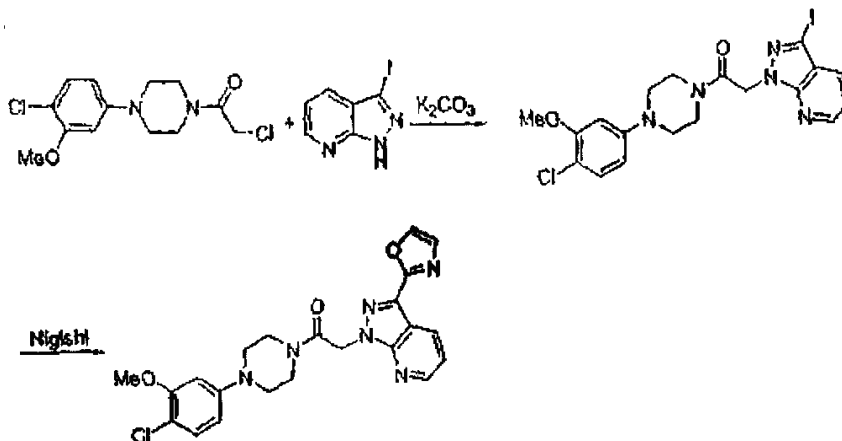


1H-піразоло[3,4-*b*]піридин-3-іамін (67 мг), 2-хлор-1-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метокси-феніл)-2-метил-піперазин-1-іл]-етанон (167 мг) і  $K_2CO_3$  (414 мг) змішують у ДМФА (1 мл) і нагрівають при 80 °C 2 год., потім охолоджують до кімнатної температури. Отриману суміш очищують препаративною ВЕРХ і одержують 2-(3-амінопіразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-1-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метоксифеніл)-2-метилпіперазин-1-іл]етанон у

виділі жовтого порошку. LCMS (ES)  $M+H$  433,5,  $R_f$  2,06 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил).

#### Приклад 24

Синтез 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(3-оксазол-2-іл-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-етанону.

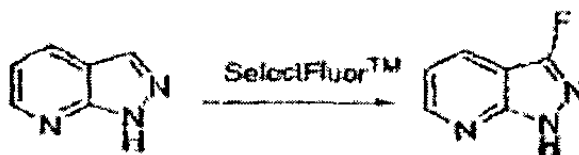


Названу сполуку синтезують відповідно до синтетичної методики, описаної в прикладі 7: LCMS (ES)  $M+H$  453,5,  $R_f$  2,20 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв.,

2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил).

#### Приклад 25

Синтез 3-фтор-1H-піразоло[3,4-*b*]піридину.

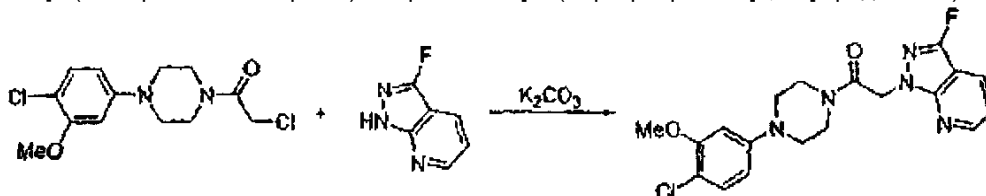


Названу сполуку синтезують відповідно до синтетичної методики, описаної в прикладі 5 із застосуванням SelectFluor™ (1-хлорметил-4-фтор-

1,4-діазоніабіцикло[2.2.2]октан біс(тетрафтороборат)) як електрофіла.

## Приклад 26

Синтез 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл) піперазин-1-іл]-2-(3-фтор-піразоло[3,4-б]піридин-1-іл)-етанону.

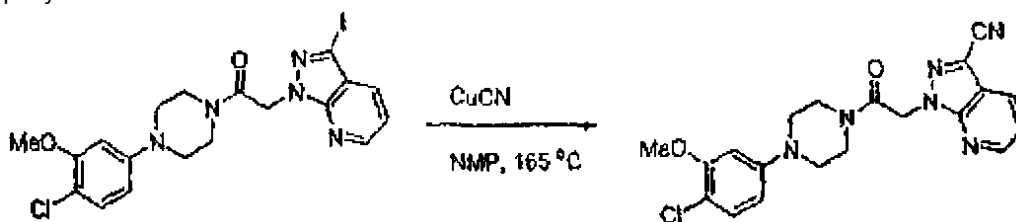


Названу сполуку синтезують відповідно до синтетичної методики, описаної в прикладі 6: LCMS (ES) M+H 404,5, R<sub>t</sub> 2,27 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв.,

2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил).

## Приклад 27

Синтез 1-{2-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-оксо-етил}-1Н-піразоло[3,4-б]піридин-3-карбонітрилу.

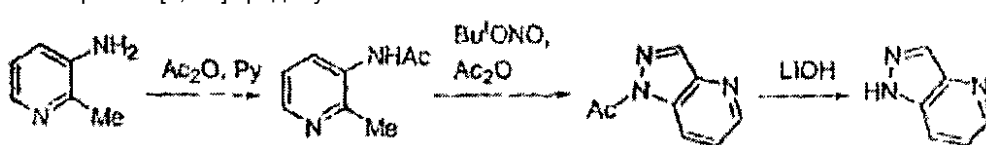


1-[4-(4-хлор-3-метоксифеніл) піперазин-1-іл]-2-(йодо-піразоло[3,4-б]піридин-1-іл)-етанон (128 мг) і CuCN (112 мг) змішують в N-метилпіридоні (NMP) (1 мл) і нагрівають при 165 °C 16 год., потім охолоджують до кімнатної температури. Реакційну суміш очищують препаративною ВЕРХ і одержують 1-{2-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-оксо-етил}-1Н-піразоло[3,4-б]піридин-3-

карбонітрил у вигляді білого порошку: LCMS (ES) M+H 411,5, R<sub>t</sub> 2,33 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил).

## Приклад 28

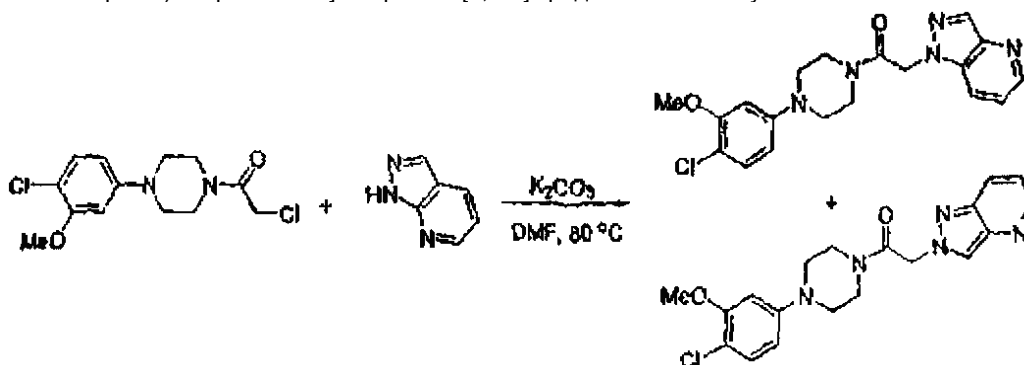
Синтез 1Н-піразоло[4,3-б]піридину.



1Н-піразоло[4,3-б] синтезують відповідно до синтетичної методики, описаної в прикладі 4: LCMS (ES) M+H 120,3.

## Приклад 29

Синтез 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)піперазин-1-іл]-2-піразоло[4,3-б]піридин-1-іл-етанон та 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)піперазин-1-іл]-2-піразоло[4,3-б]піридин-2-іл-етанону.



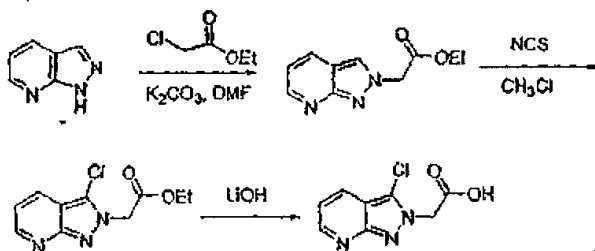


Дві названих сполуки синтезують відповідно до синтетичної методики, описаної в прикладі 6: Для 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)піперазин-1-іл]-2-піразоло[4,3-*b*]піридин-1-іл-етанону;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 Гц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.71 (dd, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.51 (dd, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.19 (m, 2H). LCMS (ES)  $M+H$  386,5,  $R_f$  1,84 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1  $\times$  50 мм, 5  $\mu$ , 35  $^\circ\text{C}$ , швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил).

Для 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)піперазин-1-іл]-2-піразоло[4,3-*b*]піридин-2-іл-етанону;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.55 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.44 (d, 1H), 6.40 (dd, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.13 (m, 4H). LCMS (ES)  $M+H$  386,5,  $R_f$  1,69 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1  $\times$  50 мм, 5  $\mu$ , 35  $^\circ\text{C}$ , швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил).

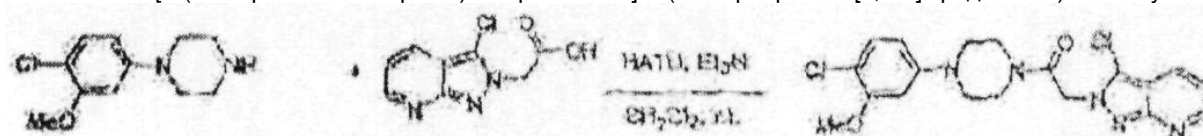
#### Приклад 30

Синтез 2-(3-хлоро-піразоло[3,4-*b*]піридин-2-іл)-оцтової кислоти.



#### Приклад 31

Синтез 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)піперазин-1-іл]-2-(3-хлоро-піразоло[3,4-*b*]піридин-2-іл)-етанону.



Названу сполуку синтезують за стандартних умов одержання амідів із застосуванням 2-(7-аза-1H-бензотріазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроніум гексафторфосфату (HATU) як реагента подвоювання: LCMS(ES)  $M+H$  420,4,  $R_f$  2,17 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1  $\times$  50 мм, 5  $\mu$ , 35  $^\circ\text{C}$ , швидкість

Одержання піразоло[3,4-*b*]піридин-2-іл-оцтової кислоти етилового ефіру: цю сполуку синтезують відповідно до синтетичної методики, описаної в прикладі 6 із застосуванням етилового ефіру хлороцтової кислоти замість 2-хлор-1-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метоксифеніл)-2-(*S*)-метилпіперазин-1-іл]етанону.

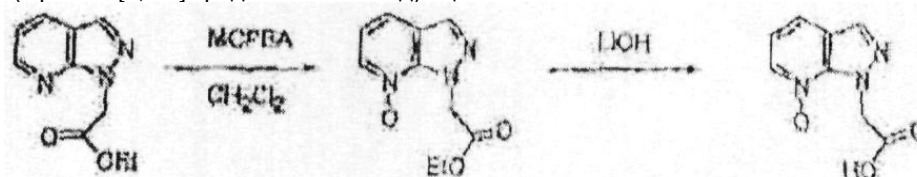
Одержання (3-хлор-піразоло[3,4-*b*]піридин-2-іл)-оцтової кислоти етилового ефіру: До розчину піразоло[3,4-*b*]піридин-2-іл-оцтової кислоти етилового ефіру (40,2 мг, 0,2 ммоль, 1 екв.) в 1 мл дихлорметану додають NCS (32,7 мг, 1,2 ммоль, 1,2 екв.). Отриману суміш нагрівають до 70  $^\circ\text{C}$  30 хв., охолоджують до кімнатної температури та розбавляють 100 мл дихлорметану. Органічний розчин промивають 50 мл насиченого водного розчину натрію бікарбонату та 50 мл розчину солі. Органічний шар відокремлюють і сушать над сульфатом натрію. Випаровування розчинника *in vacuo* дає 46,7 мг (3-хлор-піразоло[3,4-*b*]піридин-2-іл)-оцтової кислоти етилового ефіру у вигляді жовтої твердої речовини.

Синтез 2-(3-хлоро-піразоло[3,4-*b*]піридин-2-іл)-оцтової кислоти: (3-хлор-піразоло[3,4-*b*]піридин-2-іл)-оцтової кислоти етиловий ефір обробляють 1N розчином гідроксиду літію (LiOH) (1 екв.) в 1 мл MeOH і одержують 2-(3-хлоро-піразоло[3,4-*b*]піридин-2-іл)-оцтову кислоту, яку застосовують у наступних реакціях без подальшого очищення: LCMS(ES)  $M+H$  212,0,  $R_f$  0,34 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1  $\times$  50 мм, 5  $\mu$ , 35  $^\circ\text{C}$ , швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил).

потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил).

#### Приклад 32

Синтез 2-(піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл-7-оксид)-оцтової кислоти.



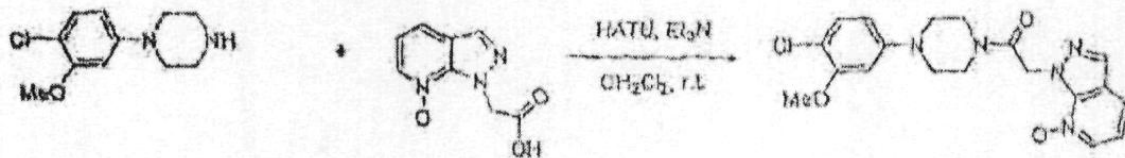
Одержання 2-(піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл-7-оксид)-оцтової кислоти етилового ефіру: До розчину піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл-оцтової кислоти етилового ефіру (205,4 мг, 1 ммоль, 1 екв.) 10 мл дихлорметану при 0 °C додають метаклорпероксибензойну кислоту (м-CPBA) (345,3 мг, 1,5 ммоль, 1,5 екв.). Отриману суміш відігривають до кімнатної температури та реакційну суміш перемішують протягом ночі. До реакційної суміші додають 1 мл піридину та суміш перемішують ще 30 хв. перед видаленням розчинника та одержанням залишку. Залишок розводять в 200 мл дихлорметану та промивають водним розчином 1N NaOH (10 мл × 2), розчином солі (20 мл). Органічний шар відокремлюють і висушують над сульфатом натрію. Випаровування *in vacuo* дає 2-(піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл-7-оксид)-оцтової кислоти етиловий ефір у вигляді білої жовтої твердої речовини, який застосовується без подальшого

очищення: LCMS(ES) *M*+*H* 222,4, *R*<sub>f</sub> 1,48 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил).

Синтез 2-(піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл-7-оксид)-оцтової кислоти: 2-(піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл-7-оксид)-оцтової кислоти етиловий ефір обробляють 1N розчином LiOH (1 екв.) в 1 мл метанолу (MeOH) і одержують 2-(піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл-7-оксид)-оцтову кислоту: LCMS(ES) *M*+*H* 194,2, *R*<sub>f</sub> 0,22 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил).

#### Приклад 33

Синтез 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)піперазин-1-іл]-2-(піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл-7-оксид)-етанону.

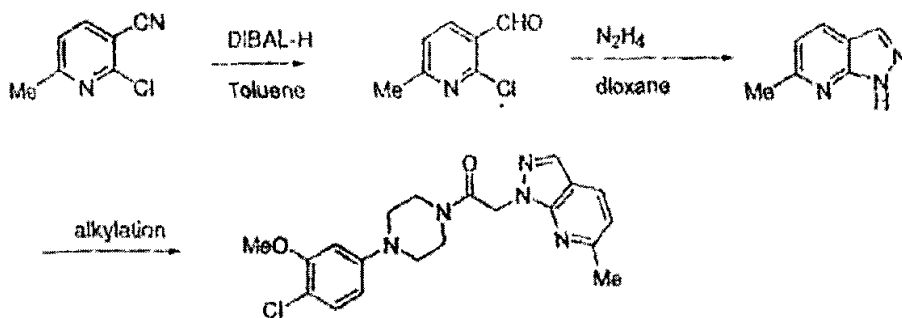


Названу сполуку синтезують за стандартних умов одержання амідів як це описано в прикладі 43 із застосуванням (HATU) як реагента подвоювання: LCMS(ES) *M*+*H* 402,5, *R*<sub>f</sub> 1,54 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість

потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил).

#### Приклад 34

Синтез 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(6-метил-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-етанону.

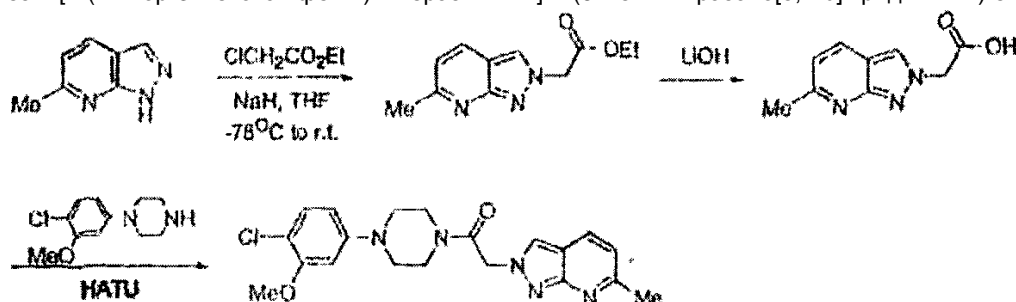


2-хлор-3-ціано-6-піколін відновлюють діізобутилалюміній гідридом (DIBAL-H) відповідно до методики описаної в літературі (Baker et.al., J. Org. Chem., 1980, 45, 1354-1362.) і потім проводять гідразинову конденсацію, як це описано в прикладі 1, для одержання відповідного 6-метил-1H-піразоло[3,4-*b*]піридину, який потім алкілюють за методикою, описаною в прикладі 6 і одержують

сполуку у вигляді білого порошку: LCMS (ES) *M*+*H* 400,5, *R*<sub>f</sub> 2,161 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил).

## Приклад 35

Синтез 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(6-метил-піразоло[3,4-*b*]піридин-2-іл)-етанону.



Одержання (6-метил-піразоло[3,4-*b*]піридин-2-іл)-оцтової кислоти етилового ефіру: до розчину 1H-6-метил-піразоло[3,4-*b*]піридину (1 ммоль, 1 екв.) в 3 мл ТГФ порціями додають NaH (1,5 ммоль, 1,5 екв.) при 0 °C в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішують при 0 °C 10 хвилин, потім повільно додають надлишок 2-хлоретилацетату при 0 °C. Отриману суміш повільно відігривають до кімнатної температури та перемішують ще 2 год. До реакційної суміші додають насичений водний розчин  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і водну суміш екстрагують 300 мл EtOAc. Органічний екстракт відокремлюють і промивають насиченим розчином натрію бікарбонату, розчином солі, фільтрують і сушать над сульфатом натрію. Органічний розчинник видаляють *in vacuo* і сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі та одержують 50,2 мг необхідного продукту: ВЕРХ час утримання = 0,78 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2.1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням

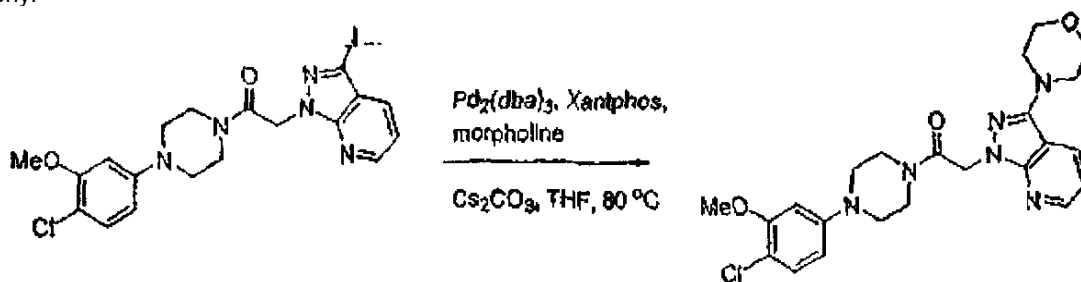
100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил); MS (ES)  $\text{M}+\text{H}$  очікуваний = 220.1, отриманий = 220.4.

Одержання (6-метил-піразоло[3,4-*b*]піридин-2-іл)-оцтової кислоти: цю сполуку синтезують за стандартною методикою гідролізу складних ефірів, як це описано в прикладі 30 із застосуванням 1N LiOH як основи. Ізольований продукт застосовують на наступній стадії без очищення.

Одержання 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(6-метил-піразоло[3,4-*b*]піридин-2-іл)-етанону: названу сполуку синтезують за стандартною методикою пептидного подвоювання із застосуванням HATU як реагента, який подвоює: 1H ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 8.04 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.40 (dd, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 3.13 (m, 4H). LCMS отриманий для  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 400,5.

## Приклад 36

Синтез 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(3-морфолін-4-іл-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-етанону.

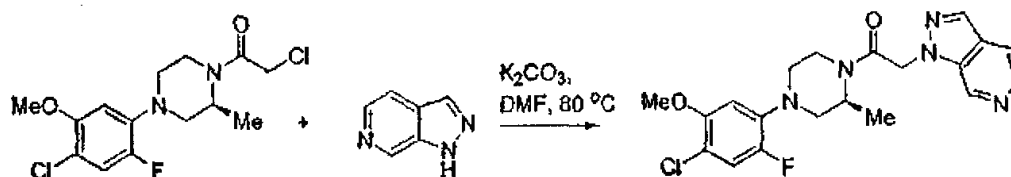


Суміш 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(3-йодо-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-етанону (102,4 мг), морфоліну (0,20 мл), Xantphos (35 мг),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (18,3 мг) та  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (97 мг) у ТГФ (1 мл) нагрівають до 80 °C протягом 12 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розводять EtOAc (3 мл) і фільтрують. Фільтрат випаровують *in vacuo*. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (силікагель,

гексан/EtOAc) і одержують названу сполуку у вигляді білого порошку: LCMS (ES)  $\text{M}+\text{H}$  471,6,  $R_f$  2,043 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2.1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил).

## Приклад 37

Синтез 1-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метокси-феніл)-2-(S)-метил-піперазин-1-іл]-2-піразоло[3,4-с]піридин-1-іл-етанону.

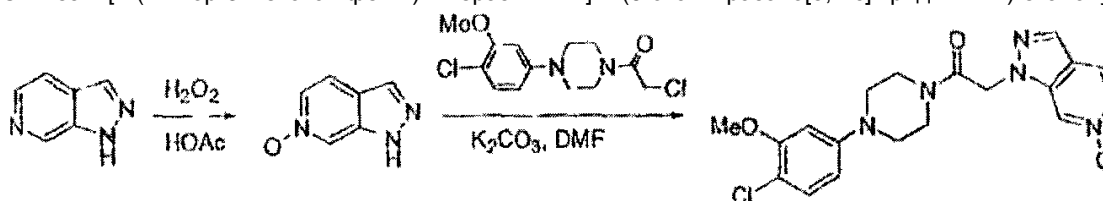


Названу сполуку синтезують відповідно до методики алкілювання, описаної в прикладі 6: LCMS (ES) M+H 418,4, R<sub>t</sub> 2,055 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2.1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1

мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил).

## Приклад 38

Синтез 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(6-окси-піразоло[3,4-с]піридин-1-іл)-етанону.

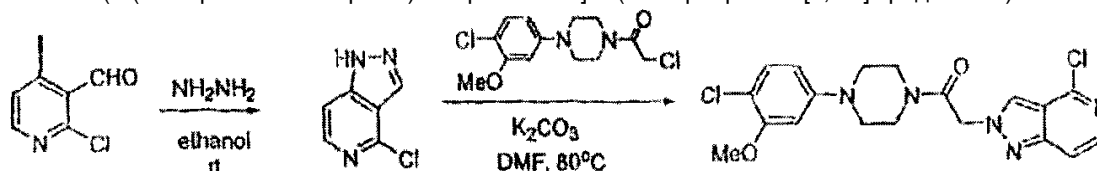


Суміш 6-азаіндазолу (119 мг), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0,2 мл) в оцтовій кислоті (5 мл) нагрівають до 60 °C 2 год. Отриману суміш охолоджують до кімнатної температури та концентрують in vacuo. Сирий залишок розчиняють в EtOAc (10 мл), промивають насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (3 мл), висушують (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрують і випаровують in vacuo. Сирий продукт (N-оксид) алкілюють за методикою,

описаною в прикладі 6, для одержання названого продукту у вигляді білого порошку: LCMS (BS) M+H 402,4, R<sub>t</sub> 2,147 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2.1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил).

## Приклад 39

Синтез 1-(4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл)-2-(4-хлор-піразоло[4,3-с]піридин-2-іл)-етанону.



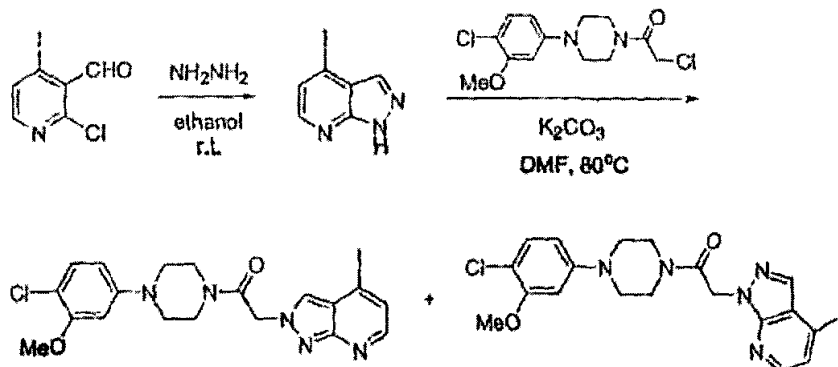
Одержання 1H-4-хлор-піразоло[4,3-с]піридину: до суміші 2-хлор-4-йодопіридину-3-карбальдегіду (6,24 ммоль, 1 екв.) та 5 мл етанолу додають 4 мл гідазину (надлишок), отриману суміш перемішують за кімнатної температури 6 год. Реакційний розчин концентрують in vacuo і сирий продукт розводять в 50 мл води, та екстрагують 500 мл дихлорметану. Органічний шар потім промивають розчином солі, сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують із одержанням сирого залишку. Сирий залишок розчиняють в 10 мл дихлорметану та перемішують 5 хвилин. Твердий залишок відокремлюють фільтрацією, промивають 2 мл дихлорметану та сушать in vacuo і одержують 350,2 мг 1H-4-хлор-піразоло[4,3-с]піридину: ВЕРХ час утримання = 0,44 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2.1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість

потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил); MS (ES) M+H очікуваний = 154,0, отриманий = 154,3.

Синтез 1-(4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл)-2-(4-хлор-піразоло[4,3-с]піридин-2-іл)-етанону: названа сполука була синтезована за стандартною методикою алкілювання, наведеною в прикладі 6, із застосуванням 1H-4-хлор-піразоло[4,3-с]піридину: 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ.8.18 (d, 1H), 7.31(dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (m, 4H), 3.14 (m, 4 H). LCMS отриманий для (M+H)<sup>+</sup>: 420.4.

## Приклад 40

Синтез 1-(4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл)-2-(4-йод-піразоло[4,3-с]піридин-1-іл)-етанону та 1-(4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл)-2-(4-йод-піразоло[4,3-с]піридин-2-іл)-етанону.

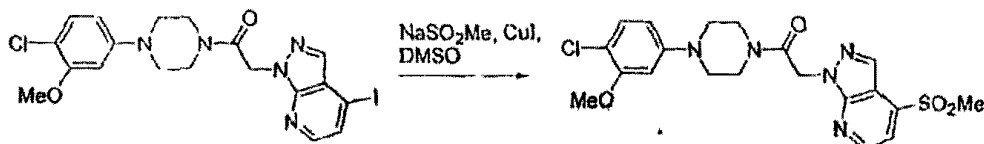


Одержання 1H-4-йод-піразоло[3,4,б]піридину: до суміші 2-хлоро-4-йодпіридин-3-карбальдегіду (6,24 ммоль, 1 екв.) і 5 мл етанолу додають 4мл гідрозину (надлишок), отриману суміш перемішують за кімнатної температури 6 год. Реакційну суміш концентрують in vacuo і сирий продукт розводять в 50 мл води, і екстрагують 500 мл дихлорметану. Органічний шар промивають розчином солі, висушують над безводним сульфатом натрію та концентрують in vacuo, і одержують сирий залишок. До цього залишку додають 10 мл дихлорметану, отриману суміш перемішують 5 хвилин, при цьому випадає осад небажаного ізомеру циклізації (1H-4-хлор-піразоло[3,4,с]піридин), який видаляють фільтруванням. Фільтрат концентрують in vacuo і очищують на колонці із силікагелем (від 35 % ацетону до 50 % ацетону в гексані) і одержують 250,0 мг 1H-4-йодо-піразоло[3,4,с]піридину із чистотою близько 85 %, який застосовують без подальшого очищення: ВЕРХ час утримання = 1,22 хв. (Agilent Zorbax SB-018, 2.1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил); MS (ES) M+H очікуваний = 512,0, отриманий = 512,4.

Синтез 1-(4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл)-2-(4-йод-піразоло[4,3-с]піридин-1-іл)-етанону та 1-(4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл)-2-(4-йод-піразоло[4,3-с]піридин-2-іл)-етанону: названі сполуки синтезують за стандартною методикою алкілювання, описаною в прикладі 6. Для 1-(4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл)-2-(4-йод-піразоло[4,3-с]піридин-1-іл)-етанону: ВЕРХ час утримання = 2,50 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2.1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил); MS (ES) M+H очікуваний = 512,0, отриманий = 512,4; для 1-(4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл)-2-(4-йод-піразоло[4,3-с]піридин-2-іл)-етанону: ВЕРХ час утримання = 2,23 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2.1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил); MS (ES) M+H очікуваний = 512,0, отриманий = 512,4.

## Приклад 41

Синтез 1-(4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл)-2-(4-метилсульфоніл-піразоло[4,3-с]піридин-1-іл)-етанону.

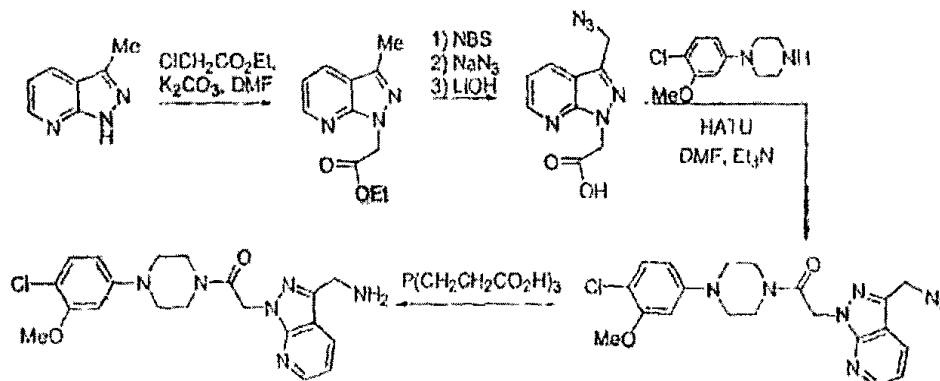


Суміш 1-(4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл)-2-(4-йод-піразоло[4,3-с]піридин-1-іл)-етанону (0,1 ммоль, 1 екв.), CuI (0,3 ммоль, 3 екв.) і NaSO<sub>2</sub>Me (0,3 ммоль, 1 екв.) в 1 мл ДМСО нагрівають при 80 °C 2 год. Реакційний розчин охолоджують до кімнатної температури та розводять 20 мл насиченого водного розчину NH<sub>4</sub>Cl і 200 мл EtOAc. Розведену суміш інтенсивно перемішують 2 год. Органічний шар відокремлюють,

промивають розчином солі, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують in vacuo та одержують сирий продукт. Очищення ВЕРХ дає 40,2 мг необхідних продуктів: 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.76 (d, 1H), 8.49(d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.44 (dd, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (m, 4H), 3.22 (m+s, 4H+3H). LCMS отриманий для (M+H)<sup>+</sup>: 464.4.

Приклад 42  
Синтез

1-(4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл)-2-(3-амідометил-піразоло[3,4-б]піридин-1-іл)-етанону.



Одержання (3-метил-піразоло[3,4-б]піридин-1-іл)оцтової кислоти етилового ефіру: цю сполуку синтезують відповідно до стандартної методики алкілювання, одна із яких описана в прикладі 6: ВЕРХ час утримання = 2,06 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2.1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил); MS (ES) M+H очікуваний = 220,1, отриманий = 220,4.

Одержання [3-(бромометил)-піразоло[3,4-б]піридин-1-іл]оцтової кислоти етилового ефіру: суміш (3-метил-піразоло[3,4-б]піридин-1-іл)етилацетату (2,5 ммоль, 1 екв.), NBS (3,0 ммоль, 1,2 екв.) і перекису бензоїла (0,05 ммоль, 0,02 екв.) в 10 мл CCl<sub>4</sub> кип'ятять протягом 1,5 год. Отриману суміш охолоджують до кімнатної температури та розбавляють 500 мл EtOAc. Отриманий розчин потім промивають 100 мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію, розчином солі, висушують над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують in vacuo. Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (від 20 % EtOAc у гексані до 35 % EtOAc у гексані) і одержують 450,2 мг необхідних продуктів: ВЕРХ час утримання = 2,50 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2.1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил); MS (ES) M+H очікуваний = 298,0, отриманий = 298,3.

Одержання (3-азідо-піразоло[3,4-б]піридин-1-іл)оцтової кислоти етилового ефіру: суміш (3-(бромометил)-піразоло[3,4-б]піридин-1-іл)оцтової кислоти етилового ефіру (0,5 ммоль, 1 екв.) і азиду натрію (1 ммоль, 2 екв.) в 1 мл ДМФА нагрівають при 80 °C 1 год. Отриману суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють 150 мл EtOAc, промивають водою (40 мл × 3), розчином солі, висушують над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують in vacuo. Розчинник видаляють in vacuo і одержують 135,2 мг необхідні продукти: ВЕРХ час утримання = 1,84 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2.1 × 50 мм, 5μ, 35 °C,

швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил); MS (ES) M+H очікуваний = 261,1, отриманий = 261,4.

Одержання [3-(азидометил)-піразоло[3,4-б]піридин-1-іл]оцтової кислоти: цю сполуку синтезують за стандартною методикою гідролізу, описаною в прикладі 30, із застосуванням IN LiOH: ВЕРХ час утримання = 1,94 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2.1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил); MS (ES) M+H очікуваний = 233,1, отриманий = 233,4.

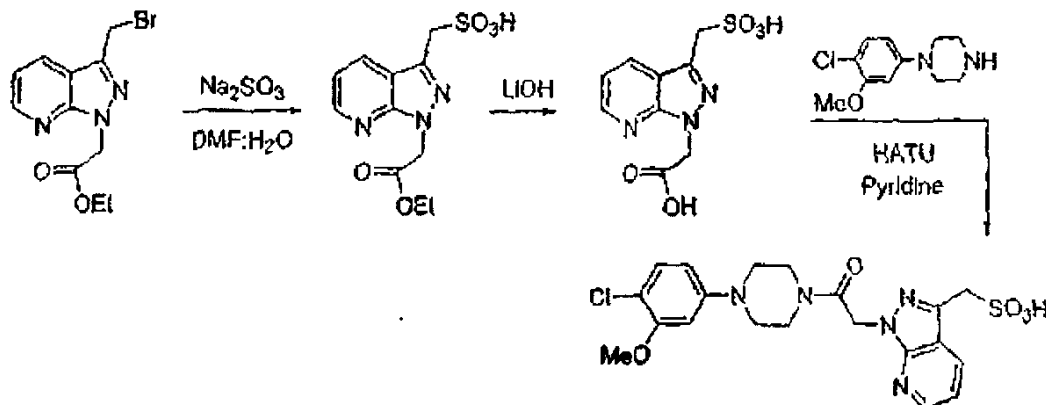
Одержання 1-(4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл)-2-(3-азидометил-піразоло[3,4-б]піридин-1-іл)-етанону: цю сполуку синтезують за стандартною методикою пептидного подвоювання, як це описано в прикладі 43, із застосуванням HATU як реактива подвоювання: ВЕРХ час утримання = 2,36 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2.1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил); MS (ES) M+H очікуваний = 441,2, отриманий = 441,5.

Синтез 1-(4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл)-2-(3-амідометил-піразоло[3,4-б]піридин-1-іл)-етанону: до розчину 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(3-азидометил-піразоло[3,4-б]піридин-1-іл)-етанону (0,21 ммоль, 1 екв.) в 2 мл ТГФ краплями за кімнатної температури додають розчин HCl солі трис(2-карбоксиетил)фосфіну в 0,5 мл води. Отриману суміш перемішують за кімнатної температури 30 хв. Реакційний розчин концентрують in vacuo і сирий залишок розбавляють 150 мл дихлорметану, промивають 25 мл води, розчином солі та висушують над сульфатом натрію. Розчинник видаляють in vacuo і сирий залишок очищують ВЕРХ і одержують 26,2 мг кінцевого продукту: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.17 (dd, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.44 (dd, 1H),

5.40 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (m, 4H), 3.19 (m, 4H). LCMS який спостерігається для (M+H)<sup>+</sup>: 416,4.

#### Приклад 43

Синтез 1-(4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл)-2-(3-сульфонової кислоти-метил-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-етанону.



Одержання [3-(сульфонової кислоти-метил)-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл]оцтової кислоти етилового ефіру: суміш (3-(бромметил)-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)оцтової кислоти етилового ефіру (0,13 ммоль, 1 екв.) і сульфату натрію (1,8 ммоль, надлишок) у суміші з 1 мл ДМФА та 0,5 мл води нагрівають при 80 °C 1 год. Отриманий розчин охолоджують до кімнатної температури та розчинник видаляють *in vacuo*. Залишок екстрагують 1:1 MeOH: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти висушують *in vacuo* і сирий залишок застосовують без подальшого очищення: ВЕРХ час утримання = 1,63 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрil / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрil); MS (ES) M+H очікуваний = 300,1, отриманий = 300,5.

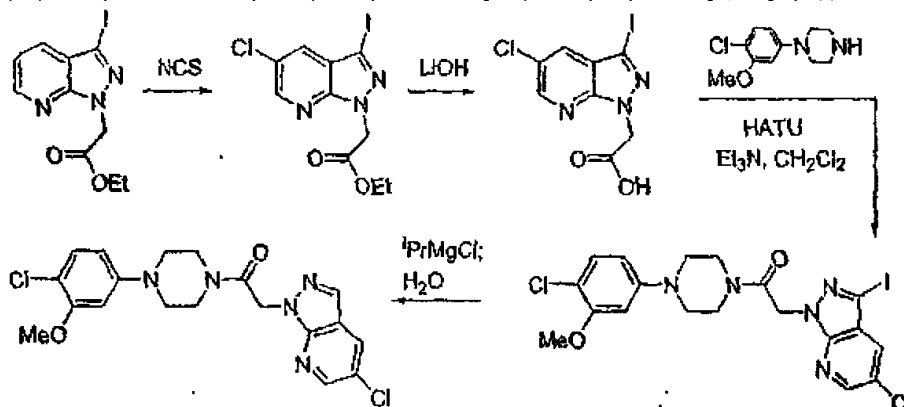
Одержання [3-(сульфонової кислоти-метил)-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл]оцтової кислоти: цю сполуку синтезують за стандартною методикою гідролізу, описаною в прикладі 30, із застосуван-

ням 1N LiOH як основи. Сирий продукт застосовують без подальшого очищення.

Синтез 1-(4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл)-2-(3-сульфонової кислоти-метил-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-етанону: суміш сульфоновної кислоти (100,2 мг, яка містить значну кількість неорганічної солі), 2 × HCl солі 1H-4-(4-хлор-3-метокси-феніл) піперазину (0,37 ммоль, надлишок) і HATU (0,37 надлишок) суспендували в 3 мл піридину та перемішували за кімнатної температури 3 год. Розчинник піридин видаляють *in vacuo* і сирий залишок екстрагують дихлорметаном (10 мл × 3). Органічні екстракти видаляють і сирий залишок очищують ВЕРХ і одержують 10 мг 1-(4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл)-2-(3-сульфонової кислоти-метил-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-етанону: ВЕРХ час утримання = 0,28 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрil / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрil); MS (ES) M+H очікуваний = 480,1, отриманий = 480,5.

#### Приклад 44

Синтез 1-(4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл)-2-(5-хлор-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-етанону.

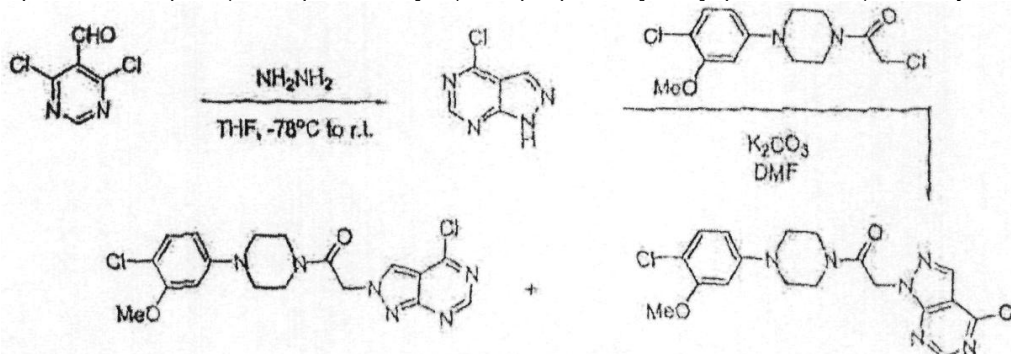


Одержання (3-йод-5-хлор-піразоло[3,4-b]піридин-1-іл)оцтової кислоти етилового ефіру: до розчину (3-йод-5-піразоло[3,4-b]піридин-1-іл)оцтової кислоти етилового ефіру (0,61,1 екв.) в 2 мл ДМФА додають N-хлорсукцинімід (NCS) (0,73,1,2 екв.) у твердому вигляді. Отриману суміш нагрівають до 70 °C 3 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та розбавляють 250 мл EtOAc. Розведену суміш потім промивають водою (100 мл × 3), розчином солі, висушують над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують *in vacuo*. Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (від 15 % EtOAc до 75 % EtOAc у гексані) і одержують 100,4 мг кінцевого продукту у вигляді білого порошку: ВЕРХ час утримання = 2,48 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2.1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил); MS (ES) M+H очікуваний = 365,9, отриманий = 366,3.

Одержання (3-йод-5-хлор-піразоло[3,4-b]піридин-1-іл)оцтової кислоти: цю сполуку синтезують за стандартною методикою гідролізу, описаною в прикладі 30, із застосуванням 1N LiOH: ВЕРХ час утримання = 1,78 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2.1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил); MS (ES) M+H очікуваний = 337,9, отриманий = 337,9.

#### Приклад 45

Синтез 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(4-хлор-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)-етанону та 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл) - піперазин-1-іл]-2-(4-хлор-піразоло[3,4-d]піримідин-2-іл)-етанону



Одержання 1H-4-хлор-піразоло[3,4-d]піримідину: цю сполуку синтезують за стандартною методикою гідразинової циклізації, описаною в прикладі 1: ВЕРХ час утримання = 0,36 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2.1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил); MS (ES) M+H очікуваний = 155,0, отриманий = 155,0.

Одержання 1-(4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл)-2-(3-йод-5-хлор-піразоло[3,4-b]піридин-1-іл)-етанону: названу сполуку синтезують за стандартною методикою пептидного подвоювання, як це описано в прикладі 43, із застосуванням НАТУ як реагента подвоювання: ВЕРХ час утримання = 2,71 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2.1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил); MS (ES) M+H очікуваний = 546,0, отриманий = 546,4.

Синтез 1-(4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл)-2-(5-хлор-піразоло[3,4-b]піридин-1-іл)-етанону: до розчину 1-(4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл)-2-(3-йод-5-хлор-піразоло[3,4-b]піридин-1-іл)-етанону (0,037 ммоль, 1 екв.) в 1,5 мл дихлорметану в атмосфері азоту, охолодженому до -40 °C, краплинами додають 30 мкл 2,0 М розчину ізопропілмагній хлориду (0,056 ммоль, 1,5 екв.) у ТГФ. Отриману суміш перемішують 30 хв. при -40 °C і потім краплинами додають водний розчин амоній хлориду за низької температури. Реакційний розчин відігрівають до кімнатної температури, розбавляють 200 мл EtOAc, промивають 50 мл води, розчином солі, висушують над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують *in vacuo*. Сирий продукт очищують ВЕРХ і одержують 5 мг кінцевого продукту: 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.44 (d, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.43 (dd, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (m, 4H), 3.20 (m, 4H). LCMS який спостерігається для (M+H)<sup>+</sup>: 421,1.

Синтез 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(4-хлор-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)-етанону та 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл) - піперазин-1-іл]-2-(4-хлор-піразоло[3,4-d]піримідин-2-іл)-етанону: ці сполуки синтезують із використанням 1H-4-хлор-піразоло[3,4-d]піримідину за допомогою методики алкілювання, описаної в прикладі 6: для 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл) піперазин-1-іл]-2-(4-хлор-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)-етанону; 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.76 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.44 (dd, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (m, 4H), 3.23 (m, 4H),

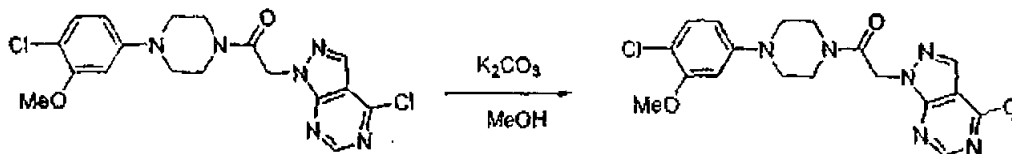


LCMS отриманий для  $(M+H)^+$ : 421,1; для 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(4-хлор-піразоло[3,4-d]піримідин-2-іл)-етанону; ВЕРХ час утримання = 1,70 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2.1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв.

градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил); MS (ES)  $M+H$  очікуваний = 421,1, отриманий = 421,1.

#### Приклад 46

Синтез 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(4-метокси-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)-етанону.

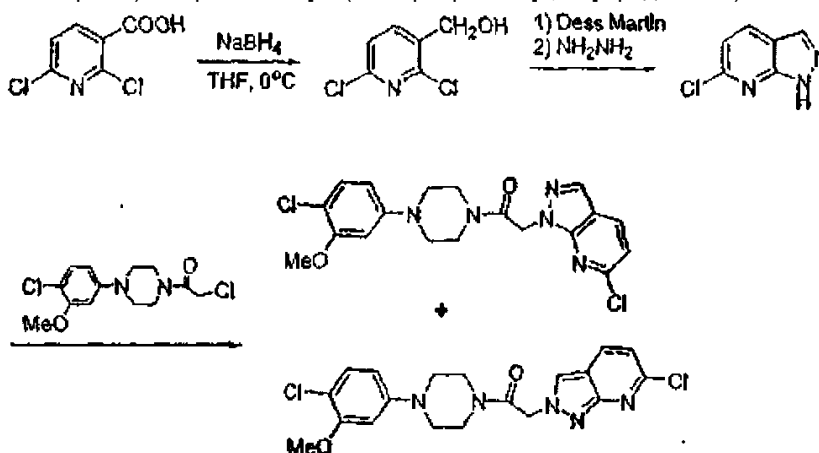


До розчину 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(4-хлор-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)-етанону (0,024 ммоль, 1 екв.) до 1 мл MeOH додають твердий карбонат калію (надлишок), отриману суміш нагрівають при 70 °C 30 хвилин, потім фільтрують і висушують у вакуумі. Сирий

продукт очищують ВЕРХ і одержують необхідний продукт у вигляді білого порошку:  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ) δ 8.90 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.44 (dd, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (m, 4H), 3.19 (m, 4H), 2.25 (s, 3H). LCMS отриманий для  $(M+H)^+$ : 418,9.

#### Приклад 47

Синтез 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(6-хлор-піразоло[3,4-b]піридин-1-іл)-етанону та 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(6-хлор-піразоло[3,4-b]піридин-2-іл)-етанону



Одержання (2,6-дихлор-3-піридиніл)метанолу: до розчину 2,6-дихлор-3-нікотинової кислоти (9 ммоль, 1 екв.) в 10 мл сухого ТГФ при 0 °C порціями додають  $NaBH_4$  (27 ммоль, 3 екв.) в атмосфері азоту. Після виділення газоподібного водню (яке спостерігають як кипіння реакційної суміші) до реакційної суміші краплями додають  $BF_3 \cdot OMe_2$  (27 ммоль, 3 екв.) при 0 °C. Отриману суміш перемішують при 0 °C 20 хвилин, потім повільно додають насичений водний розчин  $NH_4Cl$ . Реакційний розчин після цього відігривають до кімнатної температури і екстрагують 300 мл EtOAc, органічний шар промивають розчином солі, висушують над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують in vacuo та отримують білу тверду речовину, яку використовують в наступній реакції без подальшого очищення: ВЕРХ час утримання = 0,71 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2.1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 %

мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил); MS (ES)  $M+H$  очікуваний = 178,0, отриманий = 178,0.

Одержання 2,6-дихлор-3-формілпіридину: до розчину вищезгаданого спирту (2 ммоль, 1 екв.) в 10 мл дихлорметану за кімнатної температури додають карбонат калію (надлишок) у твердому вигляді та періодинат Десс-Мартіна (2 ммоль, 1 екв.). Отриману суміш перемішують за кімнатної температури 30 хвилин. До суміші додають 5 % водний розчин тіосульфату натрію та отриману суміш перемішують ще 10 хвилин. Реакційну суміш екстрагують 300 мл EtOAc і органічний шар промивають 50 мл 5 % водним розчином тіосульфату натрію, насиченим розчином бікарбонату натрію, солі та висушують над сульфатом натрію. Випаровування розчинника in vacuo дає 200,1 мг необхідного продукту у вигляді білої твердої речовини:  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ) δ 10.37 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.42 (d, 1H).

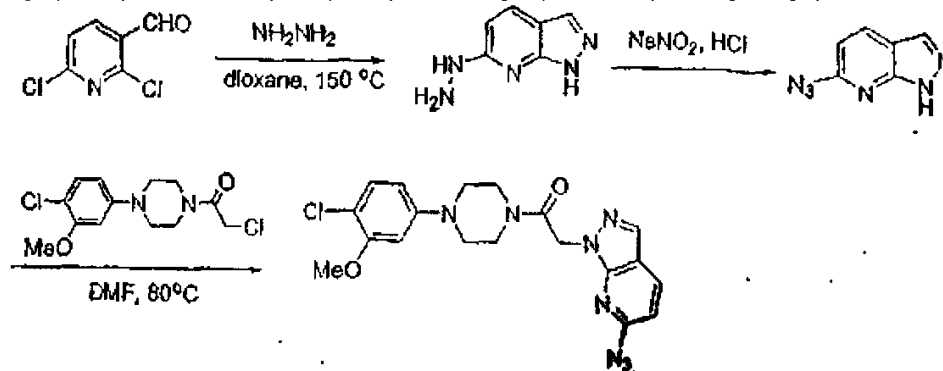
Одержання 6-хлор-піразоло[3,4-b]піридину: до розчину 2,6-дихлор-3-формілпіридину (0,89 ммоль, 1 екв.) в 3 мл ТГФ додають гідазин (1,06 ммоль, 1,2 екв.) за кімнатної температури. Отриманий розчин нагрівають у запаяній ампулі при 120 °C протягом ночі. Розчинник видаляють in vacuo і сухий залишок поміщають у колонку із силікагелем. Хроматографічне очищення на силікагелі дає 29,5 мг кінцевого продукту: ВЕРХ час утримання = 2,17 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2.1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил); MS (ES) M+H очікуваний = 154,0, отриманий = 154,0.

Синтез 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(6-хлор-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)-етанону та 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-

піперазин-1-іл]-2-(6-хлор-піразоло[3,4-d]піримідин-2-іл)-етанону: дві названі сполуки синтезують за стандартною методикою подвоювання, описаною в прикладі 6: для 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(6-хлор-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)-етанону: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.08 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.45 (dd, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (m, 4H), 3.23 (m, 4H). LCMS отриманий для (M+H)<sup>+</sup>: 420,5; для 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(6-хлор-піразоло[3,4-d]піримідин-2-іл)-етанону: ВЕРХ час утримання = 1,66 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2.1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил). LCMS отриманий для (M+H)<sup>+</sup>: 420,5.

#### Приклад 48

Синтез 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(6-азідо-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)-етанону.



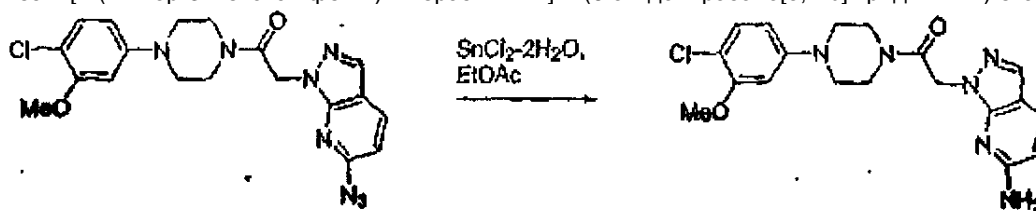
Одержання 1H-6-гідразо-піразоло[3,4-d]піридину: до розчину 2,6-дихлор-3-піридинкарбальдегіду в 2 мл діоксану додають надлишок гідазину. Отриманий розчин нагрівають до 150 °C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури, необхідний продукт випадає в осад у вигляді білої речовини. Сирий продукт відділяють фільтруванням, промивають невеликою кількістю діоксану та висушують in vacuo. Сирий продукт застосовують без подальшого очищення: ВЕРХ час утримання = 1,78 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2.1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил); MS (ES) M+H очікуваний = 337,9, отриманий = 337,9.

Одержання 1H-6-азідо-піразоло[3,4-d]піридину: 1H-6-гідразо-піразоло[3,4-d]піридин суспендують у суміш 5 мл концентрованої HCl і 10 мл води при 0 °C, і краплями додають розчин нітрату натрію в 5 мл води. Отриману суміш перемішують при 0 °C 10 хв. і відігрівують до кімнатної температури. Реакційну суміш нейтралізують до

pH=7-8 і екстрагують (200 мл × 2) EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивають розчином солі, висушують над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують in vacuo, та одержують необхідний продукт, який застосовують без подальшого очищення: ВЕРХ час утримання = 0,50 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2.1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил); MS (ES) M+H очікуваний = 161,0, отриманий = 160,8.

Синтез 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(6-азідо-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)-етанону: названу сполуку синтезують за методикою алкілювання, описаною в прикладі 6: ВЕРХ час утримання = 2,22 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2.1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил); MS (ES) M+H очікуваний = 427,1, отриманий = 427,1.

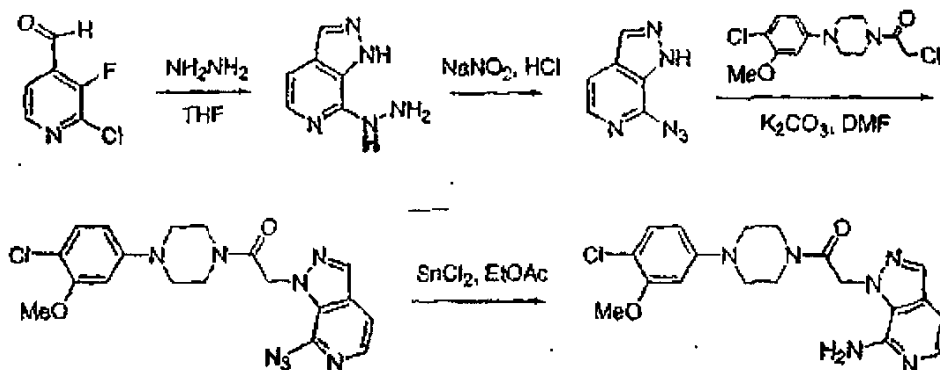
## Приклад 49

Синтез 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(6-амідо-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-етанону.

До розчину 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(6-азідо-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-етанону (0,071 ммоль, 1 екв.) в 1 мл EtOAc додають  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  у твердому вигляді. Отриману суміш нагрівають при 40 °C 2 год. Отриману суміш охолоджують до кімнатної температури і розводять 200 мл EtOAc і 50 мл насиченого водного розчину бікарбоната натрію. Розведену суміш перемішують ще 1 год. перед відділенням органічно-

го шару, промивають розчином солі і висушують над сульфатом натрію. Розчинник видаляють *in vacuo* і залишок очищують ВЕРХ і отримують 10 мг вказаної сполуки:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86 (s, 1H), 7.74(d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.45(d, 1H), 6.39 (dd, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (m, 4H), 3.13 (m, 4H). LCMS отриманий для  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 401,1.

## Приклад 50

Синтез 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(7-аміно-піразоло[3,4-*c*]піридин-1-іл)-етанону.

Одержання 7-гідразо-піразоло[3,4-*c*]піридину: до розчину 2-хлор-3-фтор-4-формілпіридину (5,75 ммоль, 1 екв.) в 20 мл ТГФ додають 1 мл гідразину (надлишок). Отриманий розчин нагрівають при 110 °C у запаяній ампулі протягом 5 год. Реакцію охолоджують до кімнатної температури та розчинник видаляють *in vacuo*. Сирий залишок кілька разів промивають гексаном, EtOAc та висушують *in vacuo*, і одержують світло жовту тверду речовину, яку застосовують без подальшого очищення: ВЕРХ час утримання = 0,20 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2.1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил); MS (ES)  $\text{M} + \text{H}$  очікуваний = 150,1, отриманий = 150,0.

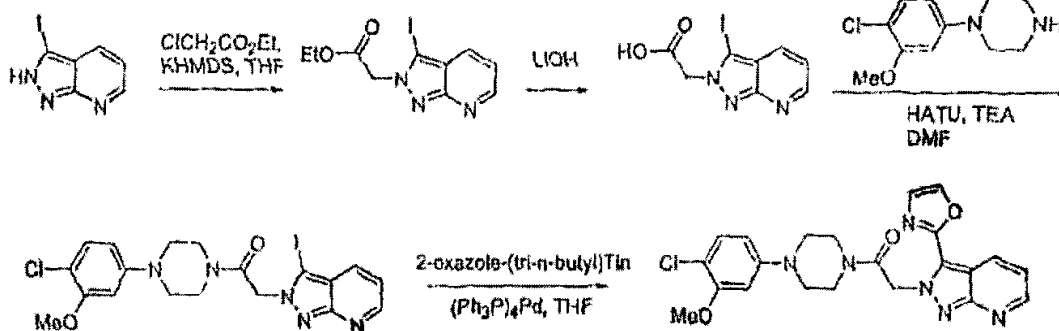
Одержання 7-азідо-піразоло[3,4-*c*]піридину: цю сполуку синтезують за методикою, описаною в прикладі 48: ВЕРХ час утримання = 0,26 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2.1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 %

мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил); MS (ES)  $\text{M} + \text{H}$  очікуваний = 161,0, отриманий = 160,9.

Одержання 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(7-азідо-піразоло[3,4-*c*]піридин-2-іл)-етанону: цю сполуку синтезують за методикою, описаною в прикладі 6: ВЕРХ час утримання = 2,43 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2.1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил); MS (ES)  $\text{M} + \text{H}$  очікуваний = 427,1, отриманий = 427,2.

Синтез 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(7-аміно-піразоло[3,4-*c*]піридин-1-іл)-етанону: названу сполуку синтезують за методикою, описаною в прикладі 49:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.45 (daH), 6.39 (dd, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (m, 4H), 3.13 (m, 4H). LCMS отриманий для  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 401,1.

Приклад 51  
Синтез 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-[3-(оксазол-2-іл)-піразоло[3,4-*b*]піридин-2-іл]-етанону.



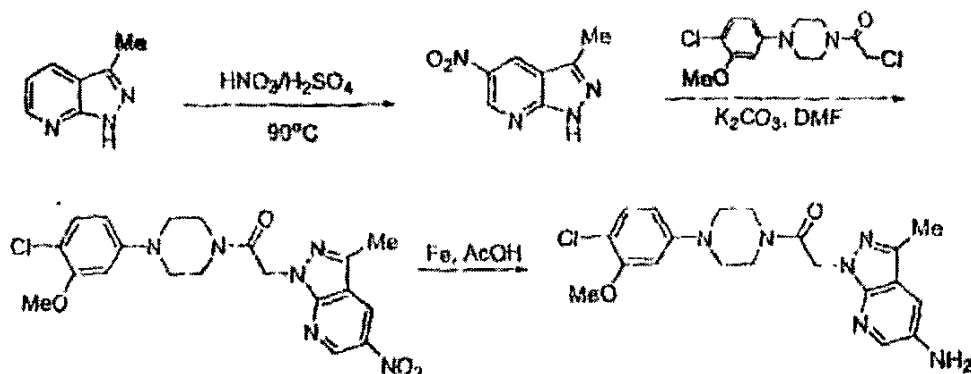
Одержання (3-йод-піразоло[3,4-*b*]піридин-2-іл)оцтової кислоти етилового ефіру: до розчину 3-йод-2H-піразоло[3,4-*b*]піридину (4 ммоль, 1 екв.) в 10 мл сухого ТГФ краплями додають 0,5 M KHMDS (гексаметилдісилазид калію) у толуолі (4,4 ммоль 1,1 екв.) при -78 °C в атмосфері азоту й отриманий розчин перемішують протягом 30 хв. при -78 °C. Хлоретил ацетат (8 ммоль, 2 екв.) краплями додають у реакційну суміш і реакційну суміш відігривають до кімнатної температури протягом 1,5 год., і перемішують протягом ночі. Після водної обробки сирий продукт очищують хроматографією на силікагелі (від 20 % EtOAc у гексані до 70 % EtOAc у гексані) і одержують 70,2 мг (3-йод-піразоло[3,4-*b*]піридин-2-іл)оцтової кислоти етилового ефіру: ВЕРХ час утримання = 2,63 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2.1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил); MS (ES) M+H очікуваний = 332,0, отриманий = 332,1.

Одержання (3-йод-піразоло[3,4-*b*]піридин-2-іл)оцтової кислоти: цю сполуку синтезують за стандартною методикою гідролізу складних ефірів, описаною в прикладі 30 із застосуванням 1N LiOH як основи. Сирий продукт застосовують у наступній стадії без очищення: ВЕРХ час утримання = 1,02 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2.1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил); MS (ES) M+H очікуваний = 303,0, отриманий = 303,5.

Одержання 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(3-йод-піразоло[3,4-*b*]піридин-2-іл)-етанону: цю сполуку синтезують за стандартною методикою пептидного подвоювання із застосуванням HATU як реагента подвоювання: ВЕРХ час утримання = 297 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2.1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил); MS (ES) M+H очікуваний = 512,0, отриманий = 512,5. Синтез 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-[3-(оксазол-2-іл)-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл]-етанону: до суміші 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-4-іл]-2-(3-йод-піразоло[3,4-*b*]піридин-2-іл)-етанону (0,071 ммоль, 1 екв.) і тетракіс трифенілфосфін паладію (0,025 ммоль, 0,35 екв.) в атмосфері азоту додають 0,5 мл ТГФ та 2-оксазол-(три-*n*-бутил)олова (0,48 ммоль, 6,7 екв.). Отриману суміш нагрівають у запаяній ампулі при 80 °C 48 год. Реакційний розчин охолоджують до кімнатної температури, розбавляють 30 мл насиченого водного розчину NH<sub>4</sub>Cl і екстрагують 300 мл EtOAc. Органічний шар відокремлюють, промивають із розчином солі, висушують над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують *in vacuo*. Сирий продукт очищують хроматографією на силікагелі (від 0 % до 15 % MeOH в EtOAc) і одержують 12,3 мг названої сполуки: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.77 (dd, 1H), 8.51 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.22 (m, 3H), 6.52 (d, 1H), 6.48 (dd, 1H), 6.01 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (m, 4H), 3.27 (m, 4H). LCMS отриманий для (M+H)<sup>+</sup>: 453.5.

## Приклад 52

Синтез 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(5-аміно-піразоло[3,4-б]піридин-1-іл)-етанону.



Одержання 3-метил-5-нітро-піразоло[3,4-б]піридину: 3-метил-піразоло[3,4-б]піридин (1 ммоль, 1 екв.) суспендують в 1:1 суміш азотної кислоти, яка димить, і концентрованої сірчаної кислоти (1 мл:1 мл) і отриману суміш нагрівають при 90 °С 30 хвилин. Реакційну суміш потім охолоджують до кімнатної температури та виливають у суміш бікарбонату натрію та льоду. Отриманий розчин відігривають до кімнатної температури та екстрагують 300 мл EtOAc. Органічний екстракт відокремлюють, промивають розчином солі, висушують над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують in vacuo. Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі та одержують 70,2 мг 3-метил-5-нітро-піразоло[3,4-б]піридину.

Одержання 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(5-нітро-піразоло[3,4-б]піридин-1-іл)-етанону: цю сполуку синтезують із 3-метил-5-нітро-піразоло[3,4-б]піридину за методикою алкілювання, описану в прикладі 6: ВЕРХ час утримання = 1,46 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2.1 × 50 мм, 5μ, 35 °С, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням

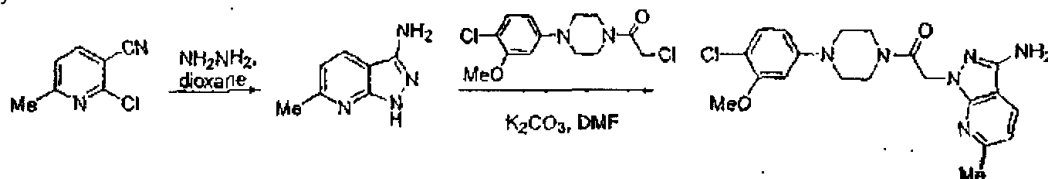
100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрil / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрil); MS (ES) M+H очікуваний = 445,1, отриманий = 445,1.

Синтез 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(5-аміно-піразоло[3,4-б]піридин-1-іл)-етанону: 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(5-нітро-піразоло[3,4-б]піридин-1-іл)-етанон (15 мг) змішують із 200 мг порошку заліза в 2 мл оцтової кислоти при 100 °С протягом 30 хв.

Після охолодження до кімнатної температури реакційний розчин розбавляють EtOAc і фільтрують. Фільтрат випаровують in vacuo і очищують ВЕРХ, одержують 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(5-аміно-піразоло[3,4-б]піридин-1-іл)-етанон: ВЕРХ час утримання = 1,46 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2.1 × 50 мм, 5μ, 35 °С, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрil / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрil); MS (ES) M+H очікуваний = 414,2, отриманий = 415,1.

## Приклад 53

Синтез 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-[3-аміно-6-метил-піразоло[3,4-б]піридин-1-іл]-етанону.



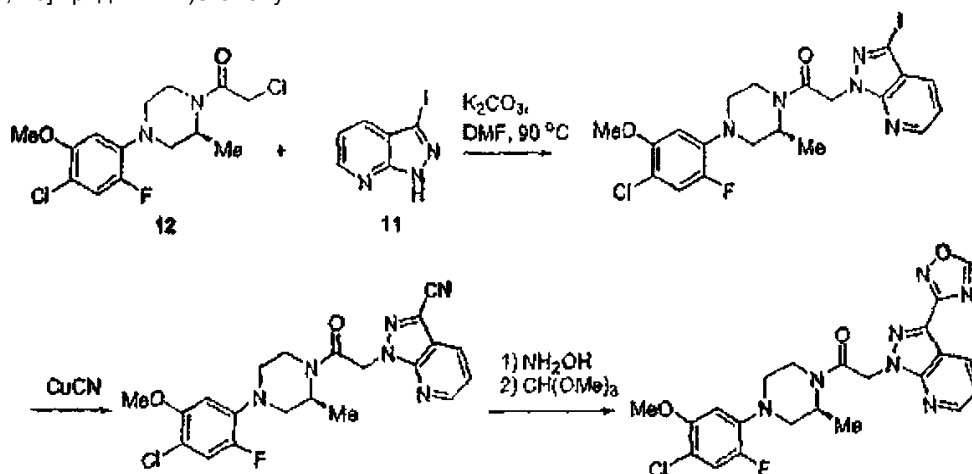
Одержання 1H-3-аміно-6-метил-піразоло[3,4-б]піридину: цю сполуку синтезують за методикою циклізації із застосуванням гідразину, описану в прикладі 3, сирий продукт застосовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Одержання 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-[3-аміно-6-метил-піразоло[3,4-

б]піридин-1-іл]-етанону: цю сполуку синтезують за стандартною методикою подвоювання, описану в прикладі 6: 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7.75 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (m, 4H), 3.16 (m, 4H), 2.62 (s, 3H). LCMS отриманий для (M+H)<sup>+</sup>: 415,5.

## Приклад 54

Синтез 1-[(S)-4-(4-хлор-2-фтор-5-метокси-феніл)-2-метил-піперазин-1-іл]-2-(3-[1,2,4] оксадіазол-3-іл-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)етанону.



Одержання 1-[(S)-4-(4-хлор-2-фтор-5-метокси-феніл)-2-метил-піперазин-1-іл]-2-(3-йод-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)етанону: суміш 2-хлор-1-[(S)-4-(4-хлор-2-фтор-5-метокси-феніл)-2-метил-піперазин-1-іл]етанону (1,37 г, 4,08 ммоль, 1 екв.), 3-йод-1H-піразоло[3,4-*b*]піридину (1,0 г, 4,08 ммоль, 1 екв.), карбонату калію (2,26 г, 16,4 ммоль, 4 екв.) і ДМФА (15 мл) перемішують протягом ночі при 90 °C. Реакційний розчин розбавляють етилацетатом, промивають насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  і концентрують *in vacuo*. Сирий продукт очищують флеш-хроматографією та одержують 1-[(S)-4-(4-хлор-2-фтор-5-метокси-феніл)-2-метил-піперазин-1-іл]-2-(3-йод-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)етанон (2,2 г).

Одержання 1-{2-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метокси-феніл)-2-(S)-метил-піперазин-1-іл]-2-оксо-етил}-1H-піразоло[3,4-*b*]піридин-3-карбонітрилу: суміш 1-[(S)-4-(4-хлор-2-фтор-5-метокси-феніл)-2-метил-піперазин-1-іл]-2-(3-йод-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)етанону (2,2 г, 4,0 ммоль, 1 екв.),  $\text{CuCN}$  (3,6 г, 40 ммоль, 10 екв.) і ДМФА (25 мл) перемішують при 175 °C протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють етилацетатом і фільтрують. Фільтрат промивають водою, висушують над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і очищують флеш-хроматографією, і одержують 1-{2-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метокси-феніл)-2-(S)-метил-піперазин-1-іл]-2-оксо-етил}-1H-піразоло[3,4-*b*]піридин-3-карбонітрил (1,6 г).

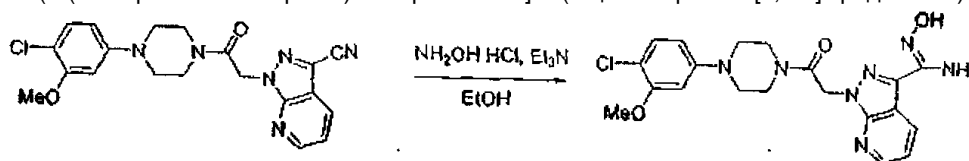
Одержання 1-{2-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метокси-феніл)-2-метил-піперазин-1-іл]-2-оксо-етил}-N-гідрокси-1H-піразоло[3,4-*b*]піридин-3-

карбоксамідину: суміш 1-{2-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метокси-феніл)-2-(S)-метил-піперазин-1-іл]-2-оксо-етил}-1H-піразоло[3,4-*b*]піридин-3-карбонітрилу (1,6 г, 3,6 ммоль, 1 екв.),  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (0,84 г, 10,8 ммоль, 3 екв.), TEA (1,5 мл) та етанолу (10 мл) перемішують при 65 °C протягом ночі. Реакційний розчин концентрують *in vacuo* та розчиняють в етилацетаті, промивають розчином солі та концентрують, получають 1-{2-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метокси-феніл)-2-метил-піперазин-1-іл]-2-оксо-етил}-N-гідрокси-1H-піразоло[3,4-*b*]піридин-3-карбоксамідин (1,2 г).

Одержання 1-[(S)-4-(4-хлор-2-фтор-5-метокси-феніл)-2-метил-піперазин-1-іл]-2-(3-[1,2,4]оксадіазол-3-іл-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)етанону: суміш 1-{2-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метокси-феніл)-2-метил-піперазин-1-іл]-2-оксо-етил}-N-гідрокси-1H-піразоло[3,4-*b*]піридин-3-карбоксамідину (1,2 г), триметил ортоформіату (20 мл) і паратолуолсульфонові кислоти (PTSA) (0,1 г) перемішують при 100 °C протягом ночі. Реакційну суміш концентрують *in vacuo* і одержують сирий залишок, який очищують флеш-хроматографією та одержують 1-[(S)-4-(4-хлор-2-фтор-5-метокси-феніл)-2-метил-піперазин-1-іл]-2-(3-[1,2,4]оксадіазол-3-іл-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)етанон (0,7 г). LCMS час утримання: 2,61 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2.1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил). LCMS отриманий для  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 486.

## Приклад 55

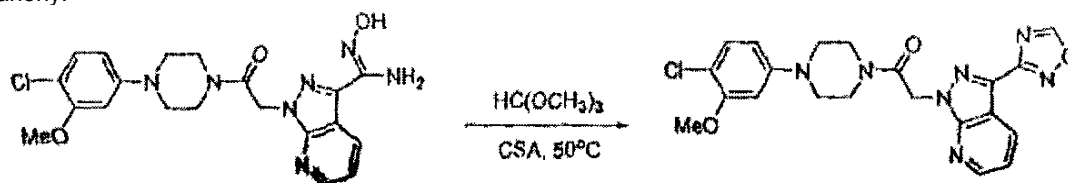
Синтез 1-(4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл)-2-(3-ціано-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)етанону.



Розчин 1-(4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-пиперазин-1-іл)-2-(3-ціано-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-етанону (0,15 ммоль, 1 екв.) і HCl солі гідроксил аміну (0,45 ммоль, 3 екв.) в 2,5 мл EtOH нагрівають при 60 °C 1 год., реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та концентрують *in vacuo*. Сирий залишок розчиняють в 200 мл дихлорметану, промивають 50 мл насиченого водного розчину 5 % K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, висушують над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують *in vacuo*, і одержують необхідний продукт у вигляді білої твердої речовини: ВЕРХ час утримання = 1,61 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2.1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил); MS (ES) M+H очікуваний = 444,1, отриманий = 444,5.

#### Приклад 56

Синтез 1-(4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-пиперазин-1-іл)-2-(3-(оксадіазол-3-іл)-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-етанону.

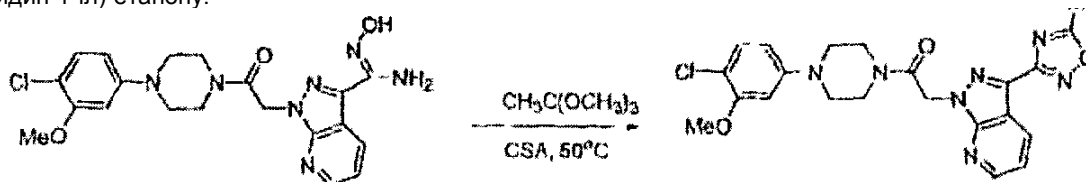


До суспензії (0,067 ммоль, 1 екв.) 1-(4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-пиперазин-1-іл)-2-(3-ціано-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-етанону в 2 мл триметилортоформиату додають суспензію камфорульфонової кислоти (CSA) (5,0 мг, каталітична кількість). Отриману суміш нагрівають до 50 °C 10 хвилин і охолоджують до кімнатної температури.

Реакційний розчин концентрують *in vacuo* і одержують сирий залишок, який очищують ВЕРХ і одержують 20,0 мг названої сполуки: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.83 (s, 1H), 8.62(dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.44 (dd, 1H), 5.59 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (m, 4H), 3.23 (m, 4H). LCMS observed for (M+H)<sup>+</sup>: 454.5.

#### Приклад 57

Синтез 1-(4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-пиперазин-1-іл)-2-(3-(5-метил-оксадіазол-3-іл)-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-етанону.

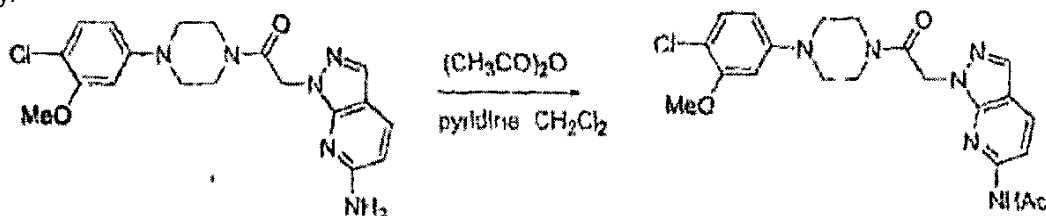


Названу сполуку синтезують за методикою циклізації із застосуванням триметилортоацетату, як це описано в прикладі 56: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.61 (dd, 1H), 7.31(dd, 1H), 7.22 (d, 1H),

6.54 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (m, 4H), 3.21 (m, 4H), 2.69 (s, 1H). LCMS отриманий для (M+H)<sup>+</sup>: 468,5.

#### Приклад 58

Синтез 1-(4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-пиперазин-1-іл)-2-(6-ацетимідо-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-етанону.

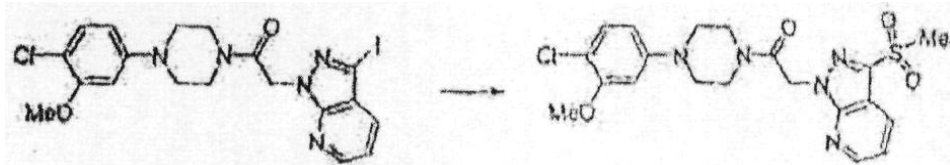


1-(4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-пиперазин-1-іл)-2-(6-амідо-піразоло[3,4-*b*]піридин-1-іл)-етанон, оцтовий ангідрид (1,2 екв.) і піридин (3 екв.) змішують у дихлорметані за кімнатної температури протягом 30 хв: ВЕРХ час утримання = 1,82 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2.1 × 50 мм, 5μ, 35 °C,

швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил); MS (ES) M+H очікуваний = 443,1, отриманий = 442,8.

## Приклад 59

Синтез 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(3-метилсульфоніл-піразоло[4,3-с]піридин-1-іл)-етанону.

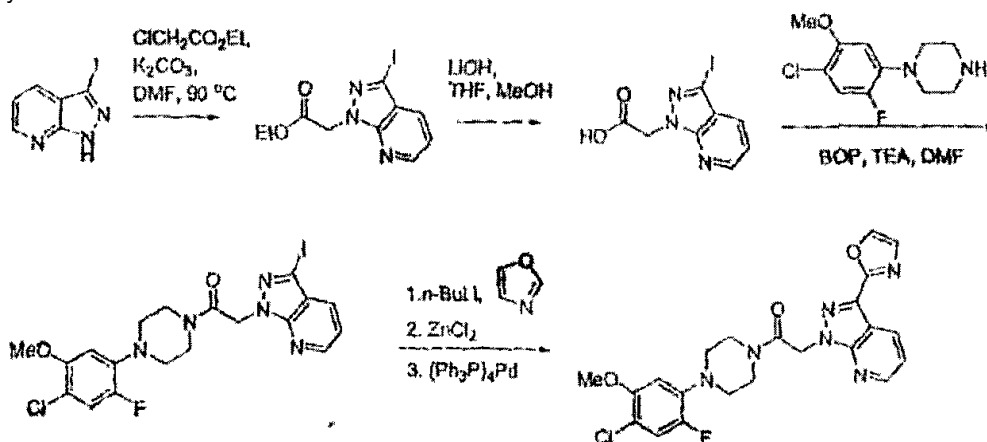


Названу сполуку синтезують із 1-[4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(3-йод-піразоло[3,4-с]піридин-1-іл)-етанону за методикою, описаною в прикладі 41:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )

8.65 (d, 1H), 8AS (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.44(d, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.22 (m, 4H), LCMS observed for  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 415.0.

## Приклад 60

Синтез 1-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(3-оксазол-2-іл-піразоло[3,4-б]піридин-1-іл)-етанону.



Одержання етил (3-йод-піразоло[3,4-б]піридин-1-іл)-ацетату: до суміші 3-йод-1H-піразоло[3,4-б]піридину (9,8 г, 40 ммоль, 1 екв.) і карбонату калію (27,6 г, 5 екв.) в 15 мл ДМФА при 90 °С додають етил хлорацетат (8,5 мл, 40 ммоль, 1 екв.). Через дві години реакційну суміш розбавляють етилацетатом, потім промивають насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Органічний шар висушують і концентрують для одержання сирого продукту. Очищення сирого продукту флеш-хроматографією дає етил (3-йод-піразоло[3,4-б]піридин-1-іл)-ацетат (11 г).

Одержання (3-йод-піразоло[3,4-б]піридин-1-іл)-оцтової кислоти: етил (3-йод-піразоло[3,4-б]піридин-1-іл)-ацетат (11 г, 33 ммоль, 1 екв.) розчиняють в 50 мл ТГФ і 50 мл MeOH, до розчину додають 40 мл 1N LiOH протягом 3 год. Органічні розчинники випаровують і водну фазу, яка залишилася нейтралізують 1N HCl до pH близько 1, що приводить до випадання осаду необхідного продукту у вигляді білої твердої речовини, яку відфільтровують, висушують, і одержують (3-йод-піразоло[3,4-б]піридин-1-іл)-оцтову кислоту.

Одержання 1-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(3-йод-2-іл-піразоло[3,4-б]піридин-1-іл)-етанону: суміш (3-йод-піразоло[3,4-б]піридин-1-іл)-оцтової кислоти (3,03 г, 10 ммоль, 1 екв.), 1-(4-хлор-2-фтор-5-метокси-феніл)-піперазину (2,45 г, 1 екв.), реагенту BOP (4,86 г, 1 екв.), триетиламіну (4,2 мл, 3 екв.) в 10 мл MF пе-

ремішують за кімнатної температури протягом ночі. До реакційної суміші потім додають воду, твердий осад видаляють фільтруванням і сушать на повітрі, одержують 1-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(3-йод-2-іл-піразоло[3,4-б]піридин-1-іл)-етанон. LCMS (ES) отриманий для  $\text{M}+\text{H}$  530,0.

Синтез 1-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(3-оксазол-2-іл-піразоло[3,4-б]піридин-1-іл)-етанону: до розчину оксазолу (690 мг, 10 ммоль, 2,5 екв.) у ТГФ (5 мл) в атмосфері азоту краплями додають н-бутил літій (2,5 М у гексані, 4,8 мл, 3 екв.). Отриману суміш перемішують при -78 °С протягом ще 60 хв. і потім додають  $\text{ZnCl}_2$  (0,5 М у ТГФ, 32 мл, 4 екв.). Реакційний розчин відігривають до 0 °С, перемішують ще 1 год. і потім додають 1-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(3-йод-2-іл-піразоло[3,4-б]піридин-1-іл)-етанон (2,12 г, 4 ммоль, 1 екв.) та паладій тетракис (трифенілфосфін) (462 мг, 0,1 екв.). Реакційну суміш кип'ятять протягом 12 год., охолоджують до кімнатної температури та розбавляють етилацетатом. Реакційну суміш промивають водою, розчином солі, висушують над сульфатом натрію та концентрують in vacuo, одержують сирий продукт. Очищення флеш-хроматографією. дають необхідний продукт 1-[4-(4-хлор-2-фтор-5-метокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-(3-оксазол-2-іл-піразоло[3,4-б]піридин-1-іл)-етанон у вигляді білого порошку (1,03 г). LCMS (ES) отриманий для



M+H 471,1. ВЕРХ час утримання - 2,4 хв. (Agilent Zorbax SB-C18, 2.1 × 50 мм, 5μ, 35 °C, швидкість потоку 1 мл/хв., 2,5 хв. градієнт 20 % до 100 % В з 1,1 хв. промиванням 100 % В; А = 0,1 % мурашина кислота / 5 % ацетонітрил / 94,9 % вода, В = 0,1 % мурашина кислота / 5 % вода / 94,9 % ацетонітрил).

#### Приклад 61

Цей приклад ілюструє оцінку біологічної активності, пов'язаної зі сполуками запропонованими винаходом (досліджувані сполуки).

#### МАТЕРІАЛИ ТА СПОСОБИ

##### А. Клітини

##### 1. CCR1 експресуючі клітини

##### а) THP-1 клітини

THP-1 клітини одержують із ATCC (TIB-202) і культивують як суспензію в середовищі RPMI-1640, збагаченому 2 mM L-глутаміном, 1,5 г/л бікарбонатом натрію, 4,5 г/л глюкозою, 10 mM HEPES, 1 mM піруватом натрію, 0,05 % 2-меркаптоетанолом та 10 % FBS. Клітини вирощують в атмосфері 5 % CO<sub>2</sub>/95 % повітря, при 100 % вологості при 37 °C та двічі пересівають 1:5 (клітини культивують із щільністю від 2 × 10<sup>5</sup> до 2 × 10<sup>6</sup> клітин/мл), і збирають 1 × 10<sup>6</sup> клітин/мл. THP-1 клітини експресують CCR1 і застосовуються для аналізу CCR1 зв'язування та функціонального аналізу.

##### б) Ізольовані людські моноцити

Моноцити виділяють із людського світлого шару кров'яного згустку із застосуванням системи для виділення гранул Miltenyi (Miltenyi, Auburn, CA). Коротко кажучи, після градієнтного поділу на фіколі для виділення периферійних моноядерних клітин крові, клітини промивають PBS і лізують червоні кров'яні клітини за допомогою стандартної методики. Клітини, які залишилися, мітять анти-CD14 антитілами, пов'язаними з магнітними частками (Miltenyi Biotech, Auburn, CA). Мічені клітини пропускають через AutoMACS (Miltenyi, Auburn, CA) і збирають позитивну фракцію. Моноцити експресують CCR1 і можуть застосовуватися для аналізу CCR1 зв'язування та функціонального аналізу.

##### В. Аналізи

##### 1. Інгібування CCR1 лігандного зв'язування

CCR1 експресуючі клітини центрифугують і ресуспендують в аналітичному буфері (20 mM HEPES pH 7,1, 140 mM NaCl, 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 5 mM MgCl<sub>2</sub> та 0,2 % альбуміну бичачої сироватки) до концентрації 5 × 10<sup>6</sup> клітин/мл для THP-1 клітин і 5 × 10<sup>5</sup> клітин/мл для моноцитів. Аналіз зв'язування проводять у такий спосіб: 0,1 мл клітин (5 × 10<sup>5</sup> THP-1 клітин/комірку або 5 × 10<sup>4</sup> моноцита/комірку) додають до аналізованих плашок, які містять сполуки, для одержання кінцевої концентрації - 2-10 мкМ кожної сполуки для скринінгу (або частини ефекту дози для визначень IC<sub>50</sub> сполуки). Потім додають 0,1 мл <sup>125</sup>I міченого MIP-1α (отриманого від Perkin Elmer Life Sciences, Boston, MA) або 0,1 мл <sup>125</sup>I міченого CCL15/лейкостатину (отриманого введенням радіоактивних ізотопів на замовлення від Perkin Elmer Life Sciences, Boston, MA), розведеного в аналітичному буфері до кінцевої концентрації ~50 nM, який дає ~30,000 cpm (число імпу-

льсів на хвилину) на комірку, (застосовують <sup>125</sup>I мічені MIP-1α з THP-1 клітинами та <sup>125</sup>I мічені CCL15/лейкостатин з моноцитами), плашки запечатують та інкубують приблизно 3 години при 4 °C на вібраційній платформі. Реакції переносять на попередньо змочені в 0,3 % розчині поліетиленіміну (PEI) скляні фільтри GF/B на вакуумний харвестер клітин (Packard Instruments; Meriden, CT). У кожну комірку додають сцинтиляційну рідину (40 мкл; Microscint 20, Packard Instruments), плашки запечатують і вимірюють радіоактивність в Topcount сцинтиляційному лічильнику (Packard Instruments). Контрольні комірки, які містять або тільки розчин (для загального підрахунку), або надлишок MIP-1α або MIP-1β (1 мкг/мл, для неспецифічного зв'язування) застосовують для підрахунку відсотка загального інгібування для сполуки. Для підрахунку величин IC<sub>50</sub> застосовують комп'ютерну програму Prism для GraphPad, Inc. (San Diego, Ca). Величини IC<sub>50</sub> є такими концентраціями, які потрібні для зменшення зв'язування мічених MIP-1α з рецептором на 50 %. (Подальші описи лігандного зв'язування та інших функціональних аналізів дивіться в Dairaghi, et al., J. Biol. Chem. 274:21569-21574 (1999), Penfold, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 96: 9839-9844 (1999) і Dairaghi, et al., J. Biol. Chem. 272: 28206-28209 (1997)).

##### 2. Кальцієва мобілізація

Для визначення виділення внутрішньоклітинних запасів кальцію клітини (THP-1 або моноцита) інкубують з 3 мкМ барвника INDO-1 AM (Molecular Probes; Eugene, OR) у клітинному середовищі протягом 45 хвилин за кімнатної температури та промивають із сольовим фосфатним буфером (PBS). Після завантаження INDO-1 AM клітини ресуспендують у буфері для переносу (збалансований сольовий розчин Хенкса (HBSS) та 1 % FBS). Кальцієву мобілізацію вимірюють із застосуванням спектрофотометра Photon Technology International (Photon Technology International; New Jersey) з збудженням при 350 нм і подвійним одночасним записом флуоресцентної емісії при 400 нм та 490 нм. Відносні внутрішньомолекулярні рівні кальцію виражають як співвідношення емісій при 400 нм/490 нм. Експерименти проводять при 37 °C при постійному перемішуванні в кюветках, кожна з яких містить 10<sup>6</sup> клітин в 2 мл буферу для переносу. Хемокинові ліганди можуть застосовуватися в інтервалі від 1 до 100 нМ. Емісійне співвідношення викреслюють протягом деякого часу (звичайно, 2-3 хвилини). Випробовувані ліганд сполуки, які блокують (до 10 мкМ) додають за 10 секунд і потім додають хемокини за 60 секунд (тобто, MIP-1α; R&D Systems; Minneapolis, MN), та контрольний хемокин (тобто, SDF-1α; R&D Systems; Minneapolis, MN) за 150 секунд.

##### 3. Хемотоксичні аналізи

Хемотоксичні аналізи проводять із застосуванням полікарбонатних (розмір пор 5 мкМ) фільтрів з полівінілпіролідоним покриттям в 96-коміркових хемотоксичних камерах (Neuroprobe; Gaithersburg, MD) із застосуванням хемотоксичного буфера (HBSS та 1 % FBS). CCR1 хемокинові ліганди (тобто, MIP-1α, CCL15/лейкостатин; R&D Systems; Minneapolis,

MN) застосовують для оцінки зумовленого сполуками інгібування CCR1 медіаторної міграції. Інші хемокіни (тобто, SDF-1 $\alpha$ ; R&D Systems; Minneapolis, MN) застосовують для контролю специфічності. У нижню камеру завантажують 29 мкл хемокіну (тобто, 0,1 нМ CCL15/лейкостатин) та змінну кількість, сполуки; верхня камера містить 100000 THP-1 або клітини моноцитів в 20 мкл. Камери інкубують 1-2 години при 37 °C і кількість клітин у нижній камері підраховують або прямим підрахунком клітин у п'яти високо потужних шарах на комірку, або за допомогою CyQuant аналізу (Molecular Probes), способом із флуоресцентним барвником, за допомогою якого визначають вміст нуклеїнової кислоти та мікроскопічне спостереження.

### С. Ідентифікація інгібіторів CCR1.

#### 1. Аналіз

Для оцінки малих органічних молекул, які перешкоджають зв'язуванню CCR1 з лігандом, застосовується спосіб, який детектує радіоактивний ліганд (тобто, MIP-1 $\alpha$  або CCL15/лейкостатин), який зв'язується із клітинами, що експресують CCR1 на поверхні клітини (наприклад, THP-1 клітини або ізолювані людські моноцити). Для сполук, які інгібують зв'язування з конкуренцією або без, спостерігають менший радіоактивний підсумок у порівнянні з неінгібованими контрольними зразками.

THP-1 клітини та моноцити мають нестачу інших хемокінових рецепторів, які зв'язують той же набір хемокінових лігандів, як і CCR1 (тобто, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , лейкостатин, тощо.). До кожної комірки на плашці додають однакову кількість клітин. Потім клітини інкубують з міченим радіоактивним ізотопом MIP-1 $\alpha$ . Незв'язаний ліганд видаляють промиванням клітин і визначають кількість зв'язаного ліганду радіоактивним підрахунком. Для загального підрахунку клітини інкубують без органічної сполуки; неспецифічне зв'язування визначають інкубуванням клітин з неміченим лігандом та міченим лігандом. Відсоток інгібування визначають співвідношенням:

$$\% \text{ інгібування} = (1 - [( \text{зразок cpm} ) - ( \text{неспецифічне cpm} )] / [( \text{загальне cpm} ) - ( \text{неспецифічне cpm} )]) \times 100.$$

#### 2. Криві залежності від дози

Для встановлення спорідненості досліджуваної сполуки до CCR1, також як і для підтвердження його здатності інгібувати зв'язування ліганду, інгібіторну активність титрують в інтервалі концентрацій сполуки від  $1 \times 10^{-10}$  до  $1 \times 10^{-4}$  М. У процесі аналізу кількість сполуки змінюють, у той же самий час підтримуючи кількість клітин та концентрацію ліганду постійними.

#### 3. CCR1 функціональні аналізи

CCR1 є сьомим трансмембранним, G-протеїн зв'язаним рецептором. Ознакою сигнальних каскадів, які індукують зв'язування деяких таких рецепторів, є імпульсовидне виділення іонів кальцію із внутрішньоклітинного запасу. Аналізи кальцієвої мобілізації проводять для визначення, чи можуть досліджувані CCR1 інгібуючі сполуки також блокувати аспекти CCR1 сигналізації. Потрібні досліджувані сполуки, здатні інгібувати лігандне зв'язу-

вання та сигналізацію з високою специфічністю до інших хемокінових та нехемокінових рецепторів.

Виділення іона кальцію у відповідь на CCR1 хемокінові ліганди (тобто, MBP-1 $\alpha$ , MPEF-1, лейкостатин і т. ін.) вимірюють за допомогою індикатора кальцію INDO-1. THP-1 клітини або моноцити фарбують INDO-1/AM та аналізують на виділення кальцію у відповідь на додавання CCR1 хемокінового ліганду (тобто, MIP-1 $\alpha$ ). Для контролю специфічності додають не-CCR1 ліганди, особливо брадикінін, який також сигналізує через сьомий трансмембранний рецептор. Без сполуки буде спостерігатися імпульс флуоресцентного сигналу при додаванні MIP-1 $\alpha$ . Якщо сполука специфічно інгібуює CCR1-MIP-1 $\alpha$  сигналізацію, то спостерігається невеликий імпульс або відсутність імпульсу при додаванні MIP-1 $\alpha$ , але буде спостерігатися імпульс при додаванні брадикініну. Однак, якщо сполука неспецифічно інгібуює сигналізацію, імпульс не буде спостерігатися при додаванні як MIP-1 $\alpha$ , так і брадикініну.

Однією з основних функцій хемокінів є їхня здатність регулювати міграцію клітин, які експресують хемокінний рецептор, таких як білі клітини крові. Для підтвердження того, що досліджувана речовина інгібуює не тільки CCR1 специфічне зв'язування та сигналізацію (щонайменше, як визначається аналізами кальцієвої мобілізації), але також CCR1 медіаторну міграцію, застосовують хемотаксичний аналіз. Як мішені для хемотаксичності з CCR1 хемокінними лігандами (тобто, MIP-1 $\alpha$ , CCL15/лейкостатин) застосовують THP-1 мієломонітні лейкоїдні клітини, які нагадують моноцити, також як і свіжевиділені моноцити. Клітини поміщають у верхнє відділення мікрокомірки міграційної камери, у той час як MIP-1 $\alpha$  (або інший потенційний CCR1 хемокінний ліганд) і зростаючі концентрації досліджуваної сполуки поміщають у нижню камеру. За відсутності інгібітору клітини мігрують у нижню камеру у відповідь на хемокінний агоніст; якщо сполука інгібуює CCR1 функцію, більшість клітин залишається у верхній камері. Для визначення спорідненості досліджуваної сполуки до CCR1, також як для підтвердження її здатності інгібувати CCR1 медіаторну клітинну міграцію, інгібіторну активність титрують в інтервалі концентрацій сполуки від  $1 \times 10^{-10}$  до  $1 \times 10^{-4}$  М у цьому хемотаксичному аналізі. У цьому аналізі кількість сполуки варіюють, у той час як кількість клітин і концентрації хемокінового агоніста підтримують постійними. Після інкубації хемотаксичної камери протягом 1-2 годин при 37 °C, клітини в нижній камері, які відреагували підраховують міченням у процесі CyQuant аналізу (Molecular Probes), способом флуоресцентного фарбування, за допомогою якого визначають вміст нуклеїнової кислоти, та вимірюванням з Spectrafluor Plus (Tecan). Для підрахунку величин IC<sub>50</sub> застосовують комп'ютерну програму Prism для GraphPad, Inc. (San Diego, Ca). Величини IC<sub>50</sub> є концентраціями сполуки, необхідними для інгібування 50 % клітин, які реагують на CCR1 агоніст.

#### 4. Ефективність in Vivo

а) Кроляча модель деструктивного суглобного запалення

Для вивчення впливу досліджуваних сполук на інгібування запального відгуку кроликів у відповідь на внутрішньосуглобну ін'єкцію полісахаридних компонентів бактеріальних мембран (LPS), застосовується кроляча модель деструктивного загального запалення. Ця модель імітує деструктивне загальне запалення, яке спостерігається при артриті. Внутрішньосуглобна ін'єкція LPS призводить до гострого запального відгуку, який характеризується виділенням цитокінів та хемокинів, багато з яких були ідентифіковані в ревматоїдних артритичних суглобах. У відповідь на збільшення цих хемотактичних медіаторів у синовіальній рідині та у синовії протікає збільшення кількості лейкоцитів. Селективні антагоністи хемокинових рецепторів демонструють ефективність на цій моделі (дивися Podolin, et al., J. Immunol. 169(11) : 6435-6444 (2002)).

Вивчення LPS на кроликах проводиться, в основному, як це описано в Podolin, et al. *ibid.*, самкам новозеландських кроликів (приблизно 2 кг) внутрішньосуглобно в одне коліно вводять LPS (10 нг) або тільки разом з переносником (сольовим фосфатним буфером з 1 % ДМСО), або з додаванням ССХ-105 (доза 1 = 50 мкМ або доза 2 = 100 мкМ) у загальному об'ємі 1,0 мл. Через 16 годин після LPS ін'єкції, коліна промивають і підраховують кількість клітин. Сприятливі впливи лікування визначають гістопатологічною оцінкою синовіального запалення. Для гістопатологічної оцінки застосовують критерії: 1 - мінімальне, 2 - м'яке, 3 - середнє, 4 - середньозначиме.

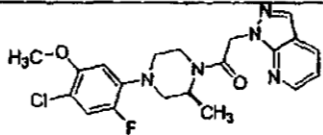
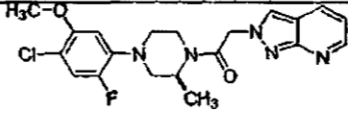
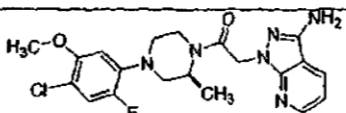
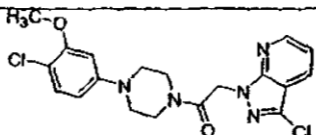
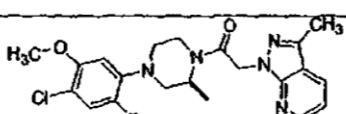
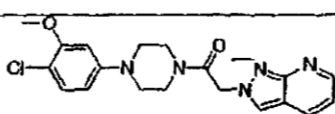
б) Оцінка досліджуваної сполуки на щурячій моделі колаген індукованого артрититу.

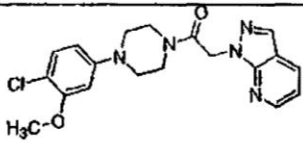
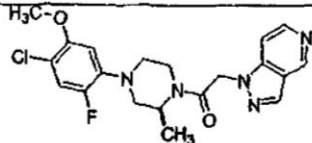
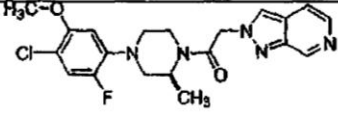
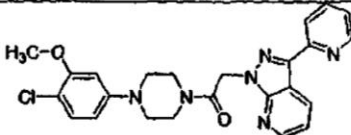
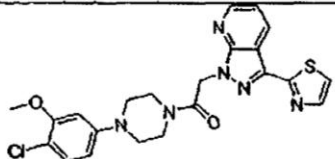
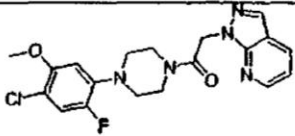
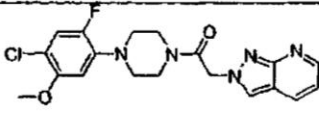
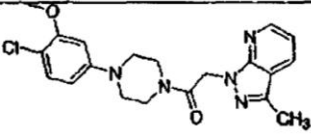
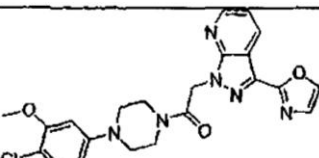
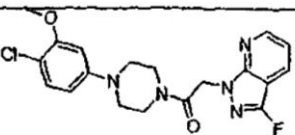
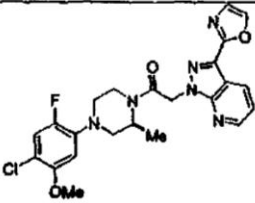
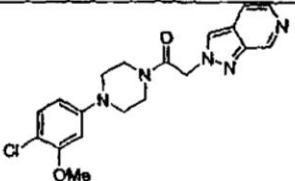
Для оцінки ефектів досліджуваної сполуки на артрит індуковане клінічне набрякання гомілкового суглоба, проводять 17-денне вивчення артрититу, який розвивається під дією колагену типу II. Щурячий колагеновий артрит є експериментальною моделлю, яка широко застосовується для доклінічного тестування величезної кількості протиаартритичних агентів (дивися Trentham, et al., J. Exp. Med. 146 (3):857-868 (1977), Bendele, et al., Toxicologic Pathol. 21:134-142 (1999), Bendele, et al., Arthritis Rheum. 42:498-506 (1999)). Ознаками цієї моделі є надійний початок і прогресування сильного, легко вимірюваного багатосуглобного запалення, помітне руйнування хряща разом з утворенням пануса та м'якої або середньої резорбції кістки та періостальної проліферації кістки.

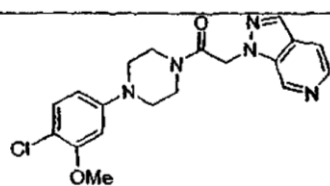
Самок пацюків Льюїса (приблизно, 0,2 кг) анестезують ізофлураном та ін'єктують ад'ювантом Фрейнда, який містить 2 мг/мл бичачого колагену типу II у основу хвоста та у два положення на спині на 0 та 6 день цього 17-ти денного вивчення. Досліджувану сполуку вводять в ефективній дозі щодня, підшкірно з 0 по 17 дні. Проводять вимірювання гомілкового суглоба каверноміром і зменшення суглобної пухлини розглядають як міру ефективності.

У таблиці нижче приводяться структури та активності для репрезентативних сполук, описаних у роботі. Активності представлені або для хемотаксичного аналізу, або для аналізу зв'язування, як це описано вище, у такий спосіб: +,  $IC_{50} > 12,5$  мкМ; ++,  $2500$  нМ  $< IC_{50} < 12,5$  нМ; +++,  $1000$  нМ  $< IC_{50} < 2500$  нМ; та ++++,  $IC_{50} < 1000$  нМ.

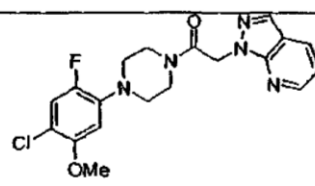
Таблиця 2

Structure	Structure
 <p><b>1.001/++++</b></p>	 <p><b>1.002/++++</b></p>
 <p><b>1.003/++++</b></p>	 <p><b>1.004/++++</b></p>
 <p><b>1.005/++++</b></p>	 <p><b>1.006/++++</b></p>

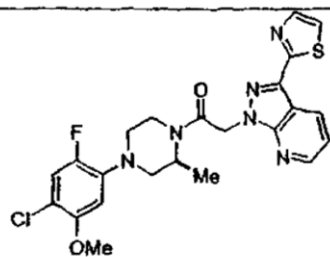
 <p><b>1.007/++++</b></p>	 <p><b>1.008/++++</b></p>
 <p><b>1.009/++++</b></p>	 <p><b>1.010/++++</b></p>
 <p><b>1.011/++</b></p>	 <p><b>1.012/++++</b></p>
 <p><b>1.013/++++</b></p>	 <p><b>1.014/+++</b></p>
 <p><b>1.015/++++</b></p>	 <p><b>1.016/++++</b></p>
 <p><b>1.017/++++</b></p>	 <p><b>1.018/++++</b></p>



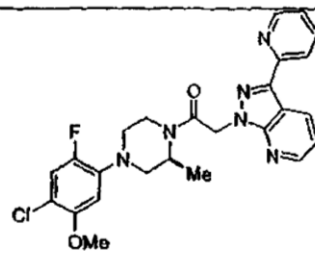
1.019/++++



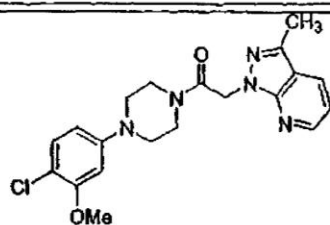
1.020/++++



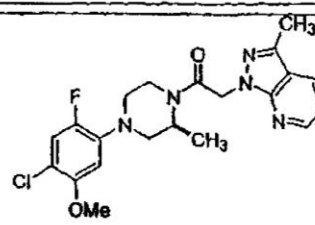
1.021/++++



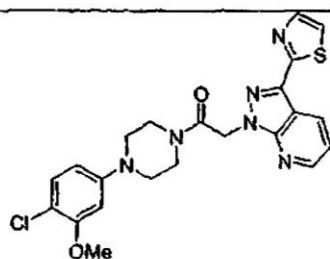
1.022/++++



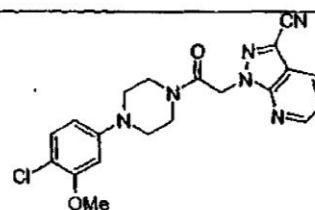
1.023/++++



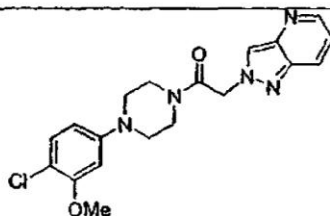
1.024/++++



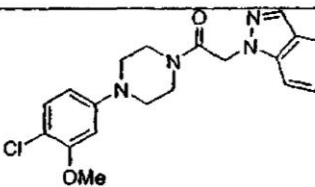
1.025/++++



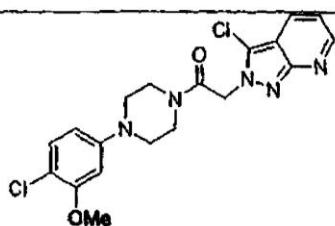
1.026/++++



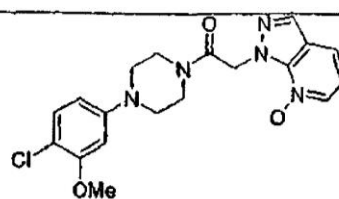
1.027/++++



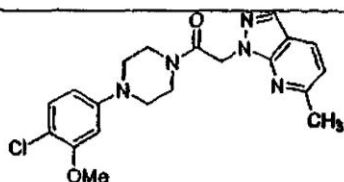
1.028/++++



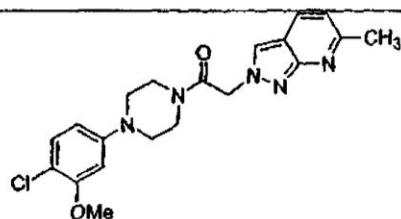
1.029/++++



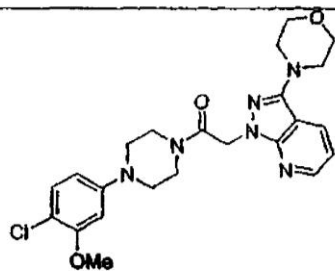
1.030/++++



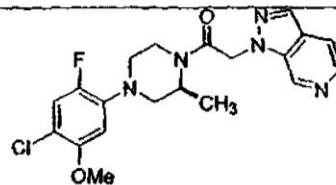
1.031/++++



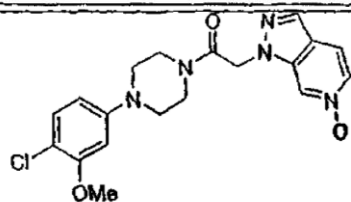
1.032/++++



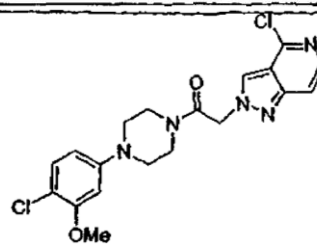
1.033/++++



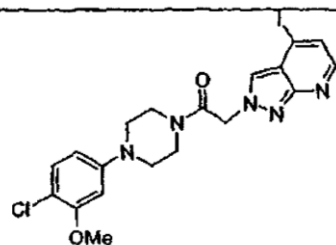
1.034/++++



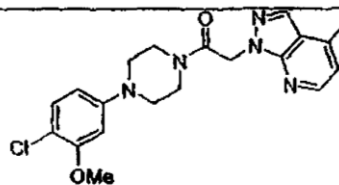
1.035/++++



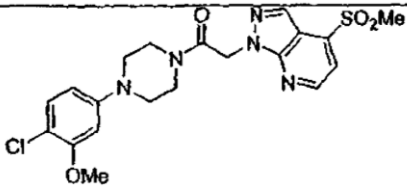
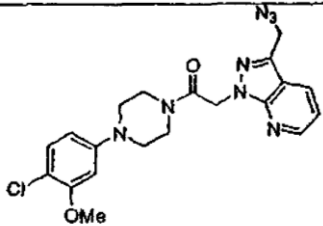
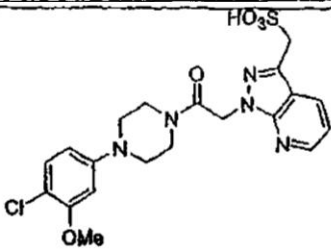
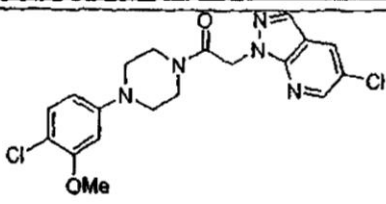
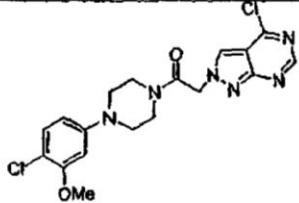
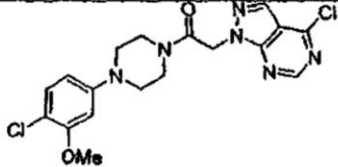
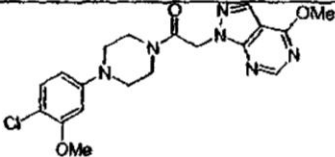
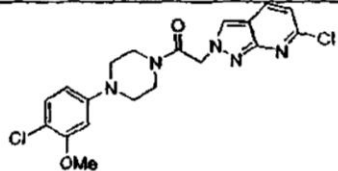
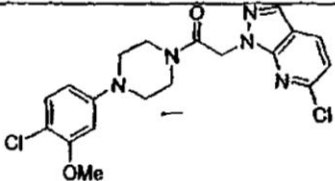
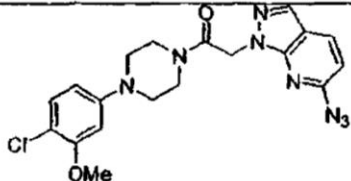
1.036/++++

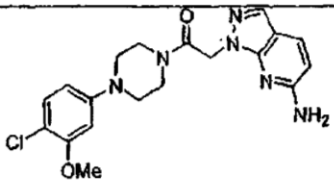
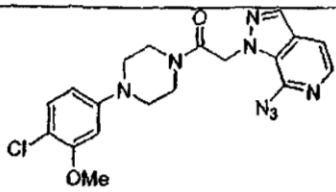
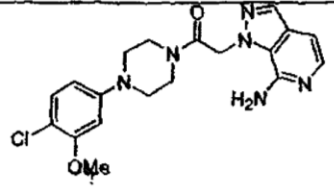
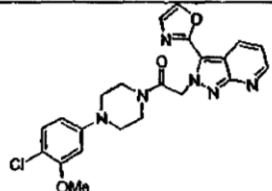
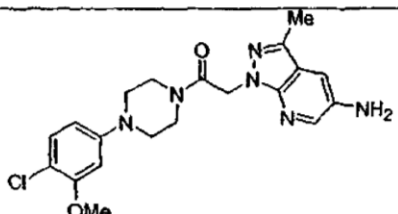
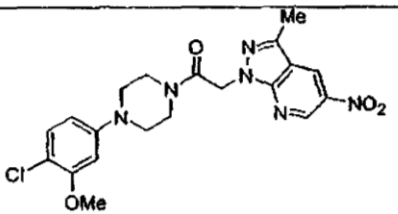
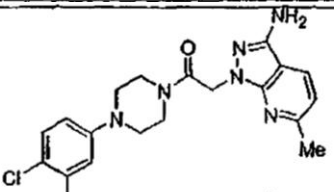
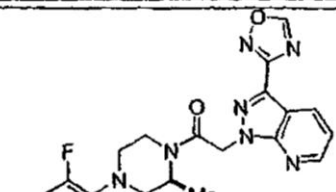
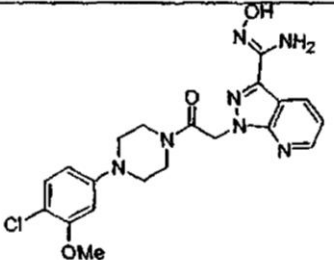
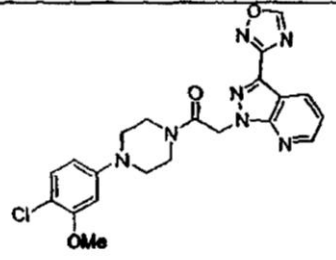


1.037/++++

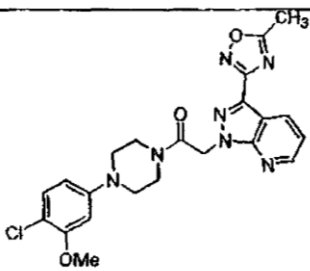
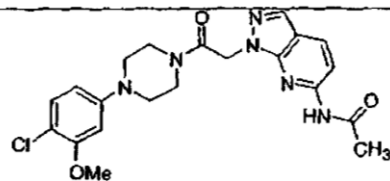
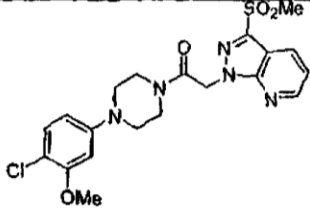
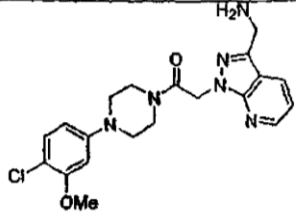
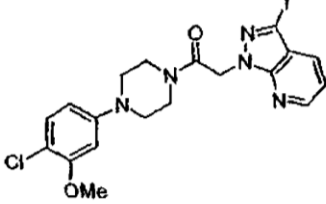
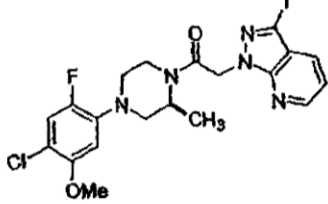


1.038/++++

 <p><b>1.039/++++</b></p>	 <p><b>1.040/++++</b></p>
 <p><b>1.041/+++</b></p>	 <p><b>1.042/++++</b></p>
 <p><b>1.043/++++</b></p>	 <p><b>1.044/++++</b></p>
 <p><b>1.045/++++</b></p>	 <p><b>1.046/++++</b></p>
 <p><b>1.047/++++</b></p>	 <p><b>1.048/++++</b></p>

 <b>1.049/++++</b>	 <b>1.050/++++</b>
 <b>1.051/++++</b>	 <b>1.052/++++</b>
 <b>1.053/++++</b>	 <b>1.054/++++</b>
 <b>1.055/++++</b>	 <b>1.056/++++</b>
 <b>1.057/++++</b>	 <b>1.058/++++</b>



 <p><b>1.059/++++</b></p>	 <p><b>1.060/++++</b></p>
 <p><b>1.061/++++</b></p>	 <p><b>1.062/+++</b></p>
 <p><b>1.063/++++</b></p>	 <p><b>1.064/++++</b></p>