



**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2020.03.25**

**(21)** Номер заявки  
**201790637**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2015.10.08**

**(51)** Int. Cl. **C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 405/14** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**A61K 31/4427** (2006.01)  
**C07D 409/14** (2006.01)  
**C07D 417/14** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

**(54) ПРОИЗВОДНЫЕ N-ПИРИДИНИЛАЦЕТАМИДА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ WNT**

**(31)** **1417829.7; 1511387.1**

**(32)** **2014.10.08; 2015.06.29**

**(33)** **GB**

**(43)** **2017.10.31**

**(86)** **PCT/GB2015/052939**

**(87)** **WO 2016/055786 2016.04.14**

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**РЭДКС ФАРМА ПИЭЛСИ (GB)**

**(72)** Изобретатель:  
**Бхамра Индер, Бингхэм Матильда,  
Тестар Ричард, Саргент Луис,  
Донахью Крейг (GB)**

**(74)** Представитель:  
**Угрюмов В.М. (RU)**

**(56)** WO-A1-2012003189  
WO-A1-2010101849  
WO-A1-2006040526  
DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 9 May 2014 (2014-05-09), XP002752593, retrieved from STN Database accession no. 1601652-07-6 CAS Registry Numbers 1601652-07-6, 1601415-14-8  
DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 23 April 2014 (2014-04-23), XP002752594, retrieved from STN Database accession no. 1589273-90-4 CAS Registry Numbers 1589273-90-4, 1588893-24-6  
DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 15 April 2014 (2014-04-15), XP002752595, retrieved from STN Database accession no. 1584968-83-1 CAS Registry Numbers 1584968-83-1, 1584669-95-3  
DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 9 April 2014 (2014-04-09), XP002752596, retrieved from STN Database accession no. 1582521-35-4 CAS Registry Numbers 1582521-35-4, 1582219-02-0  
DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 4 April 2014 (2014-04-04), XP002752597, retrieved from STN Database accession no. 1580615-34-4 CAS Registry Numbers 1580615-34-4, 1580411-31-9, 1580180-75-1  
DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 3 April 2014 (2014-04-03), XP002752598, retrieved from

STN Database accession no. 1580113-36-5 CAS Registry Numbers 158113-36-5, 1579877-61-4, 1579801-71-0

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2 April 2014 (2014-04-02), XP002752599, retrieved from STN Database accession no. 1578467-95-4 CAS Registry Number 1578467-95-4

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1 April 2014 (2014-04-01), XP002752600, retrieved from STN Database accession no. 1578215-59-4 CAS Registry Number 1578215-59-4

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 31 March 2014 (2014-03-31), XP002752601, retrieved from STN Database accession no. 1576375-50-2 CAS Registry Number 1576375-50-2

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 30 March 2014 (2014-03-30), XP002752602, retrieved from STN Database accession no. 1576185-33-5 CAS Registry Number 1576185-33-5

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 20 March 2014 (2014-03-20), XP002752603, retrieved from STN Database accession no. 1570651-85-2 CAS Registry Number 1570651-85-2

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 14 March 2014 (2014-03-14), XP002752604, retrieved from STN Database accession no. 1568738-00-0 CAS Registry Number 1568738-00-0

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 15 March 2013 (2013-03-15), XP002752605, retrieved from STN Database accession no. 1424389-59-2 CAS Registry Number 1424389-59-2

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 9 August 2012 (2012-08-09), XP002752606, retrieved from STN Database accession no. 1388490-10-5 CAS Registry Number 1388490-10-5

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 3 August 2012 (2012-08-03), XP002752607, retrieved from STN Database accession no. 1386181-57-2 CAS Registry Number 1386181-57-2

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 15 August 2011 (2011-08-15), XP002752608, retrieved from STN Database accession no. 1317719-23-5 CAS Registry Number 1317719-23-5

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 12 August 2011 (2011-08-12), XP002752609, retrieved from STN Database accession no. 1316737-77-5 CAS Registry Number 1316737-77-5

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 30 May 2011 (2011-05-30), XP002752610, retrieved from STN Database accession no. 1302708-04-8 CISA Registry Number 1302708-04-8

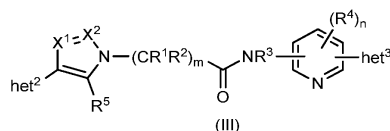
DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 27 May 2011 (2011-05-27), XP002752611, retrieved from STN Database accession no. 1301556-14-8 CAS Registry Number 1301556-14-8

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 24 May 2011 (2011-05-24), XP002752612, retrieved from STN Database accession no. 1299655-90-5 CAS Registry Number 1299655-90-5

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 15 May 2011 (2011-05-15), XP002752613, retrieved from STN Database accession no. 1295247-32-3 CAS Reg Number 1295247-32-3

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1 May 2011 (2011-05-01), XP002752614, retrieved from STN Database accession no. 1288841-31-5 CAS Registry Number 1288841-31-5

(57) Изобретение относится к соединениям. Конкретно, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (III)



Более конкретно, настоящее изобретение относится к соединениям, применимым в качестве ингибиторов сигнального пути Wnt. В частности, настоящее изобретение относится к ингибиторам поркупина (Porcn). Кроме того, изобретение относится к способам получения соединений и применениям соединений. Таким образом, соединения по настоящему изобретению могут применяться в лечении состояний, опосредуемых сигнальным путем Wnt, например, для лечения рака, саркомы, меланомы, рака кожи, гематологических опухолей, лимфомы, рака и лейкоза; или повышения эффективности противоракового лечения.

**B1**

**034822**

**034822**

**B1**

Изобретение относится к соединениям. Более конкретно, данное изобретение относится к соединениям, применяемым в качестве ингибиторов сигнального пути Wnt. В частности, настоящее изобретение относится к ингибиторам поркупина (Porcupine (Porgn)). Кроме того, настоящее изобретение относится к способам получения соединений и применениям таких соединений.

Соединения по настоящему изобретению, следовательно, могут применяться при лечении состояний, опосредуемых сигнальным путем Wnt, например, заболеваний, опосредуемых секретируемым Wnt-лигандом, которые можно лечить путем ингибирования поркупина; при лечении рака, саркомы, меланомы, рака кожи, гематологических опухолей, лимфомы, карциномы и лейкоза; или для повышения эффективности противоракового лечения.

#### Уровень техники

Гены Wnt кодируют большое и отличающееся высокой консервативностью семейство секретируемых факторов роста. При нормальном развитии транскрипция генов семейства Wnt жестко регулируется как во времени, так и в пространстве. На сегодняшний день в организме человека обнаружено 19 белков Wnt. Все белки Wnt представляют собой богатые цистеином гликопротеины с молекулярной массой от 38 до 43 кД. Белки Wnt играют важные роли в регуляции развития, миграции, пролиферации и смерти клеток. Они участвуют в формировании оси тела у рыбок данио и у шпорцевой лягушки (*Xenopus*), развитии крыльев и глаз у дрозофилы и развитии мозга у мышей (Parr, et al. (1994) *Curr. Opin. Genetics & Devel.* 4:523-528, McMahon AP, Bradley A (1990) *Cell* 62: 1073-1085). Считается, что во взрослых организмах роль белков Wnt связана с поддержанием тканевого гомеостаза, в то время как aberrации сигнального пути Wnt связывают с различными видами рака.

Wnt-опосредованная передача сигналов происходит через связывание лиганда Wnt с образованными семью трансмембранными альфа-спиралями (7TM) белками-рецепторами класса F (Frizzled (Fzd)). Данные рецепторы содержат N-концевой обогащенный остатками цистеина домен (cysteine rich domain (CRD)), который служит в качестве Wnt-связывающего домена. Связывание стабилизируется родственными рецептору липопротеинов низкой плотности белками 5 и 6 (low-density-lipoprotein receptor-related proteins 5 and 6 (Lrp5 and Lrp6)) (He, et al. (2004) *Dev. Apr*; 131(8):1663-77). Известно, что связывание Wnt с Frizzled-рецепторами активирует по меньшей мере три различных пути передачи сигнала, включая "канонический"  $\beta$ -катениновый сигнальный путь, "неканонический" путь планарной клеточной полярности (planar cell polarity (PCP)) и кальциевый сигнальный путь. Сигнальный путь Wnt дополнительно регулируется альтернативными рецепторами, включая Ror2, секретируемыми антагонистами, такими как WIF-1 (Hsieh, et al. (1999) *Nature Apr* 1;398(6726):431-6), и Wnt-альтернативными рецепторами, такими как Dickkopf (DKK) (Niehrs C (2006) *Oncogene Dec* 4;25(57):7469-81).

Находясь в неактивном состоянии,  $\beta$ -катенин быстро выводится из обращения конгломератом нескольких белков, известным как "деструктурирующий комплекс". Комплекс состоит из белка актина (Axin), белка аденоматозного полипоза толстой кишки (adenomatous polyposis coli (APC)), кazeинкиназы (casein kinase) (CK)-1a и киназы гликоген-синтазы (glycogen synthasekinase) (GSK)-3 $\beta$  (Hamada, et al. (1999) *Science* 12; 283(5408):1739-42). В данном состоянии  $\beta$ -катенин фосфорилируется по остаткам серина и треонина с amino-конца, что ведет к убиквитинированию (Behrens, et al. (1998) *Science* 280:596-599). В каноническом сигнальном пути Wnt-активации Wnt-связавший Fzd-рецептор связывается с цитоплазматическим белком Dishevelled (DVL) и активирует его (Chen, et al. (2003) *Science* 301:1391-94). Wnt-связавшие LRP5 и LRP6 непосредственно связываются с цитоплазматическим аксином, подавляя его функцию в качестве стабилизатора деструктурирующего комплекса (Zeng, et al. (2008) *Dev.* 135, 367-375). Данные реакции связывания приводят к дестабилизации деструктурирующего комплекса и накоплению  $\beta$ -катенина в цитоплазме. Стабилизация и накопление  $\beta$ -катенина приводит к перемещению  $\beta$ -катенина в ядро, где он образует комплекс с содержащими HMG-домен (high mobility group) факторами транскрипции семейства фактора Т-клеток/лимфоидного энхансерного фактора (TCF/LEF) и способствует транскрипции генов-мишеней, таких как циклин (Cyclin) D1, p21 и CMYC.

Онкогенные мутации в  $\beta$ -катениновом гене CTNNB1 влияют исключительно на определенные остатки серина и треонина и окружающие их аминокислотные остатки, которые имеют чрезвычайно важное значение для целевой деградации посредством APC (Hart, et al. (1999) *Curr. Biol.* 9:207-210.). Данное взаимодействие особенно заметно при колоректальном раке, где у большинства опухолей имеются APC-мутации, а из остальных опухолей повышенная доля характеризуется экспрессией CTNNB1-мутаций (Iwao, et al. (1998) *Cancer Res March* 1, 1998 58; 1021).

Во многих недавних исследованиях изучались соединения, осуществляющие таргетинг  $\beta$ -катенина или других белков задействованных по ходу сигнального пути Wnt.

Недавние исследования показали, что модулирование рецепторного Wnt-Wnt-взаимодействия на клеточной поверхности эффективно снижает онкогенность клеток. Это было показано в системах с туморогенностью, движимой сверхэкспрессией Wnt-лиганда (Liu, et al. (2013) *PNAS* 10;110(50):20224-9), а также когда Wnt-экспрессия приводится в действие активацией по ходу сигнального пути (Vincan et al., *Differentiation* 2005;73:142-153). Vincan с соавторами трансфицировали нефункциональный рецептор Frd7 в клеточную линию SK-CO-1 с гомозиготной мутацией APC, вызывая активацию сигнального пути Wnt. Такие клетки характеризовались измененной морфологией и пониженной эффективностью образо-

вания опухолей по сравнению с родительскими клетками в модели ксенотрансплантата. Полученные данные свидетельствуют о том, что модулирование опосредованной Wnt-лигандом передачи сигналов может оказывать благотворное влияние даже при злокачественных новообразованиях с мутациями по ходу Wnt-опосредованного сигнального пути.

Описанное изобретение относится к ингибированию Wnt-опосредованного сигнального пути. Данный сигнальный путь включает паракринную передачу сигналов в тканях, окружающих опухоли, и аутокринную и паракринную передачу сигналов в раковых клетках.

Wnt-белки подвергаются посттрансляционной модификации, что, как показано в ряде экспериментов с мутациями, имеет жизненно важное значение для эффективности доставки и секреции белков (Tang, et al. (2012) Dev. Biol 364, 32-41, Takada, R. et al (2006) Dev. Cell 11, 791-801). Пальмитоилирование белков Wnt происходит по нескольким консервативным аминокислотным позициям (C77, S209) и осуществляется белком поркупином, являющимся O-ацетилтрансферазой, в эндоплазматическом ретикулуме. Было показано, что мутации в поркупине служат причиной нарушений развития, включая очаговую дермальную гипоплазию, нарушая сигнальный путь Wnt (Grzeschik, et al. (2007) Nat. Genet, 39 p.833-835). Зависимость опосредованного Wnt-лигандом сигнального пути от поркупина и совокупность доказательств, связывающих сигнальный путь Wnt с раком, привели к идентификации поркупина как потенциальной противораковой мишени.

В US 20140038922 описаны соединения, которые ингибируют сигнальный путь Wnt, а также применение данных соединений в лечении заболеваний, связанных с сигнальным путем Wnt. Аналогично, в WO 2012003189 и WO 2010101849 описаны соединения и способы для модуляции сигнального пути Wnt.

Целью настоящего изобретения является обеспечение альтернативных или улучшенных модуляторов сигнального пути Wnt. Например, цель настоящего изобретения заключается в обеспечении альтернативных или улучшенных ингибиторов сигнального пути Wnt, необязательно ингибиторов поркупина.

Кроме того, цель определенных вариантов осуществления настоящего изобретения состоит в обеспечении новых соединений для применения: при Wnt-опосредованных заболеваниях, таких как опосредованных секретируемым Wnt-лигандом заболеваний, которые можно лечить путем ингибирования поркупина; при лечении рака, саркомы, меланомы, рака кожи, гематологических опухолей, лимфомы, карциномы и лейкоза; или для повышения эффективности противоракового лечения.

Целью определенных вариантов осуществления настоящего изобретения является обеспечение новых способов лечения рака. В частности, целью определенных вариантов осуществления настоящего изобретения является предоставление соединений, которые имеют сопоставимую активность с существующими способами лечения, в идеале, они должны иметь лучшую активность. Определенные варианты осуществления настоящего изобретения также имеют целью обеспечение улучшенной растворимости по сравнению с соединениями известного уровня техники и существующими способами лечения. Особенно предпочтительно, чтобы определенные соединения по настоящему изобретению обеспечивали лучшую активность и лучшую растворимость по сравнению с известными соединениями.

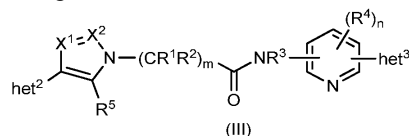
Цель определенных вариантов осуществления настоящего изобретения заключается в том, чтобы обеспечить соединения, которые характеризуются пониженной цитотоксичностью по сравнению с соединениями известного уровня техники и существующими способами лечения.

Другая цель определенных вариантов осуществления настоящего изобретения заключается в том, чтобы обеспечить соединения, имеющие удобный фармакокинетический профиль и подходящую продолжительность действия после введения дозы. Еще одной целью определенных вариантов осуществления настоящего изобретения является обеспечение соединений, в которых метаболитизированный фрагмент или фрагменты лекарственного средства после абсорбции являются GRAS (в целом считаются безопасными (Generally Regarded As Safe)).

Определенные варианты осуществления настоящего изобретения удовлетворяют некоторым или всем вышеперечисленным целям.

### Краткое изложение сущности изобретения

В соответствии с настоящим изобретением обеспечено соединение формулы (III)



где  $X^1$  и  $X^2$  выбраны из  $CR^6$  и N, при условии, что по меньшей мере один из  $X^1$  и  $X^2$  представляет собой N;

$het^2$  представляет собой 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S, которое может быть незамещенным или замещенным, и при замещении данное кольцо замещено 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными в каждом случае из галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галогеналкила,  $OR^{A1}$ ,  $-NR^{A1}R^{B1}$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^{A1}C(O)R^{B1}$ ,  $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$ ,  $-NR^{A1}SO_2R^{B1}$ ,  $-SO_2NR^{A1}R^{B1}$ ,  $-SO_2R^{A1}$ ,  $-C(O)R^{A1}$ ,  $-C(O)OR^{A1}$  и  $C_{3-6}$  циклоалкила;

$het^3$  представляет собой 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гете-

роатома, выбранных из N, O или S, или фенильное кольцо, которое может быть незамещенным или замещенным, и при замещении данное кольцо замещено 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными в каждом случае из галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, -OR<sup>A1</sup>, -NR<sup>A1</sup>R<sup>B1</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>A1</sup>C(O)R<sup>B1</sup>, -C(O)NR<sup>A1</sup>R<sup>B1</sup>, -NR<sup>A1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>B1</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>A1</sup>R<sup>B1</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>A1</sup>, -C(O)R<sup>A1</sup>, -C(O)OR<sup>A1</sup> и C<sub>3-6</sub>циклоалкила;

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо выбраны в каждом случае из H, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, -OR<sup>A3</sup>, -NR<sup>A3</sup>R<sup>B3</sup> и C<sub>3-6</sub>циклоалкила;

R<sup>3</sup> выбран из H, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила и C<sub>3-6</sub>циклоалкила;

R<sup>4</sup> независимо выбран в каждом случае из галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, -CN, -OR<sup>A4</sup>, -NR<sup>A4</sup>R<sup>B4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>A4</sup>, C<sub>3-6</sub>циклоалкила и C<sub>3-6</sub>галогенциклоалкила;

R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> в каждом случае независимо выбраны из H, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, -OR<sup>A2</sup>, -NR<sup>A2</sup>R<sup>B2</sup>, -CN, -SO<sub>2</sub>R<sup>A2</sup> и C<sub>3-6</sub>циклоалкила;

m выбран из 1, 2 или 3;

n выбран из 0, 1 или 2; а также R<sup>A1</sup>, R<sup>B1</sup>, R<sup>A2</sup>, R<sup>B2</sup>, R<sup>A3</sup>, R<sup>B3</sup>, R<sup>A4</sup> и R<sup>B4</sup> в каждом случае независимо выбраны из H, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила.

Het<sup>2</sup> может представлять 5- или 6-членное гетероциклоалкильное, гетероциклоалкенильное или гетероарильное кольцо, которое может быть незамещенным или замещенным. Предпочтительно het<sup>2</sup> может представлять собой 5- или 6-членное гетероциклоалкенильное или гетероарильное кольцо, которое может быть незамещенным или замещенным. Наиболее предпочтительно het<sup>2</sup> может представлять собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, которое может быть незамещенным или замещенным.

Het<sup>2</sup> может быть представлен ароматическим, насыщенным или ненасыщенным 5-или 6-членным гетероциклическим кольцом, которое является незамещенным или замещенным. Het<sup>2</sup> может быть представлен ароматическим, насыщенным или ненасыщенным 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом, которое является незамещенным или замещенным, причем гетероциклическое кольцо содержит 1, 2 или 3 N гетероатома, необязательно без каких-либо дополнительных гетероатомов (кроме N).

Het<sup>2</sup> может быть представлен кольцом, выбранным из незамещенного или замещенного пиразола, имидазола, пиридина, пиазина, пиримидина, пиридазина, тиазола, изотиазола, триазола, оксазола, изоксазола, дигидропиридина, тетрагидропиридина, пирана, тетрагидропирана, дигидропирана, пиперидина, пиперазина, морфолина, тиоморфолина, оксазина, диоксина, диоксана, тиазина, оксатиана и дитиана.

Het<sup>2</sup> может быть представлен кольцом, выбранным из незамещенного или замещенного пиразола, имидазола, пиридина, пиазина, пиримидина, пиридазина, пирана, тетрагидропирана, дигидропирана, пиперидина, пиперазина, морфолина, тиоморфолина, оксазина, диоксина, диоксана, тиазина, оксатиана и дитиана.

Предпочтительно het<sup>2</sup> может быть представлен незамещенным или замещенным пиразолом, имидазолом, пиридином, пиридазином, пиримидином, тиазолом, изотиазолом, триазолом, изоксазолом, тетрагидропиридином, тетрагидропираном и дигидропираном.

Особенно предпочтительно het<sup>2</sup> может быть представлен незамещенным или замещенным: пиридином, пиразолом, тетрагидропираном и дигидропираном.

Предпочтительно het<sup>2</sup> может быть представлен незамещенным или замещенным пиразолом, имидазолом, пиридином, тетрагидропираном, дигидропираном, пиперидином, пиперазином и морфолином.

Het<sup>2</sup> может быть представлен кольцом, выбранным из незамещенного или замещенного пиразола, имидазола, пиазина, пиримидина, пиридазина, пирана, тетрагидропирана, дигидропирана, пиперидина, пиперазина, морфолина, тиоморфолина, оксазина, диоксина, диоксана, тиазина, оксатиана и дитиана.

Het<sup>2</sup> может быть представлен незамещенным или замещенным пиразолом, имидазолом, тетрагидропираном, дигидропираном, пиперидином, пиперазином и морфолином.

Het<sup>2</sup> может быть представлен кольцом, выбранным из незамещенного или замещенного пиразола, имидазола, пирана, тетрагидропирана, дигидропирана, пиперазина, морфолина, тиоморфолина, оксазина, диоксина, диоксана, тиазина, оксатиана и дитиана.

Het<sup>2</sup> может быть представлен незамещенным или замещенным пиразолом, имидазолом, тетрагидропираном, дигидропираном, пиперазином и морфолином.

Необязательно het<sup>2</sup> представлен незамещенным или замещенным пиридином.

Het<sup>2</sup> может быть незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, OR<sup>A1</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>A1</sup>C(O)R<sup>B1</sup>, -NR<sup>A1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>B1</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>A1</sup>R<sup>B1</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>A1</sup>, -C(O)R<sup>A1</sup>, -C(O)OR<sup>A1</sup> и C<sub>3-6</sub>циклоалкила.

Het<sup>2</sup> может быть незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, -OR<sup>A1</sup>, -NR<sup>A1</sup>R<sup>B1</sup>, -CN, -C(O)OR<sup>A1</sup> и C<sub>3-6</sub>циклоалкила. Предпочтительно het<sup>2</sup> может быть незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, -OR<sup>A1</sup> и C<sub>1-4</sub>галогеналкила, где R<sup>A1</sup> представляет собой H, метил или трифторметил.

Het<sup>2</sup> может быть незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, -OR<sup>A1</sup>, -NR<sup>A1</sup>R<sup>B1</sup>, -CN и C<sub>3-6</sub>циклоалкила. Предпочтительно, het<sup>2</sup> может быть незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, -OR<sup>A1</sup> и C<sub>1-4</sub>галогеналкила, где R<sup>A1</sup> представляет собой H, метил или трифторметил.

В предпочтительном варианте осуществления het<sup>2</sup> является незамещенным или замещенным 1 или 2

группами, выбранными из: фтора, хлора, метила, этила, изопропила, диформметила, триформметила, трифторэтила, цикlopентила, циклопропила,  $-NH_2$ ,  $-NMe_2$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)O^tBu$ ,  $-OMe$  и  $-OCF_3$ .

В конкретном предпочтительном варианте осуществления  $het^2$  является незамещенным или замещенным 1 или 2 группами, выбранными из: фтора, метила, триформметила и  $-CN$ .

В конкретном предпочтительном варианте осуществления  $het^2$  является незамещенным или замещенным 1 или 2 группами, выбранными из: фтора, хлора, метила, этила, триформметила, трифторэтила и  $-OCF_3$ .

Предпочтительно,  $het^2$  является незамещенным или замещенным 1 или 2 группами. Более предпочтительно,  $het^2$  является незамещенным или замещенным 1 группой.

$Het^2$  может представлять собой незамещенный пиридин, незамещенный тиазол, незамещенный триазол, незамещенный пиразол, незамещенный изотиазол, незамещенный пиримидин, незамещенный изоксазол, незамещенный пиридазин, незамещенный тетрагидропиридин, незамещенный тетрагидропиран, незамещенный дигидропиран, метилпиридин, диметилпиридин, этилпиридин, изопропилпиридин, трет-бутилпиридин, диформметилпиридин, триформметилпиридин, фторпиридин, хлорпиридин, метоксипиридин, этиоксипиридин, аминопиридин, N-метиламинопиридин, N,N-диметиламинопиридин, нитропиридин, цианопиридин, циклопропилпиридин, цикlopентилпиридин, метилтиазол, диметилтиазол, этилтиазол, изопропилтиазол, трет-бутилтиазол, диформметилтиазол, триформметилтиазол, фтортиазол, хлортиазол, метокситиазол, этиокситиазол, аминотиазол, N-метиламинотиазол, N,N-диметиламинотиазол, нитротиазол, цианотиазол, циклопропилтиазол, цикlopентилтиазол, метилтриазол, диметилтриазол, этилтриазол, изопропилтриазол, трет-бутилтриазол, диформметилтриазол, триформметилтриазол, фтортриазол, хлортриазол, метокситриазол, этиокситриазол, аминотриазол, N-метиламинотриазол, N,N-диметиламинотриазол, нитротриазол, цианотриазол, циклопропилтриазол, цикlopентилтриазол, метилпиразол, диметилпиразол, этилпиразол, изопропилпиразол, трет-бутилпиразол, диформметилпиразол, метил(триформметил)пиразол, триформметилпиразол, фторпиразол, хлорпиразол, метоксипиразол, этиоксипиразол, аминопиразол, N-метиламинопиразол, N,N-диметиламинопиразол, нитропиразол, цианопиразол, циклопропилпиразол, цикlopентилпиразол, метилизотиазол, диметилизотиазол, этилизотиазол, изопропилизотиазол, трет-бутилизотиазол, диформметилизотиазол, триформметилизотиазол, фторизотиазол, хлоризотиазол, метоксиизотиазол, этиоксиизотиазол, аминоизотиазол, N-метиламиноизотиазол, N,N-диметиламиноизотиазол, нитроизотиазол, цианоизотиазол, циклопропилизотиазол, цикlopентилизотиазол, метилпиримидин, диметилпиримидин, этилпиримидин, изопропилпиримидин, трет-бутилпиримидин, диформметилпиримидин, триформметилпиримидин, фторпиримидин, хлорпиримидин, метоксипиримидин, этиоксипиримидин, аминопиримидин, N-метиламинопиримидин, N,N-диметиламинопиримидин, N,N-диметиламино(триформметил)пиримидин, нитропиримидин, цианопиримидин, циклопропилпиримидин, цикlopентилпиримидин, метилизоксазол, диметилизоксазол, этилизоксазол, изопропилизоксазол, трет-бутилизоксазол, диформметилизоксазол, триформметилизоксазол, фторизоксазол, хлоризоксазол, метоксиизоксазол, этиоксиизоксазол, аминоизоксазол, N-метиламиноизоксазол, N,N-диметиламиноизоксазол, нитроизоксазол, цианоизоксазол, циклопропилизоксазол, цикlopентилизоксазол, метилпиридазин, диметилпиридазин, этилпиридазин, изопропилпиридазин, трет-бутилпиридазин, диформметилпиридазин, триформметилпиридазин, фторпиридазин, хлорпиридазин, метоксипиридазин, этиоксипиридазин, аминопиридазин, N-метиламинопиридазин, N,N-диметиламинопиридазин, нитропиридазин, цианопиридазин, циклопропилпиридазин, цикlopентилпиридазин, метилтетрагидропиридин, диметилтетрагидропиридин, этилтетрагидропиридин, изобутилпропилтетрагидропиридин, трет-бутилтетрагидропиридин, диформметилтетрагидропиридин, триформметилтетрагидропиридин, фтортетрагидропиридин, хлортетрагидропиридин, метокситетрагидропиридин, этиокситетрагидропиридин, аминотетрагидропиридин, N-метиламинотетрагидропиридин, N,N-диметиламинотетрагидропиридин, нитротетрагидропиридин, цианотетрагидропиридин, циклопропилтетрагидропиридин, цикlopентилтетрагидропиридин, метилтетрагидропиран, диметилтетрагидропиран, этилтетрагидропиран, изопропилтетрагидропиран, трет-бутилтетрагидропиран, диформметилтетрагидропиран, триформметилтетрагидропиран, фтортетрагидропиран, хлортетрагидропиран, метокситетрагидропиран, этиокситетрагидропиран, аминотетрагидропиран, N-метиламинотетрагидропиран, N,N-диметиламинотетрагидропиран, нитротетрагидропиран, цианотетрагидропиран, циклопропилтетрагидропиран, цикlopентилтетрагидропиран, метилдигидропиран, диметилдигидропиран, этилдигидропиран, изопропилдигидропиран, трет-бутилдигидропиран, диформметилдигидропиран, триформметилдигидропиран, фтордигидропиран, хлордигидропиран, метоксидигидропиран, этиоксидигидропиран, аминодигидропиран, N-метиламинодигидропиран, N,N-диметиламинодигидропиран, нитродигидропиран, цианодигидропиран, циклопропилдигидропиран и цикlopентилдигидропиран.

$Het^2$  может представлять собой незамещенный пиридин, незамещенный тетрагидропиран, незамещенный дигидропиран, незамещенный пиперидин, незамещенный пиперазин и незамещенный морфоллин, метилпиридин, этилпиридин, изопропилпиридин, трет-бутилпиридин, триформметилпиридин, метоксипиридин, этиоксипиридин, аминопиридин, N-метиламинопиридин, N,N-диметиламинопиридин, нитропиридин, цианопиридин, метилтетрагидропиран, этилтетрагидропиран, изопропилтетрагидропиран, трет-бутилтетрагидропиран, триформметилтетрагидропиран, метокситетрагидропиран, этиокситет-

рагидропиран, аминотетрагидропиран, N-метил-аминотетрагидропиран, N,N-диметил-аминотетрагидропиран, нитротетрагидропиран, цианотетрагидропиран, метилдигидропиран, этилдигидропиран, изопропилдигидропиран, трет-бутилдигидропиран, трифторметилдигидропиран, метоксидигидропиран, этиоксидигидропиран, аминодигидропиран, N-метиламинодигидропиран, N,N-диметиламинодигидропиран, нитродигидропиран, цианодигидропиран, метилпиперидин, этилпиперидин, изопропилпиперидин, трет-бутилпиперидин, трифторметилпиперидин, метоксипиперидин, этиоксипиперидин, аминопиперидин, N-метиламинопиперидин, N,N-диметиламинопиперидин, нитропиперидин, цианопиперидин, метилпиперазин, этилпиперазин, изопропилпиперазин, трет-бутилпиперазин, трифторметилпиперазин, метоксипиперазин, этиоксипиперазин, аминопиперазин, N-метиламинопиперазин, N,N-диметиламинопиперазин, нитропиперазин, цианопиперазин, метилморфолин, этилморфолин, изопропилморфолин, трет-бутилморфолин, трифторметилморфолин, метоксиморфолин, этиоксиморфолин, аминоморфолин, N-метиламиноморфолин, N,N-диметиламиноморфолин, нитроморфолин или цианоморфолин.

Het<sup>2</sup> может представлять собой незамещенный пиридин, незамещенный тиазол, незамещенный триазол, незамещенный пиразол, незамещенный изотиазол, незамещенный пиримидин, незамещенный изоксазол, незамещенный пиридазин, незамещенный тетрагидропиридин, незамещенный тетрагидропиран, незамещенный дигидропиран, метилпиридин, дифторметилпиридин, трифторметилпиридин, фторпиридин, хлорпиридин, метоксипиридин, аминопиридин, N,N-диметиламинопиридин, цианопиридин, метилтиазол, метилтриазол, метилпиразол, изопропилпиразол, циклопропилпиразол, циклопентилпиразол, метил(трифторметил)пиразол, метилизотиазол, метилпиримидин, трифторметилпиримидин, хлорпиримидин, N,N-диметиламино(трифторметил)пиримидин, диметилизоксазол, метилпиридазин, хлорпиридазин, трет-бутилоксикарбонил-тетрагидропиридин, диметилтетрагидропиран или диметилдигидропиран. Предпочтительно, het<sup>2</sup> представляет собой трифторпиридин.

Het<sup>2</sup> может представлять собой пиридил. Het<sup>2</sup> может представлять собой замещенный или незамещенный пиридил. Предпочтительно het<sup>2</sup> представляет собой замещенный или незамещенный 4-пиридил. 4-пиридил относится к пиридиальной группе, которая присоединена к het<sup>1</sup> в четвертом положении пиридина. 1-положение пиридина представляет собой атом азота, как легко понять специалисту. Например, 4-пиридил, который может быть замещенным, представляет собой



Необязательно, het<sup>2</sup> представляет собой пиридил, пиримидил, пиразинил, пиридазинил или пиперидинил, замещенный 1 группой, выбранной из  $-NR^{A1}R^{B1}$ ,  $-CN$  и  $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$ . Необязательно, het<sup>2</sup> замещается мета- или пара- до het<sup>1</sup>.

Необязательно, het<sup>2</sup> не является пиридилом.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой соединение по настоящему изобретению, при условии, что het<sup>2</sup> не является пиридилом.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой соединение по настоящему изобретению, при условии, что het<sup>2</sup> не представляет собой пиридил, пиримидил, пиразинил, пиридазинил или пиперидинил, замещенный до het<sup>1</sup> 1 группой, выбранной из  $-NR^{A1}R^{B1}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$ . Необязательно, het<sup>2</sup> не представляет собой пиридил, пиримидил, пиразинил, пиридазинил или пиперидинил, замещенный мета- или пара- до het<sup>1</sup> 1 группой, выбранной из  $-NR^{A1}R^{B1}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$ .

В одном варианте осуществления het<sup>2</sup> представляет собой 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое может быть незамещенным или замещенным, и при замещении данное кольцо замещено 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила,  $OR^{A1}$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^{A1}C(O)R^{B1}$ ,  $-NR^{A1}SO_2R^{B1}$ ,  $-SO_2NR^{A1}R^{B1}$ ,  $-SO_2R^{A1}$ ,  $-C(O)R^{A1}$ ,  $-C(O)OR^{A1}$  и C<sub>3-6</sub>циклоалкила;

при условии, что het<sup>2</sup> не является пиридилом.

Het<sup>3</sup> может представлять собой 6-членное гетероциклическое кольцо, которое является незамещенным или замещенным, и при замещении данное кольцо замещено 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными в каждом случае из галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила,  $OR^{A1}$ ,  $-NR^{A1}R^{B1}$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^{A1}C(O)R^{B1}$ ,  $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$ ,  $-NR^{A1}SO_2R^{B1}$ ,  $-SO_2NR^{A1}R^{B1}$ ,  $-SO_2R^{A1}$ ,  $-C(O)R^{A1}$ ,  $-C(O)OR^{A1}$  и C<sub>3-6</sub>циклоалкила.

Het<sup>3</sup> может представлять собой 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, или фенильное кольцо, которые являются незамещенными или замещенными, и при замещении данное кольцо замещено 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными в каждом случае из: галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила,  $OR^{A1}$ ,  $-NR^{A1}R^{B1}$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^{A1}C(O)R^{B1}$ ,  $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$ ,  $-NR^{A1}SO_2R^{B1}$ ,  $-SO_2NR^{A1}R^{B1}$ ,  $-SO_2R^{A1}$ ,  $-C(O)R^{A1}$ ,  $-C(O)OR^{A1}$  и C<sub>3-6</sub>циклоалкила;

Het<sup>3</sup> может быть представлен ароматическим, насыщенным или ненасыщенным 6-членным гетероциклическим кольцом, которое является незамещенным или замещенным, и содержит по меньшей мере один атом азота, предпочтительно кольцо является ароматическим или насыщенным.

Het<sup>3</sup> может быть представлен ароматическим, насыщенным или ненасыщенным 5-или 6-членным гетероциклическим кольцом, или фенильным кольцом, которые являются незамещенными или замещенными и содержат по меньшей мере один атом азота. Гетероциклическое кольцо может необязательно

быть ароматическим или насыщенным кольцом. Гетероциклическое кольцо может необязательно быть ароматическим или ненасыщенным кольцом. Предпочтительно гетероциклическое кольцо представляет собой ароматическое кольцо.

Het<sup>3</sup> может быть представлен ароматическим, насыщенным или ненасыщенным 6-членным гетероциклическим кольцом, которое является незамещенным или замещенным, и содержит 2 гетероатома, предпочтительно данное кольцо является ароматическим или насыщенным. В предпочтительном варианте осуществления het<sup>3</sup> представлен ароматическим, насыщенным или ненасыщенным 6-членным гетероциклическим кольцом, которое является незамещенным или замещенным, и включает в себя 2 атома азота, предпочтительно данное кольцо является ароматическим или насыщенным.

Het<sup>3</sup> может быть представлен кольцом, выбранным из незамещенного или замещенного: ароматического, насыщенного или ненасыщенного 6-членного гетероциклического кольца, которое содержит 1 или 2 гетероатома (необязательно атомы азота), предпочтительно кольцо является ароматическим или насыщенным; 5-членного гетероарильного кольца; и фенильного кольца. Предпочтительно het<sup>3</sup> представляет собой незамещенное или замещенное ароматическое 6-членное гетероциклическое кольцо.

Het<sup>3</sup> может быть представлен кольцом, выбранным из незамещенного или замещенного: пиримидина, пиразина, пиридазина, пиперазина, диоксина, диоксана, морфолина и тиоморфолина. В качестве альтернативы, het<sup>3</sup> может быть представлен кольцом, выбранным из незамещенного или замещенного: фенила, пиразола, пиридина, пиримидина, пиразина, дигидропирана и пиперазина. Необязательно, het<sup>3</sup> может быть представлен кольцом, выбранным из незамещенного или замещенного: пиридина, пиримидина, пиразина, дигидропирана и пиперазина.

Предпочтительно het<sup>3</sup> может быть представлен кольцом, выбранным из пиримидина, пиразина, пиридазина или пиперазина. Предпочтительно, het<sup>3</sup> может быть представлен кольцом, выбранным из фенила, пиразола, пиридина, пиримидина, пиразина, дигидропирана и пиперазина.

Предпочтительно het<sup>3</sup> может быть представлен кольцом, выбранным из пиримидина, пиразина или пиридазина.

Необязательно het<sup>3</sup> представлен кольцом, выбранным из незамещенного или замещенного: пиримидина и пиразина. Особенно предпочтительным является то, чтобы het<sup>3</sup> был пиразином.

Необязательно, het<sup>3</sup> таков, как раскрыто в настоящем изобретении в другом месте, при условии, что het<sup>3</sup> не является кольцом, выбранным из замещенного алкилом пиридина, незамещенного имидазола, замещенного алкилом имидазола, незамещенного оксадиазола, замещенного алкилом оксазола, незамещенного оксазола. Необязательно, het<sup>3</sup> таков, как раскрыто в настоящем изобретении в другом месте, при условии, что het<sup>3</sup> не является кольцом, выбранным из: незамещенного оксазола, незамещенного морфолина или метилпиперазина. Необязательно, het<sup>3</sup> таков, как раскрыто в настоящем изобретении в другом месте, при условии, что het<sup>3</sup> не является кольцом, выбранным из: замещенного алкилом пиридина, незамещенного имидазола, замещенного алкилом имидазола, незамещенного оксадиазола, замещенного алкилом оксазола, незамещенного оксазола, незамещенного морфолина или метилпиперазина.

Het<sup>3</sup> может быть незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, OR<sup>A1</sup>, -NR<sup>A1</sup>R<sup>B1</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>A1</sup>C(O)R<sup>B1</sup>, -C(O)NR<sup>A1</sup>R<sup>B1</sup>, -NR<sup>A1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>B1</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>A1</sup>R<sup>B1</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>A1</sup>, -C(O)R<sup>A1</sup>, -C(O)OR<sup>A1</sup> и C<sub>3-6</sub>циклоалкила. Het<sup>3</sup> может быть незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, -OR<sup>A1</sup>, -C(O)R<sup>A1</sup> и -C(O)OR<sup>A1</sup>, где R<sup>A1</sup> представляет собой H, метил, трет-бутил или трифторметил. Предпочтительно, het<sup>3</sup> может быть незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 группами, выбранными из C<sub>1-4</sub>алкила, -OR<sup>A1</sup>, -NR<sup>A1</sup>R<sup>B1</sup>, -CN или -NR<sup>A1</sup>C(O)R<sup>B1</sup>, где R<sup>A1</sup> представляет собой H, метил, трет-бутил или трифторметил (предпочтительно метил) и R<sup>B1</sup> представляет собой H, метил, трет-бутил или трифторметил (предпочтительно H или метил).

В конкретном предпочтительном варианте осуществления het<sup>3</sup> является незамещенным или замещенным 1 или 2 группами, выбранными из: фтора, хлора, метила, этила, трифторметила, трифторэтила, -OCF<sub>3</sub>, -C(O)Me, -C(O)OMe, -C(O)Et и -C(O)O<sup>t</sup>Bu.

В конкретном предпочтительном варианте осуществления het<sup>3</sup> является незамещенным или замещенным 1 или 2 группами, выбранными из: метила, OMe, -CN, -NMe<sub>2</sub>, или -NHC(O)Me.

Предпочтительно, het<sup>3</sup> является незамещенным или замещенным 1 или 2 группами. Более предпочтительно, het<sup>3</sup> является незамещенным или замещенным 1 группой.

В одном варианте осуществления het<sup>2</sup> представлен ароматическим, насыщенным или ненасыщенным 6-членным гетероциклическим кольцом, которое является незамещенным или замещенным, (необязательно, где het<sup>2</sup> не представлен пиридином) и het<sup>3</sup> представляет собой ароматическое, насыщенное или ненасыщенное 6-членное гетероциклическое кольцо, которое является незамещенным или замещенным и содержит 2 гетероатома.

В одном варианте осуществления het<sup>2</sup> представлен 5- или 6-членным гетероциклоалкенильным или гетероарильным кольцом, которое является незамещенным или замещенным (необязательно, где het<sup>2</sup> не представлен пиридином), и het<sup>3</sup> представлен ароматическим, насыщенным или ненасыщенным 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома, или фенильным кольцом, которые являются незамещенными или замещенными.

В одном варианте осуществления  $\text{het}^2$  представлен кольцом, выбранным из незамещенного или замещенного: пиридина, пиразола, имидазола, пиразина, пиримидина, пиридазина, пирана, тетрагидропирана, дигидропирана, пиперидина, пиперазина, морфолина, тиоморфолина, оксазина, диоксина, диоксана, тиазина, оксатиана и дитиана (необязательно пиразола, имидазола, пиразина, пиримидина, пиридазина, пирана, тетрагидропирана, дигидропирана, пиперидина, пиперазина, морфолина, тиоморфолина, оксазина, диоксина, диоксана, тиазина, оксатиана и дитиана); и  $\text{het}^3$  представлен кольцом, выбранным из незамещенного или замещенного: пиримидина, пиразина, пиридазина, пиперазина, диоксина, диоксана, морфолина и тиоморфолина.

В одном варианте осуществления  $\text{het}^2$  представлен кольцом, выбранным из незамещенного или замещенного: пиридина, пиразола, имидазола, пиразина, пиримидина, пиридазина, тиазола, изотиазола, триазола, оксазола, изоксазола, дигидропиридина, тетрагидропиридина, пирана, тетрагидропирана, дигидропирана, пиперидина, пиперазина, морфолина, тиоморфолина, оксазина, диоксина, диоксана, тиазина, оксатиана и дитиана (необязательно пиразола, имидазола, пиридина, пиридазина, пиримидина, тиазола, изотиазола, триазола, изоксазола, тетрагидропиридина, тетрагидропирана и дигидропирана); и  $\text{het}^3$  представлен кольцом, выбранным из незамещенного или замещенного: фенила, пиразола, пиридина, пиримидина, пиразина, дигидропирана и пиперазина.

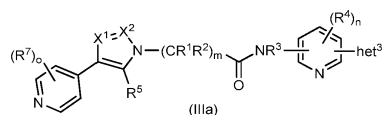
Предпочтительно,  $\text{het}^2$  представлен кольцом, выбранным из незамещенного или замещенного: пиридина, пиразола, имидазола, тетрагидропирана, дигидропирана, пиперидина, пиперазина и морфолина (необязательно пиразола, имидазола, тетрагидропирана, дигидропирана, пиперидина, пиперазина и морфолина); и  $\text{het}^3$  представлен кольцом, выбранным из незамещенного или замещенного: пиримидина, пиразина, пиридазина и пиперазина.

Предпочтительно один из  $X^1$  и  $X^2$  представляет собой  $\text{CR}^6$ , а другой представляет собой N. В одном варианте осуществления  $X^1$  представляет собой  $\text{CR}^6$  и  $X^2$  представляет собой N. Предпочтительно,  $X^1$  представляет собой N и  $X^2$  представляет собой  $\text{CR}^6$ .

В одном варианте осуществления  $R^5$  и  $R^6$  в каждом случае независимо друг от друга выбраны из H или  $\text{C}_{1-4}$ алкила (предпочтительно метила). Таким образом,  $X^1$  может быть CH или CMe и  $X^2$  представляет собой N, или  $X^1$  представляет собой N и  $X^2$  представляет собой CH или CMe. В вариантах осуществления  $X^1$  представляет собой CH,  $X^2$  представляет собой N, и  $R^5$  представляет собой H; или  $X^1$  представляет собой CMe,  $X^2$  представляет собой N, а  $R^5$  представляет собой H; или  $X^1$  представляет собой CH,  $X^2$  представляет собой N, а  $R^5$  представляет собой Me; или  $X^1$  представляет собой CMe,  $X^2$  представляет собой N, а  $R^5$  представляет собой Me; или  $X^1$  представляет собой N и  $X^2$  представляет собой CH, и  $R^5$  представляет собой H; или  $X^1$  представляет собой N и  $X^2$  представляет собой CMe, и  $R^5$  представляет собой H; или  $X^1$  представляет собой N и  $X^2$  представляет собой CH, и  $R^5$  представляет собой Me; или  $X^1$  представляет собой N и  $X^2$  представляет собой CMe, и  $R^5$  представляет собой Me.

Предпочтительно  $X^1$  представляет собой N и  $X^2$  представляет собой CH, и  $R^5$  представляет собой Me.

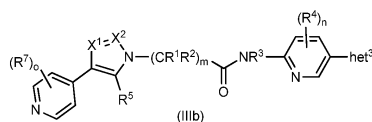
В одном варианте осуществления соединение согласно формуле (I) представляет собой соединение в соответствии с формулой (III)



в которой  $R^7$  в каждом случае независимо выбран из галогена,  $\text{C}_{1-4}$ алкила,  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкила,  $\text{OR}^{A1}$ ,  $-\text{NR}^{A1}\text{R}^{B1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NR}^{A1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{B1}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{A1}\text{R}^{B1}$ ,  $-\text{NR}^{A1}\text{SO}_2\text{R}^{B1}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{A1}\text{R}^{B1}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{A1}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{A1}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{A1}$  и  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила, и

о равно 0, 1, 2 или 3 (необязательно 0, 1 или 2, предпочтительно 0 или 1).

В одном варианте осуществления соединение согласно формуле (I) представляет собой соединение в соответствии с формулой (IIIb)



$R^7$  может быть независимо выбран из галогена,  $\text{C}_{1-4}$ алкила,  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкила,  $\text{OR}^{A1}$ ,  $-\text{NR}^{A1}\text{R}^{B1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NR}^{A1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{B1}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{A1}\text{R}^{B1}$ ,  $-\text{NR}^{A1}\text{SO}_2\text{R}^{B1}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{A1}\text{R}^{B1}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{A1}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{A1}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{A1}$  и  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила.

$R^7$  может быть независимо выбран из галогена,  $\text{C}_{1-4}$ алкила,  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкила,  $-\text{OR}^{A2}$ ,  $-\text{NR}^{A2}\text{R}^{B2}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{A2}$  и  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила. Предпочтительно,  $R^7$  может быть независимо выбран из галогена,  $\text{C}_{1-4}$ алкила,  $-\text{OR}^{A1}$  и  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкила, причем  $\text{R}^{A1}$  представляет собой H, метил или трифторметил.

$R^7$  может быть независимо выбран из галогена,  $\text{C}_{1-4}$ алкила,  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкила,  $-\text{OR}^{A2}$ ,  $-\text{NR}^{A2}\text{R}^{B2}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{A2}$  и  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила. Предпочтительно  $R^7$  может быть независимо выбран из галогена,  $\text{C}_{1-4}$ алкила,  $-\text{OR}^{A1}$  и  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкила, причем  $\text{R}^{A1}$  представляет собой H, метил или трифторметил.

В предпочтительном варианте осуществления  $R^7$  может быть независимо выбран из: фтора, хлора,

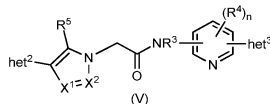
метила, этила, изопропила, диформетила, трифформетила, трифторэтила, цикlopентила, циклопропила, -NH<sub>2</sub>, -NMe<sub>2</sub>, -CN, -C(O)O<sup>t</sup>Bu, -OMe и -OCF<sub>3</sub>.

В особенно предпочтительном варианте осуществления R<sup>7</sup> может быть независимо выбран из фтора, метила, трифформетила и -CN.

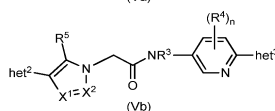
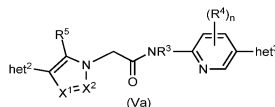
В конкретном предпочтительном варианте осуществления R<sup>7</sup> может быть независимо выбран из фтора, хлора, метила, этила, трифформетила, трифторэтила и -OCF<sub>3</sub>.

В одном варианте осуществления m равно 1 или 2. В предпочтительном варианте осуществления m равно 1.

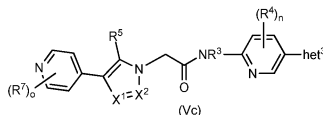
В одном варианте осуществления соединение согласно формуле (I) представляет собой соединение в соответствии с формулой (V)



В одном варианте осуществления соединение согласно формуле (I) представляет собой соединение в соответствии с формулами (Va) и (Vb):



В одном варианте осуществления соединения согласно формуле (I) представляет собой соединение в соответствии с формулой (Vc):



В одном варианте осуществления X<sup>1</sup> представляет собой CR<sup>6</sup> и X<sup>2</sup> представляет собой H; het<sup>2</sup> представлен ароматическим, насыщенным или ненасыщенным 6-членным гетероциклическим кольцом, которое является незамещенным или замещенным; и het<sup>3</sup> представлен ароматическим, насыщенным или ненасыщенным 6-членным гетероциклическим кольцом, которое является незамещенным или замещенным, и содержит 2 гетероатома.

В одном варианте осуществления X<sup>1</sup> представляет собой CR<sup>6</sup> и X<sup>2</sup> представляет собой H; het<sup>2</sup> представлен 5- или 6-членным гетероциклоалкенильным или гетероарильным кольцом, которое является незамещенным или замещенным (необязательно, где het<sup>2</sup> не представлен пиридином), и het<sup>3</sup> представлен ароматическим, насыщенным или ненасыщенным 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом, которое является незамещенным или замещенным и содержит 2 гетероатома.

В одном варианте осуществления X<sup>1</sup> представляет собой CR<sup>6</sup> и X<sup>2</sup> представляет собой H; het<sup>2</sup> представлен кольцом, выбранным из незамещенного или замещенного пиразола, имидазола, пиридина, пиразина, пиразина, пиримидина, пиридазина, тетрагидропирана, дигидропирана, пиперидина, пиперазина, морфолина, тиоморфолина, оксазина, диоксина, диоксана, тиазина, оксатиана и дитиана; и het<sup>3</sup> представлен кольцом, выбранным из незамещенного или замещенного: пиримидина, пиразина, пиридазина, пиперазина, диоксина, диоксана, морфолина и тиоморфолина.

В одном варианте осуществления X<sup>1</sup> представляет собой CR<sup>6</sup> и X<sup>2</sup> представляет собой H; het<sup>2</sup> представлен кольцом, выбранным из незамещенного или замещенного пиразола, имидазола, пиридина, пиридазина, пиримидина, тиазола, изотиазола, триазола, изоксазола, тетрагидропиридина, тетрагидропирана и дигидропирана (необязательно пиридина, пиразола, тетрагидропирана и дигидропирана); и het<sup>3</sup> представлен кольцом, выбранным из незамещенного или замещенного: пиримидина, пиразина, пиридазина, пиперазина, диоксина, диоксана, морфолина и тиоморфолина.

Необязательно, X<sup>1</sup> представляет собой CR<sup>6</sup> и X<sup>2</sup> представляет собой H; het<sup>2</sup> представлен кольцом, выбранным из незамещенного или замещенного пиразола, имидазола, пиридина, тетрагидропирана, дигидропирана, пиперидина, пиперазина и морфолина; и het<sup>3</sup> представлен кольцом, выбранным из незамещенного или замещенного: пиримидина, пиразина, пиридазина и пиперазина.

Необязательно, X<sup>1</sup> представляет собой CR<sup>6</sup> и X<sup>2</sup> представляет собой H; het<sup>2</sup> представлен кольцом, выбранным из незамещенного или замещенного пиразола, имидазола, пиридина, пиридазина, пиримидина, тиазола, изотиазола, триазола, изоксазола, тетрагидропиридина, тетрагидропирана и дигидропирана (необязательно пиридина, пиразола, тетрагидропирана и дигидропирана); и het<sup>3</sup> представлен кольцом, выбранным из незамещенного или замещенного фенила, пиразола, пиридина, пиримидина, пиразина, дигидропирана и пиперазина.

В одном варианте осуществления X<sup>1</sup> представляет собой CR<sup>6</sup>; het<sup>2</sup> представлен ароматическим, на-

сыщенным или ненасыщенным 6-членным гетероциклическим кольцом, которое является незамещенным или замещенным; и  $\text{het}^3$  представлен ароматическим, насыщенным или ненасыщенным 6-членным гетероциклическим кольцом, которое является незамещенным или замещенным, и содержит 2 гетероатома.

В одном варианте осуществления  $X^1$  представляет собой  $\text{CR}^6$ ;  $\text{het}^2$  представлен 5-или 6-членным гетероциклоалкенильным или гетероарильным кольцом, которое является незамещенным или замещенным (необязательно, где  $\text{het}^2$  не представлен пиридином), и  $\text{het}^3$  представлен ароматическим, насыщенным или ненасыщенным 6-членным гетероциклическим кольцом, которое является незамещенным или замещенным, и содержит 2 гетероатома.

В одном варианте осуществления  $X^1$  представляет собой  $\text{CR}^6$ ;  $\text{het}^2$  представлен кольцом, выбранным из незамещенного или замещенного пиразола, имидазола, пиридина, пиразина, пиримидина, пиридазина, пирана, тетрагидропирана, дигидропирана, пиперидина, пиперазина, морфолина, тиоморфолина, оксазина, диоксина, диоксана, тиазина, оксатиана и дитиана; и  $\text{het}^3$  представлен кольцом, выбранным из незамещенного или замещенного пиримидина, пиразина, пиридазина, пиперазина, диоксина, диоксана, морфолина и тиоморфолина.

В одном варианте осуществления  $X^1$  представляет собой  $\text{CR}^6$  и  $X^2$  представляет собой H;  $\text{het}^2$  представлен кольцом, выбранным из незамещенного или замещенного пиразола, имидазола, пиридина, пиридазина, пиримидина, тиазола, изотиазола, триазола, изоксазола, тетрагидропиридина, тетрагидропирана и дигидропирана (необязательно пиридина, пиразола, тетрагидропирана и дигидропирана); и  $\text{het}^3$  представлен кольцом, выбранным из незамещенного или замещенного: пиримидина, пиразина, пиридазина, пиперазина, диоксина, диоксана, морфолина и тиоморфолина.

Необязательно,  $X^1$  представляет собой  $\text{CR}^6$  и  $X^2$  представляет собой H;  $\text{het}^2$  представлен кольцом, выбранным из незамещенного или замещенного пиразола, имидазола, пиридина, пиридазина, пиримидина, тиазола, изотиазола, триазола, изоксазола, тетрагидропиридина, тетрагидропирана и дигидропирана (необязательно пиридина, пиразола, тетрагидропирана и дигидропирана); и  $\text{het}^3$  представлен кольцом, выбранным из незамещенного или замещенного фенила, пиразола, пиридина, пиримидина, пиразина, дигидропирана и пиперазина.

$R^1$  и  $R^2$  могут быть независимо выбраны в каждом случае из H, галогена,  $\text{C}_{1-4}$  алкила,  $\text{C}_{1-4}$  галогеналкила,  $-\text{OR}^{\text{A}3}$  и  $-\text{NR}^{\text{A}3}\text{R}^{\text{B}3}$ .  $R^1$  и  $R^2$  могут быть независимо друг от друга выбраны в каждом случае из H, хлора, фтора, метила, этила, трифторметила, трифторэтила,  $\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{OEt}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHMe}$  и  $-\text{NMe}_2$ . Предпочтительно  $R^1$  и  $R^2$  представляют собой H.

В одном из вариантов осуществления  $m$  равно 1 и  $R^1$  и  $R^2$  представляют собой H. В альтернативном варианте осуществления  $m$  равно 2 и  $R^1$  и  $R^2$  представляют собой H. В альтернативном варианте осуществления  $m$  равно 1 и  $R^1$  представляет собой Me,  $R^2$  представляет собой H.

$R^3$  представляет собой необязательно H или метил.

$R^4$  необязательно выбран в каждом случае из галогена,  $\text{C}_{1-4}$  алкила,  $\text{C}_{1-4}$  галогеналкила  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^{\text{A}4}$  и  $-\text{NR}^{\text{A}4}\text{R}^{\text{B}4}$ .  $R^4$  может быть независимо выбран в каждом случае из соединений H, хлор, фтор, метил, этил, трифторметил, трифторэтил,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{OEt}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHMe}$  и  $-\text{NMe}_2$ .

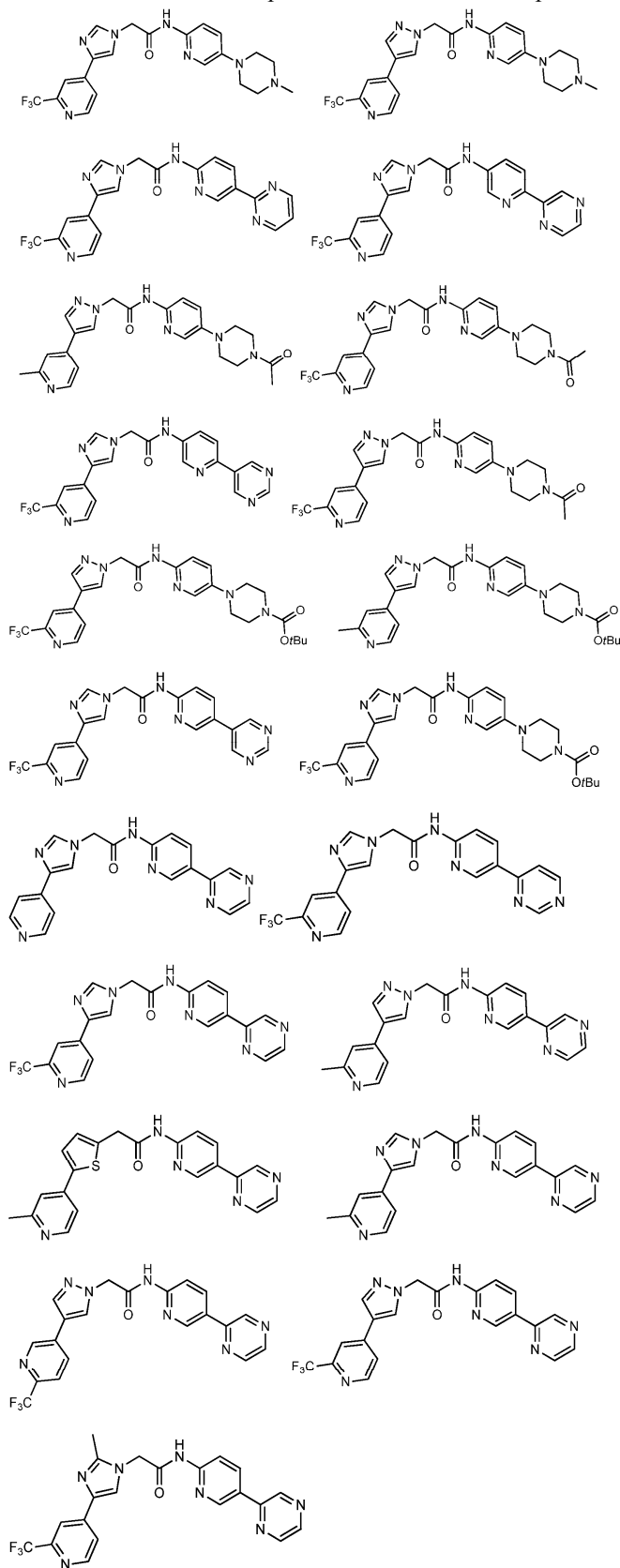
$R^{\text{A}1}$ ,  $R^{\text{B}1}$ ,  $R^{\text{A}2}$ ,  $R^{\text{B}2}$ ,  $R^{\text{A}3}$ ,  $R^{\text{B}3}$ ,  $R^{\text{A}4}$  и  $R^{\text{B}4}$  в каждом случае независимо выбраны из H, метила, этила и  $-\text{OCF}_3$ .

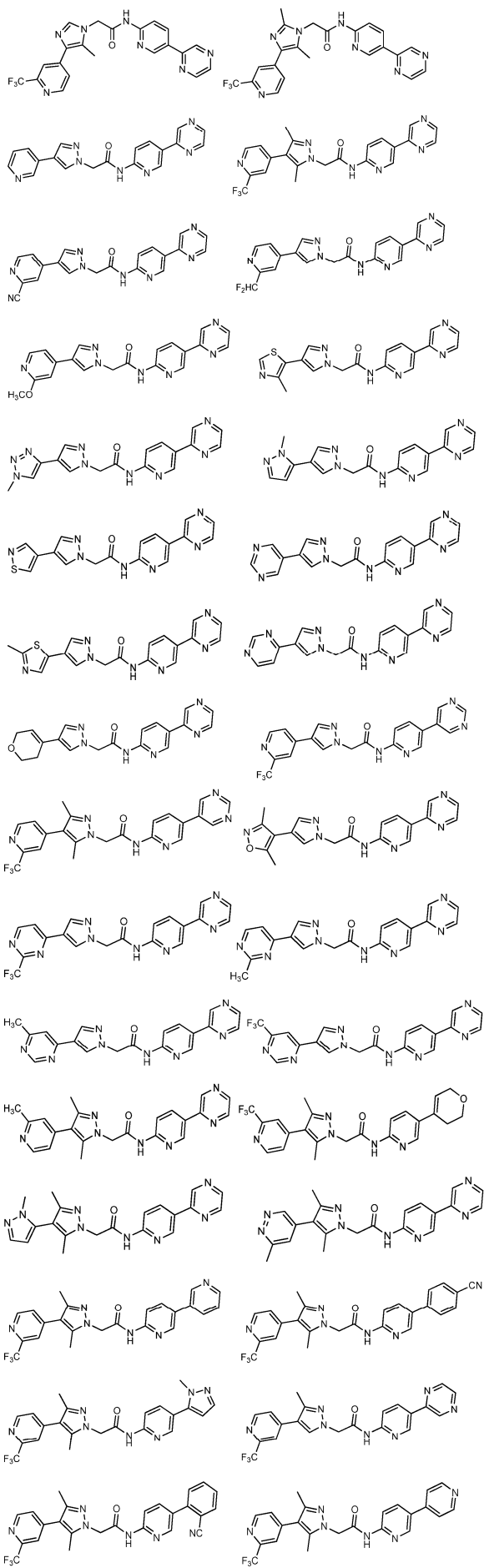
В предпочтительном варианте осуществления  $n$  равно 0.

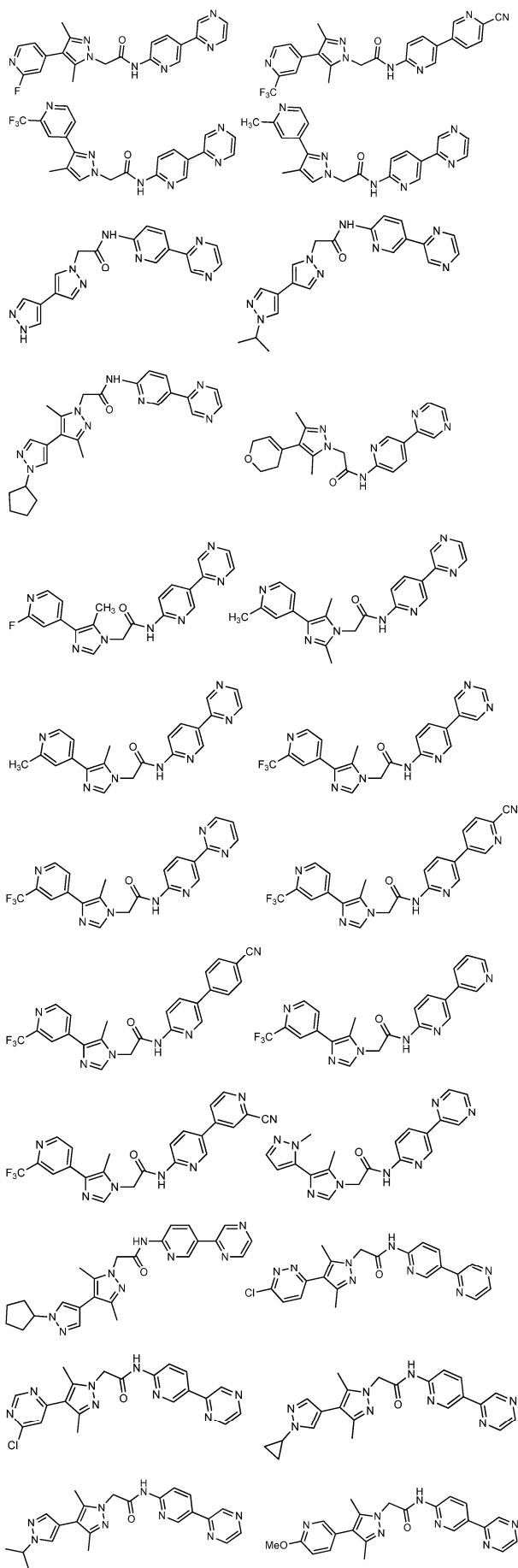
В предпочтительном варианте осуществления соединения по данному изобретению выбраны из соединений формул (IIa), (IIIb), (IVa), (Va) или (Vc).

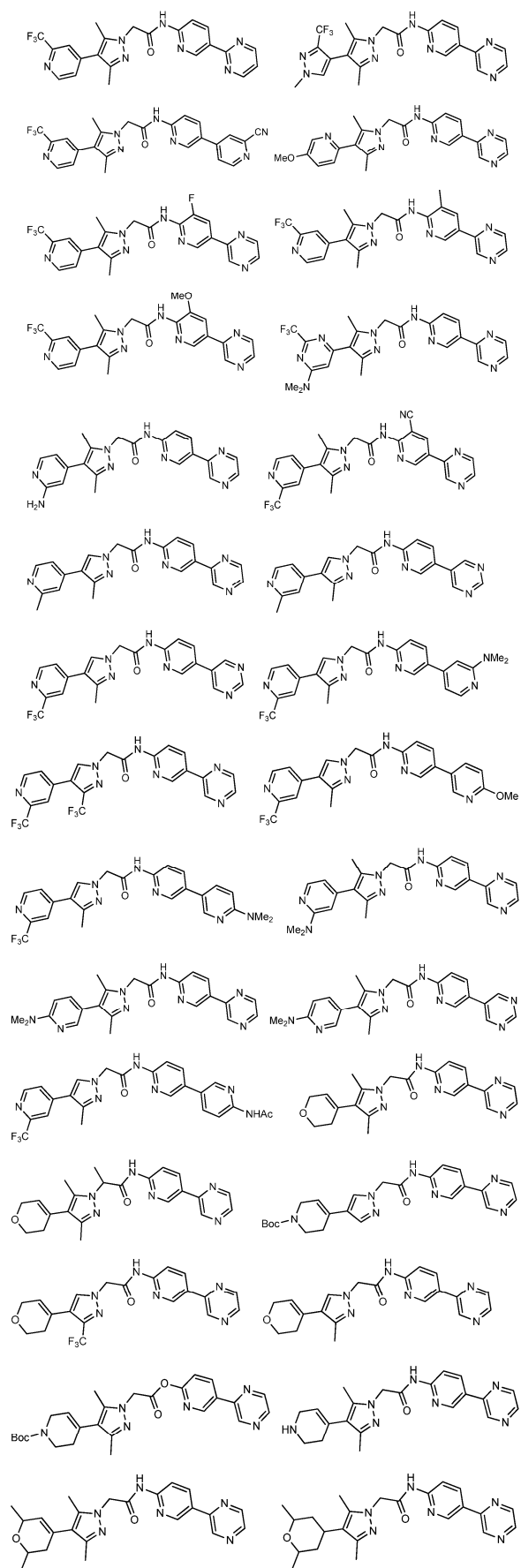
Настоящее изобретение также относится к фармацевтически приемлемым солям соединений по настоящему изобретению. Соответственно, обеспечены соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли.

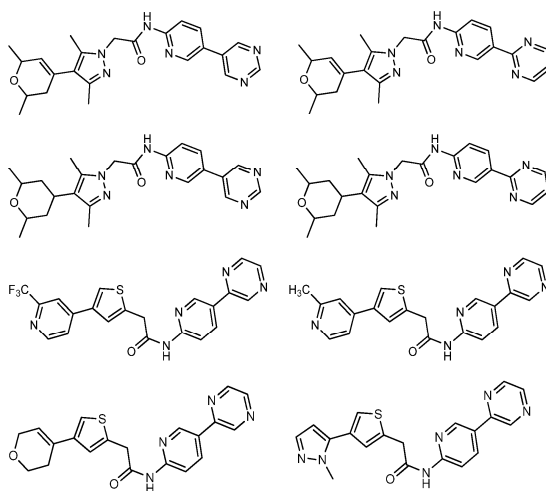
Соединение в соответствии с настоящим изобретением может быть выбрано из группы, состоящей из



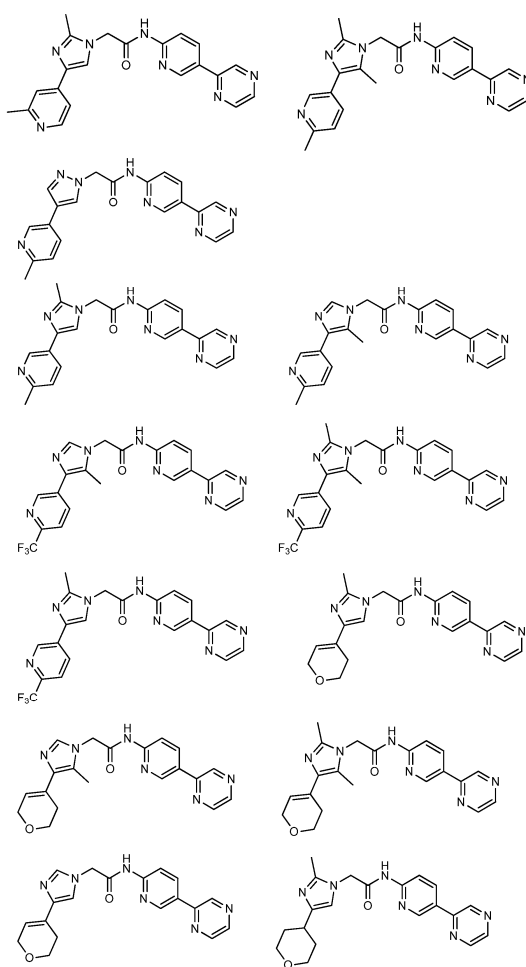


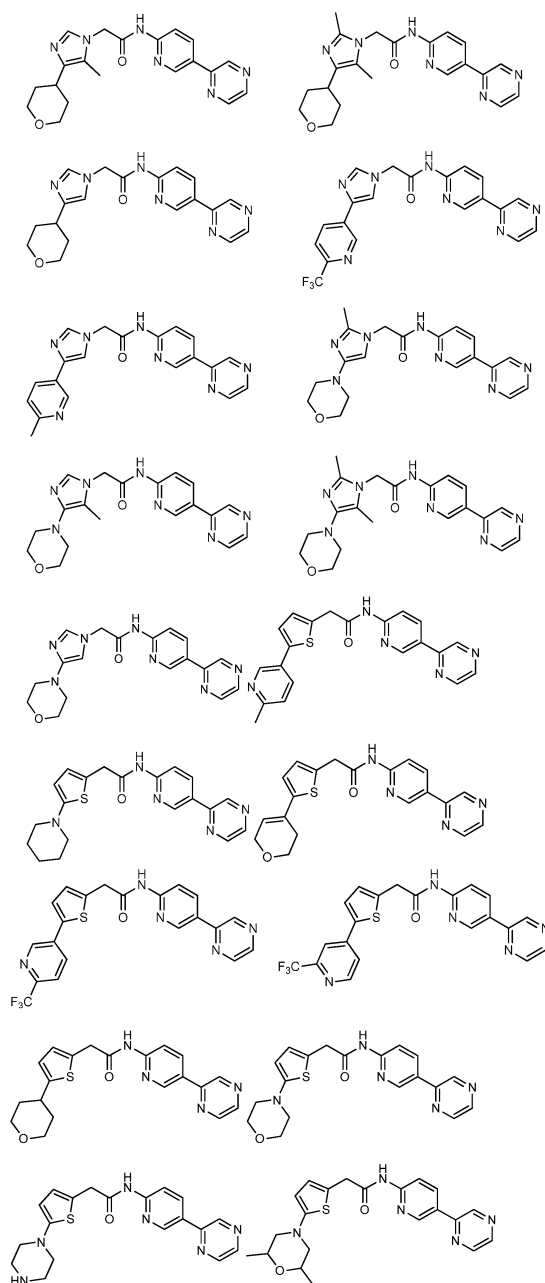




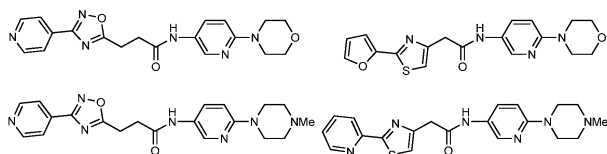


Соединение в соответствии с настоящим изобретением также может быть выбрано из группы, состоящей из





В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению не являются следующими



В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для применения в качестве лекарственного средства.

В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый наполнитель.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция может представлять собой комбинированный продукт, содержащий дополнительный фармацевтически активный агент. Дополнительный фармацевтически активный агент может представлять собой противоопухолевый агент, описанный ниже.

В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для применения в модуляции сигнального пути Wnt. Необязательно, сигнальный путь Wnt модулируется ингибированием поркупина (Pocn). Модуляция сигнального пути Wnt может включать в себя ингибирование паракринной передачи сигналов в тканях, окружающих опухоль, и аутокринной и паракринной передачи сигналов в раковых клетках.

В соответствии с другим аспектом изобретения, настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для применения в лечении состояния, которое может модулироваться ингибированием Rorcp с помощью соединения по настоящему изобретению. Соединение формулы (I) может применяться в лечении состояния, поддающегося лечению путем ингибирования Rorcp.

Ингибирование Rorcp актуально для лечения многих различных заболеваний, связанных с усилением передачи сигнала по Wnt-опосредованному сигнальному пути. В вариантах осуществления настоящего изобретения состояние, которое поддается лечению путем ингибирования Rorcp, может быть выбрано из: рака, саркомы, меланомы, рака кожи, гематологических опухолей, лимфомы, карциномы и лейкоза. Конкретные виды рака, саркомы, меланомы, рака кожи, гематологических опухолей, лимфомы, карциномы и лейкоза, которые поддаются лечению с помощью модуляции сигналов Wnt или ингибирования Rorcp, могут быть выбраны из: пищевода плоскоклеточного рака, рака желудка, глиобластомы, астроцитомы; ретинобластомы, остеосаркомы, хондросаркомы, саркомы Юинга (Ewing), рабдомиосаркомы, опухоли Вильмса, базально-клеточного рака, немелкоклеточного рака легкого, опухоли головного мозга, гормон-рефрактерного рака простаты, рака простаты, метастатического рака молочной железы, рака молочной железы, метастатического рака поджелудочной железы, рака поджелудочной железы, колоректального рака, рака шейки матки, плоскоклеточного рака головы и шеи и рака головы и шеи.

Ингибирование Rorcp также имеет отношение к лечению состояния, которое можно лечить ингибированием секреции лиганда Wnt, выбранного из: фиброза кожи, идиопатического фиброза легких, интерстициального фиброза почек, фиброза печени, протеинурии, отторжения почечного трансплантата, остеоартрита, болезни Паркинсона, цистoidного макулярного отека, связанного с увеитом цистoidного макулярного отека, ретинопатии, диабетической ретинопатии и ретинопатии недоношенности.

Настоящее изобретение относится к способам лечения вышеупомянутых состояний и обеспечивает соединения по настоящему изобретению для применения в способе лечения вышеупомянутых состояний.

В одном аспекте настоящего изобретения соединение по настоящему изобретению может быть для применения в лечении состояния, выбранного из: рака, саркомы, меланомы, рака кожи, гематологических опухолей, лимфомы, карциномы и лейкоза. Конкретные виды рака, саркомы, меланомы, рака кожи, гематологических опухолей, лимфомы, карциномы и лейкоза, которые можно лечить соединением по настоящему изобретению, могут быть выбраны из: пищевода плоскоклеточного рака, рака желудка, глиобластомы, астроцитомы; ретинобластомы, остеосаркомы, хондросаркомы, саркомы Юинга (Ewing), рабдомиосаркомы, опухоли Вильмса, базально-клеточного рака, немелкоклеточного рака легкого, опухоли головного мозга, гормон-рефрактерного рака простаты, рака простаты, метастатического рака молочной железы, рака молочной железы, метастатического рака поджелудочной железы, рака поджелудочной железы, колоректального рака, рака шейки матки, плоскоклеточного рака головы и шеи и рака головы и шеи.

Соединение по настоящему изобретению также может быть для применения в лечении состояния, выбранного из: фиброза кожи, идиопатического фиброза легких, интерстициального фиброза почек, фиброза печени, протеинурии, отторжения почечного трансплантата, остеоартрита, болезни Паркинсона, цистoidного макулярного отека, связанного с увеитом цистoidного макулярного отека, ретинопатии, диабетической ретинопатии и ретинопатии недоношенности.

В одном аспекте настоящего изобретения обеспечен способ лечения состояния, которое модулируется с помощью передачи сигналов Wnt, причем данный способ включает введение терапевтического количества соединения по настоящему изобретению пациенту, нуждающемуся в этом. В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения обеспечен способ лечения состояния, которое модулируется посредством Rorcp.

Способ лечения может представлять собой способ лечения состояния, поддающегося лечению путем модуляции передачи сигналов Wnt или Rorcp. Данные состояния описаны выше в отношении состояний, поддающихся лечению путем ингибирования Rorcp.

В одном аспекте настоящего изобретения обеспечен способ лечения состояния, выбранного из: рака, саркомы, меланомы, рака кожи, гематологических опухолей, лимфомы, карциномы и лейкоза, причем данный способ включает в себя введение терапевтического количества соединения по изобретению пациенту, нуждающемуся в этом. Конкретные виды рака, саркомы, меланомы, рака кожи, гематологических опухолей, лимфомы, карциномы и лейкоза, которые можно лечить способом лечения, могут быть выбраны из: пищевода плоскоклеточного рака, рака желудка, глиобластомы, астроцитомы; ретинобластомы, остеосаркомы, хондросаркомы, саркомы Юинга (Ewing), рабдомиосаркомы, опухоли Вильмса, базально-клеточного рака, немелкоклеточного рака легкого, опухоли головного мозга, гормон-рефрактерного рака простаты, рака простаты, метастатического рака молочной железы, рака молочной железы, метастатического рака поджелудочной железы, рака поджелудочной железы, колоректального рака, рака шейки матки, плоскоклеточного рака головы и шеи и рака головы и шеи.

Способ лечения также может представлять собой лечение состояния, выбранного из: фиброза кожи, идиопатического фиброза легких, интерстициального фиброза почек, фиброза печени, протеинурии, отторжения почечного трансплантата, остеоартрита, болезни Паркинсона, цистoidного макулярного отека,

связанного с увеитом цистовидного макулярного отека, ретинопатии, диабетической ретинопатии и ретинопатии недоношенности.

В одном аспекте настоящего изобретения обеспечено применение соединения по изобретению в изготовлении лекарственного средства для лечения состояния, которое модулируется посредством Rgsn. Данное состояние может быть любым из вышеупомянутых состояний.

Аберрации в передаче сигналов Wnt могут быть связаны с состоянием, выбранным из: немелкоклеточного рака легкого (non small cell lung cancer (NSCLC)); хронического лимфоцитарного лейкоза (chronic lymphocytic leukemia (CLL)); рака желудка; плоскоклеточного рака головы и шеи (head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC)); колоректального рака; рака яичников; базально-клеточной карциномы (basal cell carcinoma (BCC)); рака молочной железы; рака мочевого пузыря; колоректальной мезотелиомы; рака простаты; немелкоклеточного рака легкого; рака легких; остеосаркомы; избыточной экспрессии Ftz; связана с такими различными видами рака, как рак предстательной железы; колоректальный рак; рак яичников; рак желудка; избыточная экспрессия таких компонентов сигнального пути Wnt, как dishevelled; рак простаты; рак молочной железы; мезотелиома; рак шейки матки; избыточная экспрессия Frat-1; панкреатический рак; рак пищевода; рак шейки матки; рак молочной железы; и рак желудка; потеря функции (loss of function (LOF)) аксина; гепатоцеллюлярный рак; медуллобластома; рак желудка; колоректальный рак; кишечный карциноид; рак яичников; легочная аденокарцинома; рак эндометрия; гепатоцеллюлярный рак; гепатобластома; медуллобластома; панкреатический рак; рак щитовидной железы; рак простаты; меланома; пиломатрикома; опухоль Вильмса; панкреатобластома; липосаркомы; ювенильные ангиофибромы носоглотки; десмоид; синовиальная саркома; меланома; лейкемия; множественная миелома; опухоли головного мозга, такие как глиомы, астроцитомы, менингиомы, шванномы, опухоли гипофиза, примитивные нейроэктодермальные опухоли (primitive neuroectodermal tumors (PNET)), медуллобластомы, краниофарингиома, опухоли области шишковидной железы, а также незлокачественные нейрофиброматозы.

Ингибирование передачи сигналов Wnt антагонистами Wnt по настоящему изобретению может иметь терапевтическое значение в лечении расстройств, возникших в результате дисфункционального гемопоэза, таких как лейкозы, и различные виды рака, связанные с кровоснабжением, такие как острый, хронический, лимфоидный и миелоидный лейкозы, миелодиспластический синдром и миелопролиферативные заболевания. К ним относятся миелома, лимфома (например, болезнь Ходжкина и не-Ходжкина), хроническая и непрогрессирующая анемия, прогрессирующий и симптоматический дефицит клеток крови, истинная полицитемия, существенная или первичная тромбоцитемия, идиопатический миелофиброз, хронический миеломоноцитарный лейкоз (chronic myelomonocytic leukemia (CMML)), мантийноклеточная лимфома, кожная Т-клеточная лимфома и макроглобулинемия Вальденстрема.

Другие расстройства, связанные с аберрантной передачей сигналов Wnt, включают в себя, но не ограничивались ими, остеопороз, остеоартрит, поликистоз почек, диабет, шизофрению, сосудистые заболевания, заболевания сердца, неонкогенные пролиферативные заболевания и нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера.

Аберрантная передача сигналов Wnt может быть связана с раком, выбранным из: рака головного мозга; рака легких; рака кишечника; плоскоклеточного рака; плоскоклеточного рака; рака мочевого пузыря; рака желудка; рака поджелудочной железы; рака молочной железы; рака головы и шеи; почек; рака почек; рака печени; рака яичников; рака предстательной железы; рака матки; рака пищевода; рака тестикул; гинекологических видов рака; рака щитовидной железы; меланомы; острого миелоидного лейкоза; хронического миелолейкоза; саркомы Капоши MCL.

Аберрантная передача сигнала Wnt может быть связана с воспалительным заболеванием, выбранным из: рассеянного склероза; ревматоидного артрита; системной красной волчанки; воспалительного заболевания кишечника; остеоартроза; болезни Альцгеймера.

#### **Подробное описание**

Ниже приводятся определения терминов, используемых в данной заявке.

Любой термин, который не определен здесь, используется в его обычном значении, поскольку специалист в данной области поймет данный термин.

Термин "галоген" относится к одному из галогенов, образующих группу 17 периодической таблицы химических элементов. В частности, данный термин относится к фтору, хлору, бром и йоду. Предпочтительно, данный термин относится к атомам фтора или хлора.

Термин "C<sub>1-4</sub>алкил" относится к линейной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, например, метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, сек-бутил, трет-бутил, н-пентил и н-гексил. Алкиленовые группы также могут быть линейными или разветвленными и могут иметь два места присоединения к остальной части молекулы. Кроме того, алкиленовая группа может, например, соответствовать одной из тех алкильных групп, которые перечислены в данном пункте. Алкильные и алкиленовые группы могут быть не замещены или замещены одним или несколькими заместителями. Возможные заместители описаны ниже. Заместители для алкильной группы могут представлять собой галоген, например, фтор, хлор, бром и йод, OH, C<sub>1-6</sub>алкокси.

Термин "C<sub>1-4</sub>алкокси" относится к алкильной группе, которая присоединена к молекуле с помощью

кислорода. Данный термин включает в себя фрагменты, в которых алкильная часть может быть линейной или разветвленной и может содержать 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, например, метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, сек-бутил, трет-бутил, н-пентил и н-гексил. Таким образом, алкоксигруппа может представлять собой метокси, этокси, н-пропокси, изо-пропокси, н-бутокси, сек-бутокси, трет-бутокси, н-пентокси и н-гексокси. Алкильная часть алкоксигруппы может быть незамещенной или замещенной одним или несколькими заместителями. Возможные заместители описаны ниже. Заместители для алкильной группы могут представлять собой галоген, например, фтор, хлор, бром и йод, ОН,  $C_{1-6}$ -алкокси.

Термин " $C_{1-4}$ галогеналкил" относится к углеводородной цепи, замещенной по меньшей мере одним атомом галогена, независимо выбранным в каждом случае, например, атомом фтора, хлора, брома и йода. Атом галогена может присутствовать в любом положении в углеводородной цепи. Например,  $C_{1-4}$ галогеналкил может обозначать хлорметил, фторметил, трифторметил, хлорэтил, например, 1-хлорметил и 2-хлорэтил, трихлорэтил, например, 1,2,2-трихлорэтил, 2,2,2-трихлорэтил, фторэтил, например, 1-фторметил и 2-фторэтил, трифторэтил, например, 1,2,2-трифторэтил и 2,2,2-трифторэтил, хлорпропил, трихлорпропил, фторпропил, трифторпропил.

Термин " $C_{2-6}$ алкенил" относится к разветвленной или линейной углеводородной цепи, содержащей по меньшей мере одну двойную связь и имеющей 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Двойная связь(и) может присутствовать в виде Е или Z-изомера. Двойная связь может быть в любом возможном положении углеводородной цепи. Например, " $C_{2-6}$ алкенил" может представлять собой этенил, пропенил, бутенил, бутадиенил, пентенил, пентадиенил, гексенил и гексадиенил.

Термин " $C_{2-6}$ алкинил" относится к разветвленной или линейной углеводородной цепи, содержащей по меньшей мере одну тройную связь и имеющей 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Тройная связь может быть в любом возможном положении углеводородной цепи. Например, " $C_{2-6}$ алкинил" может представлять собой данниенил, пропилил, бутинил, пентинил и гексинил.

Термин " $C_{1-6}$ гетероалкил" относится к разветвленной или линейной углеводородной цепи, содержащей 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода и по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, расположенной между любым углеродом в цепи или на конце цепи. Например, углеводородная цепь может содержать один или два гетероатома.  $C_{1-6}$ гетероалкил может быть соединен с остальной частью молекулы через углерод или гетероатом. Например, " $C_{1-6}$ гетероалкил" может представлять собой  $C_{1-6}$ -N-алкил,  $C_{1-6}$ -N,N-алкил или  $C_{1-6}$ -O-алкил.

Термин "карбоциклический" относится к насыщенной или ненасыщенной, содержащей углерод кольцевой системе. "Карбоциклическая" система может быть моноциклической или конденсированной полициклической кольцевой системой, например, бициклической или трициклической. "Карбоциклический" фрагмент может содержать от 3 до 14 атомов углерода, например, от 3 до 8 атомов углерода в моноциклической системе и от 7 до 14 атомов углерода в полициклической системе.

"Карбоциклический" охватывает циклоалкильные группы, циклоалкенильные группы, кольцевые системы, арильные и конденсированные кольцевые системы, включающие ароматическую часть.

Термин "гетероциклический" относится к насыщенной или ненасыщенной кольцевой системе, содержащей по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S. "Гетероциклическая" система может содержать 1, 2, 3 или 4 гетероатома, например, 1 или 2. "Гетероциклическая" система может быть моноциклической или конденсированной полициклической кольцевой системой, например, бициклической или трициклической. "Гетероциклическая" группа может содержать от 3 до 14 атомов углерода, например, от 3 до 8 атомов углерода в моноциклической системе и от 7 до 14 атомов углерода в полициклической системе. "Гетероциклический" охватывает гетероциклоалкильные группы, гетероциклоалкенильные группы и гетероароматические остатки. Например, гетероциклическая группа может представлять собой: оксиран, азиридин, азетидин, оксетан, тетрагидрофуран, пирролидин, имидазолидин, сукцинимид, пиразолидин, оксазолидин, изоксазолидин, тиазолидин, изотиазолидин, пиперидин, морфоллин, тиоморфоллин, пиперазин и тетрагидропиран.

Термин " $C_{3-6}$ циклоалкил" относится к насыщенной углеводородной циклической системе, содержащей 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода. Например, " $C_{3-6}$  циклоалкил" может представлять собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

Термин " $C_{3-8}$ циклоалкенил" относится к ненасыщенной углеводородной кольцевой системе, содержащей 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода, которая не является ароматической. Кольцо может содержать более чем одну двойную связь при условии, что циклическая система не является ароматической. Например, " $C_{3-8}$ циклоалкенил" может представлять собой циклопропенил, циклобутенил, цикlopентенил, цикlopентадиенил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептенил, циклогептадиен, циклооктенил и циклооктадиенил.

Термин " $C_{3-8}$ гетероциклоалкил" относится к насыщенной углеводородной циклической системе, содержащей 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода и по меньшей мере один гетероатом в кольце, выбранный из N, O и S. Например, в кольце может быть 1, 2 или 3 гетероатома, необязательно 1 или 2. " $C_{3-8}$ гетероциклоалкил" может быть присоединен к остальной части молекулы через любой атом углерода или гетероатом. " $C_{3-8}$ гетероциклоалкил" может иметь одну или более, например, одну или две, связи с

остальной частью молекулы: данные связи могут быть через любой из атомов в кольце.

Например, "C<sub>3-8</sub>гетероциклоалкил" может представлять собой оксиран, азиридин, азетидин, оксетан, тетрагидрофуран, пирролидин, имидазолидин, сукцинимид, пиразолидин, оксазолидин, изоксазолидин, тиазолидин, изотиазолидин, пиперидин, морфолин, тиоморфолин, пиперазин и тетрагидропиран.

Термин "C<sub>3-8</sub>гетероциклоалкенил" относится к ненасыщенной углеводородной кольцевой системе, которая не является ароматической, содержащей 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода и по меньшей мере один гетероатом в кольце, выбранный из N, O и кольца C. Например, может быть 1, 2 или 3 гетероатома, необязательно 1 или 2. "C<sub>3-8</sub>гетероциклоалкенил" может быть присоединен к остальной части молекулы через любой атом углерода или гетероатом. "C<sub>3-8</sub>гетероциклоалкенил" может иметь одну или более, например, одну или две, связи с остальной частью молекулы: данные связи могут быть через любой из атомов в кольце. Например, "C<sub>3-8</sub>гетероциклоалкенил" может представлять собой тетрагидропиридин, дигидропиран, дигидрофуран, пирролин.

Термин "ароматический" применительно к заместителю в целом, означает одну кольцевую или полициклическую кольцевую систему с  $4n+2$  электронами в конъюгированной  $\pi$ -системе внутри кольца или кольцевую систему, где все атомы, вносящие вклад в конъюгированную  $\pi$ -систему, находятся в той же плоскости.

Термин "арил" относится к ароматической углеводородной кольцевой системе. Кольцевая система имеет  $4n+2$  электронов в конъюгированной  $\pi$ -системе внутри кольца, где все атомы, вносящие вклад в конъюгированную  $\pi$ -систему, находятся в той же плоскости. Так, например, "арил" может представлять собой фенил и нафтил. Сама арильная система может быть замещена другими группами.

Термин "гетероарил" относится к ароматической углеводородной кольцевой системе с по меньшей мере одним гетероатомом внутри одного кольца или внутри конденсированной циклической системы, выбранным из O, N и S. Кольцо или кольцевая система имеет  $4n+2$  электронов в конъюгированной  $\pi$ -системе, где все атомы, вносящие вклад в конъюгированную  $\pi$ -систему, находятся в той же плоскости. Например, "гетероарил" может представлять собой имидазол, тиен, фуран, тиантрен, пиррол, бензимидазол, пиразол, пиазин, пиридин, пиримидин и индол.

Термин "алкарил" относится к арильной группе, как определено выше, связанной с C<sub>1-4</sub>алкилом, где C<sub>1-4</sub>алкильная группа обеспечивает присоединение к остальной части молекулы.

Термин "алкгетероарил" относится к гетероарильной группе, как определено выше, связанной с C<sub>1-4</sub>алкилом, где алкильная группа обеспечивает присоединение к остальной части молекулы.

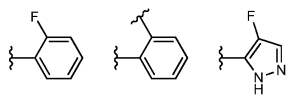
Термин "галоген" в данном описании включает в себя ссылку на F, Cl, Br и I. Галоген может представлять собой Cl. Галоген может представлять собой F.

Знак "" в конце химической связи обозначает, что данная связь соединена с другим атомом, который не показан в структуре. Если связь заканчивается внутри циклической структуры, но не на атоме кольцевой структуры, то это означает, что данная связь может быть соединена с любым из атомов в кольцевой структуре, если это допускается валентностью.

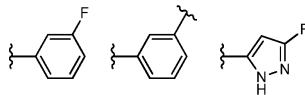
В случае, когда фрагмент замещен, он может быть замещен в любой точке на фрагменте, где это химически возможно, и в соответствии с требованиями атомной валентности. Данный фрагмент может быть замещен одним или более заместителями, например, 1, 2, 3 или 4 заместителями; необязательно в группе присутствует 1 или 2 заместителя. Там, где существуют два или более заместителей, заместители могут быть одинаковыми или разными. Заместитель(и) может быть выбран из следующего: OH, NHR, амидино, гуанидино, гидроксигуанидино, формамидино, изотиоуреидо, уреидо, меркапто, C(O)H, ацил, ацилокси, карбокси, сульфо, сульфамойл, карбамоил, циано, азо, нитро, галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, арил, гетероарил или алкарил. Там, где группа, которая должна быть замещена, является алкильной группой, заместитель может представлять собой =O. R может быть выбран из H, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, фенила, бензила или фенэтильной группы, например, R представляет собой H или C<sub>1-3</sub>алкил. Там, где фрагмент замещен двумя или более заместителями и два из заместителей являются смежными, данные смежные заместители могут образовывать C<sub>4-8</sub>кольцо вместе с атомами фрагмента, в котором замещены заместители, причем C<sub>4-8</sub>кольцо представляет собой насыщенное или ненасыщенное углеводородное кольцо с 4, 5, 6, 7 или 8 атомами углерода или насыщенное или ненасыщенное углеводородное кольцо с 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода и 1, 2 или 3 гетероатомами.

Заместители присутствуют только в положениях, где они химически возможны, специалист в данной области в состоянии без чрезмерных усилий принять решение (либо экспериментально, либо теоретически) о том, какие замены являются химически возможными, а какие не являются химически возможными.

Орто-, мета- и пара-замещения являются хорошо понятными терминами в данной области. Во избежание сомнений, "орто"-замещение представляет собой схему замещения, где соседние атомы углерода имеют заместители, будь то простая группа, например, группа атома фтора в примере, приведенном ниже, или другие части молекулы, как указано связью, оканчивающейся на "".



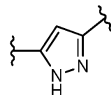
"Мета"-замещение представляет собой схему замещения, где два заместителя находятся на атомах углерода, разделенных одним атомом углерода, то есть с одним атомом углерода между замещенными атомами углерода. Другими словами, имеется заместитель на атоме, втором по счету от атома с другим заместителем. Например, приведенные ниже группы являются мета-замещенными.



"Пара"-замещение представляет собой схему замещения, где два заместителя находятся на атомах углерода, разделенных двумя атомами углерода, то есть с двумя атомами углерода между замещенными атомами углерода. Другими словами, имеется заместитель на атоме, третьем по счету от атома с другим заместителем. Например, приведенные ниже группы являются пара-замещенными.



Там, где две группы замещены на несмежных атомах, специалисту в данной области будет понятно, что данные две группы не замещены на том же атоме или на двух атомах, которые связаны друг с другом. Например, пиразольное кольцо, показанное ниже, показано с двумя заместителями, которые связаны с несмежными атомами. Несмежные атомы имеют по меньшей мере один атом между собой.



Под "ацилом" подразумевают органический радикал, полученный из, например, органической кислоты удалением гидроксильной группы, например, радикал, имеющий формулу R-C(O)-, где R может быть выбран из H, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, фенила, бензила или фенэтильной группы, например, R представляет собой H или C<sub>1-3</sub> алкил. В одном варианте осуществления ацил представляет собой алкилкарбонил. Примеры ацильных групп включают в себя, но не ограничивались ими, формил, ацетил, пропионил и бутирил. Особая ацильная группа представляет собой ацетил.

По всему описанию раскрытие соединения также охватывает фармацевтически приемлемые соли, сольваты и стереоизомеры. В случае, когда соединение имеет стереоцентр, оба (R) и (S) стереоизомера включены в изобретение, эквивалентные смеси стереоизомеров или рацемическая смесь охвачены настоящей заявкой. В случае, когда соединение по настоящему изобретению имеет два или более стереоцентров, любая комбинация (R) и (S) стереоизомеров включена в настоящее изобретение. Комбинация (R) и (S) стереоизомеров может привести к диастереомерной смеси или одному диастереомеру. Соединения по настоящему изобретению могут присутствовать в виде отдельного стереоизомера или могут представлять собой смеси стереоизомеров, например, рацемические смеси и другие смеси энантиомеров и диастереомерные смеси. Там, где смесь представляет собой смесь энантиомеров, энантиомерный избыток может быть любым из раскрытых выше. Там, где соединение представляет собой единственный стереоизомер, соединения могут по-прежнему содержать другие диастереоизомеры или энантиомеры в качестве примесей. Следовательно, один стереоизомер не обязательно имеет 100%-ный энантиомерный избыток (e.e.) или диастереомерный избыток (d.e.), но может иметь e.e. или d.e., составляющий около по меньшей мере 85%.

Настоящее изобретение охватывает фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению. Они могут включать кислотно-аддитивные и основно-аддитивные соли данных соединений. Они могут представлять собой кислотно-аддитивные и основно-аддитивные соли данных соединений. Кроме того, изобретение охватывает сольваты соединений. Они могут представлять собой гидраты или другие сольватированные формы соединения.

Подходящие кислотно-аддитивные соли получают из кислот, которые образуют нетоксичные соли. Примеры включают ацетат, аспартат, бензоат, безилат, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, борат, камзилат, цитрат, эдисилат, эсилат, формиат, fumarат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гексафторфосфат, хибензат, гидрохлорид/хлорид, гидробромид/бромид, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, малат, малеат, малонат, мезилат, метилсульфат, нафтиллат, 1,5-нафталиндисульфат, 2-напсилат, никотинат, нитрат, оротат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, сахарат, стеарат, сукцинат, тартрат, тозилат и трифторацетатные соли.

Подходящие соли оснований получают из оснований, которые образуют нетоксичные соли. Примеры включают в себя соли алюминия, аргинина, бензатина, кальция, холина, диэтиламина, диоламина, глицина, лизина, магния, меглумина, оламина, калия, натрия, трометамин и соли цинка. Также могут быть образованы гемисоли кислот и оснований, например, гемисульфатная и гемикальциевая соли. Для обзора, подходящие соли приведены в "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) могут быть получены с помощью одного или более из трех способов:

- i) путем взаимодействия соединения по настоящему изобретению с желаемой кислотой или основанием;
- ii) путем удаления нестабильной по отношению к кислоте или основанию защитной группы из подходящего предшественника соединения по изобретению или путем раскрытия кольца подходящего циклического предшественника, например, лактона или лактама, с использованием желаемой кислоты или основания; или
- iii) путем превращения одной соли соединения по изобретению в другую в результате реакции взаимодействия с соответствующей кислотой или основанием или с помощью подходящей ионообменной колонки.

Все три реакции обычно проводят в растворе. Полученная соль может выпасть в осадок и ее можно собрать фильтрованием или можно выделить выпариванием растворителя. Степень ионизации в полученной соли может варьировать от полностью ионизированной до почти неионизированной.

Соединения по настоящему изобретению могут существовать как в несольватированной, так и в сольватированной формах. Термин "сольват" используется здесь для описания молекулярного комплекса, содержащего соединение по изобретению и стехиометрическое количество одной или более фармацевтически приемлемых молекул растворителя, например, этанола. Термин "гидрат" используют, когда указанный растворитель представляет собой воду.

Включенными в объем настоящего изобретения являются комплексы, такие как клатраты, комплексы включения лекарственное средство-хозяин, в которых, в отличие от вышеупомянутых сольватов, лекарственное средство и хозяин присутствуют в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Также включены комплексы лекарственного средства, содержащие два или более органических и/или неорганических компонента, которые могут находиться в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Полученные комплексы могут быть ионизированными, частично ионизированными или неионизированными. Для обзора таких комплексов см. J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 by Haleblan (август 1975).

Здесь и далее все ссылки на соединения любой формулы включают ссылки на их соли, сольваты и комплексы, а также на сольваты и комплексы их солей.

Соединения по настоящему изобретению включают соединения ряда формул, как определено в данном описании, включая все полиморфы и их кристаллические формы, пролекарства и изомеры (включая оптические, геометрические и таутомерные изомеры), как определено ниже и меченные изотопами соединения по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также включает все фармацевтически приемлемые меченные изотопами соединения по настоящему изобретению, в которых один или более атомов заменены атомами, имеющими тот же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, наиболее часто встречающихся в природе.

Примеры изотопов, подходящих для включения в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, такие как  $^2\text{H}$  и  $^3\text{H}$ , углерода, такие как  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ , хлора, такие, как  $^{36}\text{Cl}$ , фтора, такие, как  $^{18}\text{F}$ , йода, такие как  $^{123}\text{I}$  и  $^{125}\text{I}$ , азота, такие как  $^{13}\text{N}$  и  $^{15}\text{N}$ , кислорода, такие как  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  и  $^{18}\text{O}$ , фосфора, такие как  $^{32}\text{P}$ , и серы, такие как  $^{35}\text{S}$ .

Некоторые меченные изотопами соединения, например, те, которые включают радиоактивный изотоп, применимы в исследованиях лекарственных средств и/или распределения в ткани субстрата. Радиоактивные изотопы тритий, то есть  $^3\text{H}$ , и углерод-14, то есть  $^{14}\text{C}$ , особенно применимы для данной цели ввиду легкости их введения и готовых средств обнаружения.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, то есть  $^2\text{H}$ , может давать определенные терапевтические преимущества, являющиеся результатом большей метаболической стабильности, например, увеличение *in vivo* периода полураспада или уменьшение потребностей дозировки, и, следовательно, может быть предпочтительным при некоторых обстоятельствах.

Перед очисткой соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде смеси энантиомеров, в зависимости от используемого способа синтеза. Энантиомеры могут быть разделены обычными способами, известными в данной области. Таким образом, изобретение охватывает индивидуальные энантиомеры, а также их смеси.

Для некоторых из стадий процесса получения соединений по настоящему изобретению может быть необходимо защищать потенциально реакционноспособные функциональные группы, для которых не желательно участие в реакции, с последующим отщеплением упомянутых защитных групп. В таком случае, может быть использован любой совместимый защитный радикал. В частности, могут быть использованы такие способы защиты и снятия защиты, как те, которые описаны у T.W. GREENE (Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981) или у P. J. Kocienski (Protecting groups, Georg Thieme Verlag, 1994). Все упомянутые выше реакции и способы получения новых исходных веществ, используемых в предыдущих способах, являются обычными, а соответствующие реагенты и условия реакции для их работы или получения, а также методики выделения целевых продуктов хорошо

известны специалистам в данной области, со ссылкой на литературные прецеденты, а также здесь приведенные примеры и препаративные протоколы.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению, а также промежуточные соединения для их получения могут быть очищены в соответствии с различными известными способами, такими как, например, кристаллизация или хроматография.

Одно или более соединений по изобретению могут быть объединены с одним или несколькими фармацевтическими агентами, например, противовирусными агентами, химиотерапевтическими средствами, анти-раковыми агентами, иммунными энхансерами, иммунодепрессантами, противоопухолевыми вакцинами, противовирусными вакцинами, цитокиновой терапией или ингибиторами тирозинкиназы, для лечения состояний, модулируемых Ror $\gamma$ 1-ингибированием, например рака, саркомы, меланомы, рака кожи, гематологических опухолей, лимфомы, карциномы, лейкоза, расстройств центральной нервной системы, воспалительных и иммунологических заболеваний

Способ лечения или соединение для применения в лечении рака, саркомы, меланомы, рака кожи, гематологических опухолей, лимфомы, карциномы, лейкоза, расстройств центральной нервной системы, воспалительных и иммунологических заболеваний, как определено выше, могут применяться в качестве единственной терапии или быть комбинированной терапией с дополнительным активным агентом.

Способ лечения или соединение для применения в лечении рака, саркомы, меланомы, рака кожи, гематологических опухолей, лимфомы, карциномы, лейкоза и расстройств центральной нервной системы может включать в себя, в дополнение к соединению по настоящему изобретению, обычные хирургические операции или лучевую терапию или химиотерапию. Такая химиотерапия может включать в себя одну или более из следующих категорий противоопухолевых средств:

(i) антипролиферативные/противоопухолевые лекарственные средства и их комбинации, такие как алкилирующие агенты (например цис-платин, оксалиплатин, карбоплатин, циклофосфамид, азотистый иприт, урацил, горчица, бендамустин, мелфалан, хлорамбуцил, хлорметин, бусульфид, темозоломид, нитрозомочевина, ифосамид, мелфалан, пипоброман, триэтиленгликоль-меламин, триэтиленетиопорафин, кармустин, ломустин, строптозоцин и дакарбазин); антиметаболиты (например, гемцитабин и антифолаты, такие как фторпиримидины, подобные 5-фторурацилу и тегафуру, ралитрексед, метотрексат, пеметрексед, цитозинарабинозид, флоксурин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабин фосфат, пентостатин, и гемцитабин и гидроксимочевина); антибиотики (например, антрациклины, такие как адриамицин, блеомицин, доксорубин, дауномицин, эпирубин, идарубин, митомицин-C, дактиномицин и митрамицин); антимитотические агенты (например алкалоиды барвинка, такие как винкристин, винбластин, виндезин и винорельбин, и таксоиды, такие как таксол и таксотер и ингибиторы Polo-киназы); ингибиторы протеасомы, например карфилзомиб и бортезомиб; интерфероновая терапия; и ингибиторы топоизомеразы (например, эпиподофиллотоксины, такие как этопозид и тенипозид, амсакрин, топотекан, митоксантрон и камптотецин); блеомицин, дактиномицин, даунорубин, доксорубин, эпирубин, идарубин, ага-C, паклитаксел (таксол<sup>TM</sup>), напаклитаксел, доцетаксел, митрамицин, дезоксикоформин, митомицин-C, L-аспарагиназа, интерфероны (особенно IFN- $\alpha$ ), этопозид и тенипозид;

(ii) цитостатические агенты, такие как антиэстрогены (например, тамоксифен, фулвестрант, торемифен, ралоксифен, дролоксифен и йодоксифен), антиандрогены (например, бикалутамид, флутамид, нилутамид и ацетат ципротерона), антагонисты релизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LHRH) или агонисты LHRH (например гозерелин, лейпрорелин и бусерелин), прогестогены (например, ацетат мегестрола), ингибиторы ароматазы (например, анастрозол, летрозол, воразол и экземестан) и ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы, такие как финастерид; и нафелбин, CPT-LL, анастрозол, летрозол, капецитабин, ге-лоxafme, циклофосфамид, ифосфамид и дролоксафин;

(iii) агенты, которые ингибируют инвазию раковых клеток, например дазатиниб и босутиниб (SKI-606), ингибиторы металлопротеиназы, ингибиторы рецепторной функции урокиназного активатора плазминогена; и антитела против гепараназы;

(iv) ингибиторы функции фактора роста: например, такие ингибиторы включают антитела к фактору роста и антитела к рецептору фактора роста, например, анти-erbB2-антитело трастумузаб (Herceptin<sup>TM</sup>), анти-EGFR-антитело панитумумаб, анти-erbB1-антитело, ингибиторы тирозинкиназы, например, ингибиторы семейства эпидермального фактора роста (например, ингибиторы тирозинкиназы семейства EGFR, такие как гефитиниб, эрлотиниб, 6-акриламидо-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (CI 1033), ингибиторы тирозинкиназы erbB2, такие как лапатиниб) и антитела к костимуляторным молекулам, таким как CTLA-4, 4-1BB и PD-L, или антитела к цитокинам (IL-10, TGF- $\beta$ ); ингибиторы семейства фактора роста гепатоцитов; ингибиторы инсулинового семейства факторов роста; модуляторы белковых регуляторов клеточного апоптоза (например, ингибиторы Bcl-2); ингибиторы семейства тромбоцитарного фактора роста, такие как иматиниб и нилотиниб (AMN107); ингибиторы сериновых/треониновых киназ (например, ингибиторы опосредованной Ras/Raf передачи сигнала, такие как ингибиторы фарнезилтрансферазы, например сорафениб, типифарниб и лонафарниб), ингибиторы клеточной передачи сигналов посредством MEK и/или AKT киназ, ингибиторы c-kit, ингибиторы киназы abl, ингибиторы киназы PI3; ингибиторы киназы Plt3; ингибиторы киназы CSF-1R; ингибиторы киназы IGF рецептора (инсулиноподобного фактора роста); ингибиторы киназы auroga и

ингибиторы циклинзависимой киназы, такие как ингибиторы CDK2 и/или CDK4; и модулятор CCR2, CCR4 или CCR6;

(v) антиангиогенные агенты, такие как агенты, ингибирующие действия фактора роста эндотелия сосудов (например, антитело против фактора роста эндотелия сосудов бевацизумаб (Авастин™); талидомид; леналидомид; и например, ингибитор тирозинкиназы рецептора VEGF, такой как вандетаниб, ваталаниб, сунитиниб, акситиниб и пазопаниб;

(vi) подходы генной терапии, включая, например, подходы для замены aberrантных генов, таких как aberrантный p53 или aberrантный BRCA1 или BRCA2;

(vii) иммунотерапевтические подходы, включая, например, терапию антитела, такого как алемтузумаб, ритуксимаб, ибритумомаб тиуксетан (зевалин) и офатумумаб; интерфероны, такие как интерферон альфа; интерлейкины, такие как IL-2 (альдеслейкин); ингибиторы интерлейкина, например, ингибиторы IRAK4; противоопухолевые вакцины, включая профилактические и лечебные вакцины, такие как вакцины против HPV, например гардасил, церварикс, онкофаг и Сипулеузел-Т (Sipuleucel-T) (Provenge); gp100, вакцины на основе дендритных клеток (такие как Ad.p53 DC); и модуляторы толусоподобных рецепторов, например агонисты TLR-7 или TLR-9; а также

(viii) цитостатики, например, флударин (Флудара), кладрибин, пентостатин (Nipent™);

(ix) стероиды, такие как кортикостероиды, включая глюкокортикоиды и минералокортикоиды, например, аклометазон, аклометазона дипропионат, альдостерон, амцинонид, беклометазон, беклометазона дипропионат, бетаметазон, бетаметазона дипропионат, фосфат бетаметазона натрия, бетаметазона валерат, будесонид, клобетазон, клобетазон бутират, клобетазола пропионат, клопреднол, кортизон, кортизона ацетат, кортивазол, деаксикортон, дезонид, дезоксиметазон, дексаметазон, дексаметазона натрия фосфата, дексаметазон изоникотинат, дифторкорталон, флюорохлорон, флуметазон, флунизол, флуоцинолон, флуоцинолон ацетонид, флуоцинонид, фторкортин бутил, фторкортизон, фторкортолон, флуокортолон капроат, флуокортолон пивалат, фторметолон, флупридниден, флупридниден ацетат, флурандренон, флутиказон, флутиказона пропионат, хальцинонид, гидрокортизон, гидрокортизона ацетат, гидрокортизона бутират, гидрокортизон ацепонат, гидрокортизон бутеprat, гидрокортизон валерат, икометазон, икометазон енбутат, мепреднизон, метилпреднизолон, мометазон параметазон, мометазон фуруат моногидрат, предникарбат, преднизолон, преднизон, тиксокортол, тиксокортол пивалат, триамцинолон, триамцинолон ацетонид, триамцинолон спирт и их соответствующие фармацевтически приемлемые производные. Может быть использовано сочетание стероидов, например, комбинация двух или более стероидов, упомянутых в данном пункте;

(x) таргетные терапии, например, ингибиторы PDKd, например, иделалисиб и перифозин; модуляторы PD-1, PD-L1, PD-L2 и CTL4, антитела и вакцины; ингибиторы IDO (такие как индоксимод); анти-PD-1 моноклональные антитела (такие как MK-3475 и ниволумаб); анти-PDL1 моноклональные антитела (такие как MEDI-4736 и RG-7446); анти-PDL2-моноклональные антитела; и анти-CTLA-4 антитела (такие как ипилиумаб);

(xi) противовирусные агенты, такие как нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, зидовудин, диданозин, залцитабин, ставудин, ламивудин, абакавир, адефовир дипивоксил, лобукавир, BCH-10652, эмитрицитабин, бета-L-FD4 (также называемый 3'-дифтор-5-фтор-цитидин), (-)-бета-D-2,6-диамино-пурин диоксид, и лоденозин), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, невирапин, делавиридин, эфавиренц, PNU-142721, AG-1549, MKC-442 (1-этокси-метил)-5-(1-метилэтил)-6-(фенилметил)-(2,4(1H,3H)пиримидинон) и (+)-аланолид А и В) и протеазные ингибиторы (например, саквинавир, ритонавир, индинавир, нелфинавир, ампренавир, лазинавир, DMP-450, BMS-2322623, ABT-378 и AG-1549);

(xii) химерные антигенные рецепторы, противораковые вакцины и ингибиторы аргиназы.

Способ лечения или соединение для применения в лечении воспалительных и иммунологических заболеваний может включать в себя, в дополнение к соединению по изобретению, дополнительные активные вещества. Дополнительные активные вещества могут быть одним или более активными веществами, применяемыми для лечения заболевания, подлежащего лечению соединением по данному изобретению и дополнительным активным веществом. Дополнительные активные вещества могут включать в себя одно или более из следующих активных веществ:

(i) стероиды, такие как кортикостероиды, включая глюкокортикоиды и минералокортикоиды, например, аклометазон, аклометазона дипропионат, альдостерон, амцинонид, беклометазон, беклометазона дипропионат, бетаметазон, бетаметазона дипропионат, фосфат бетаметазона натрия, бетаметазона валерат, будесонид, клобетазон, клобетазон бутират, клобетазола пропионат, клопреднол, кортизон, кортизона ацетат, кортивазол, деаксикортон, дезонид, дезоксиметазон, дексаметазон, дексаметазона натрия фосфата, дексаметазон изоникотинат, дифторкорталон, флюорохлорон, флуметазон, флунизол, флуоцинолон, флуоцинолон ацетонид, флуоцинонид, фторкортин бутил, фторкортизон, фторкортолон, флуокортолон капроат, флуокортолон пивалат, фторметолон, флупридниден, флупридниден ацетат, флурандренон, флутиказон, флутиказона пропионат, хальцинонид, гидрокортизон, гидрокортизона ацетат, гидрокортизона бутират, гидрокортизон ацепонат, гидрокортизон бутеprat, гидрокортизон валерат, икометазон, икометазон енбутат, мепреднизон, метилпреднизолон, мометазон параметазон, мометазон фуруат моно-

гидрат, предникарбат, преднизолон, преднизон, тиксокортол, тиксокортол пивалат, триамцинолон, триамцинолон ацетонид, триамцинолон спирт и их соответствующие фармацевтически приемлемые производные. Может быть использовано сочетание стероидов, например, комбинация двух или более стероидов, упомянутых в данном пункте;

(ii) ингибиторы TNF, например, этанерцепт; моноклональные антитела (например, инфликсимаб (Remicade), адалимумаб (Humira), сертолизумаб пегол (Cimzia), голимумаб (Simponi)); слитые белки (например, этанерцепт (Enbrel)); и агонисты 5-HT<sub>2A</sub> (например, 2,5-диметокси-4-иодамфетамин, ТСВ-2, диэтиламид лизергиновой кислоты (LSD), диметилазетидид лизергиновой кислоты);

(iii) противовоспалительные лекарственные средства, например, нестероидные противовоспалительные препараты;

(iv) ингибиторы дигидрофолатредуктазы/антифолаты, например, метотрексат, триметоприм, бродимоприм, тетроксоприм, иклаприм, пеметрекседом, ралтитрексед и пралатрексат; а также

(v) иммунодепрессанты например, циклоспорины, такролимус, сиролимус пимекролимуса, ингибиторы ангиотензина II (например, валсартан, телмисартан, лозартан, ирбесатан, азилсартан, ольмесартан, кандесартан, эпросартан) и АСЕ-ингибиторы, например, сульфгидрил-содержащие агенты (например, каптоприл, зофеноприл), дикарбоксилатсодержащие агенты (например, эналаприл, рамиприл, квинаприл, периндоприл, лизиноприл, беназеприл, имидаприл, зофеноприл, трандолаприл), фосфатсодержащие агенты (например, фозиноприл), каскокинины, лактокинины и лактотрипептиды.

Такое комбинированное лечение может быть достигнуто путем одновременного, последовательного или раздельного введения индивидуальных компонентов лечения. Такие комбинированные продукты используют соединения по настоящему изобретению в терапевтически эффективном диапазоне доз, описанном выше, и другое фармацевтически-активное средство в его рабочем диапазоне доз.

Соединения по настоящему изобретению могут существовать в одной кристаллической форме или в виде смеси кристаллических форм, или они могут быть аморфными. Таким образом, соединения по настоящему изобретению, предназначенные для фармацевтического применения, могут быть введены в виде кристаллических или аморфных продуктов. Они могут быть получены, например, в виде твердых таблеток, порошков или пленок такими способами, как осаждение, кристаллизация, сублимационная сушка или сушка распылением или сушка выпариванием. Микроволновая печь или радиочастотный сушильный шкаф могут быть использованы для данной цели.

Для вышеупомянутых соединений по изобретению вводимая доза будет, конечно, варьировать в зависимости от используемого соединения, способа введения, требуемого лечения и найденного расстройств. Например, если соединение по настоящему изобретению вводят перорально, то суточная доза соединения по настоящему изобретению может находиться в диапазоне от 0,01 микрограмм на килограмм массы тела (мкг/кг) до 100 миллиграммов на килограмм веса тела (мг/кг).

Соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль могут быть использованы сами по себе, но обычно их будут вводить в виде фармацевтической композиции, в которой соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемая соль находятся в сочетании с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем. Обычные процедуры отбора и получения подходящих фармацевтических композиций описаны, например, в "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

В зависимости от способа введения соединений по настоящему изобретению фармацевтическая композиция, которая используется для введения соединения по настоящему изобретению, предпочтительно содержит от 0,05 до 99 мас.% (в процентах по массе) соединения по настоящему изобретению, более предпочтительно от 0,05 до 80 мас.% соединений по настоящему изобретению, еще более предпочтительно от 0,10 до 70 мас.% соединений по настоящему изобретению, и еще более предпочтительно от 0,10 до 50 мас.% соединений по настоящему изобретению, все проценты по массе в расчете на общую композицию.

Фармацевтические композиции можно вводить местно (например, на кожу) в виде, например, кремов, гелей, лосьонов, растворов, суспензий, или системно, например, посредством перорального введения в виде таблеток, капсул, сиропов, порошков или гранул; или путем парентерального введения в виде стерильного раствора, суспензии или эмульсии для инъекций (включая внутривенное, подкожное, внутримышечное, внутрисосудистое или вливание); путем ректального введения в форме суппозитория; или путем ингаляции в виде аэрозоля.

В целях перорального введения соединения по настоящему изобретению могут быть смешаны с адьювантом или носителем, например, лактозой, сахарозой, сорбитом, маннитом; крахмалом, например, картофельным крахмалом, кукурузным крахмалом, или амилопектином; производным целлюлозы; связующим веществом, например, желатином или поливинилпирролидоном; и/или смазывающим веществом, например, стеаратом магния, стеаратом кальция, полиэтиленгликолем, воском, парафином и тому подобное, а затем их прессуют в таблетки. Если требуются таблетки с покрытием, сердцевинные, полученные, как описано выше, могут быть покрыты концентрированным раствором сахара, который может содержать, например, гуммиарабик, желатин, тальк и диоксид титана. В качестве альтернативы, таблетка может быть покрыта соответствующим полимером, растворенным в легко летучем органическом раство-

рителе.

Для получения мягких желатиновых капсул соединения по настоящему изобретению могут быть смешаны, например, с растительным маслом или полиэтиленгликолем. Твердые желатиновые капсулы могут содержать гранулы соединения с использованием любых вышеупомянутых наполнителей для таблеток. Также жидкие или полужидкие препараты данного соединения по настоящему изобретению могут быть заполнены в твердые желатиновые капсулы. Жидкие препараты для перорального применения могут быть в виде сиропов или суспензий, например, растворы, содержащие соединение по изобретению, остальное составляет сахар и смесь этанола, воды, глицерина и пропиленгликоля. При желании такие жидкие препараты могут содержать красители, вкусовые средства, подсластители (например, сахарин), консервирующие средства и/или карбоксиметилцеллюлозу в качестве загущающего средства или другие наполнители, известные специалистам в данной области техники.

В целях внутривенного (парентерального) введения, соединения по настоящему изобретению можно вводить в виде стерильного водного или масляного раствора.

Размер дозы для терапевтических целей соединений по изобретению, естественно, будет изменяться в зависимости от природы и тяжести состояний, возраста и пола животного или пациента и пути введения, в соответствии с хорошо известными принципами медицины.

Уровни дозировки, частота введения дозы и длительности лечения для соединений по настоящему изобретению, как ожидается, различаются в зависимости от состава и клинических показаний, возраста и сопутствующих патологических заболеваний пациента. Стандартная продолжительность лечения с соединениями по изобретению, как ожидается, будет варьировать от одного до семи дней для большинства клинических показаний. Может возникнуть необходимость продолжать лечение дольше, чем семь дней, в случаях рецидивирующих инфекций или инфекций, связанных с тканями или имплантированными материалами, к которым затруднено поступление крови, включая кости/суставы, дыхательные пути, эндокрд и зубные ткани.

По всему описанию и формуле изобретения настоящей спецификации слова "содержать" и "включать" и их вариации означают "включая, но не ограничиваясь этим", и они не предназначены для исключения (и не исключают) другие фрагменты, добавки, компоненты, целые числа или стадии. По всему описанию и формуле изобретения настоящей спецификации единственное число охватывает множественное, если контекст не требует иного. В частности, там, где используется неопределенный артикль, данную спецификацию следует понимать как рассматривающую множественное число, а также единственное число, если контекст не требует иного.

Свойства, целые числа, характеристики, соединения, химические фрагменты или группы, описанные в связи с конкретным аспектом, вариантом осуществления или примером настоящего изобретения, следует понимать как применимые к любому другому аспекту, варианту осуществления или примеру, описанному здесь, если они не являются несовместимыми с ним. Все свойства, раскрытые в данной спецификации (включая любой пункт прилагаемой формулы изобретения, реферат и чертежи), и/или все стадии любого таким образом раскрытого способа или процесса могут быть объединены в любой комбинации, за исключением тех комбинаций, где, по меньшей мере, некоторые из таких свойств и/или стадий являются взаимоисключающими. Настоящее изобретение не ограничено деталями любых вышеизложенных вариантов осуществления. Изобретение распространяется на любое новое свойство или на любую новую комбинацию свойств, раскрытых в данной спецификации (включая любой пункт прилагаемой формулы изобретения, реферат и чертежи), или на любую новую стадию или любую новую комбинацию стадий любого способа или процесса, таким образом раскрытого.

Внимание читателя направлено на все статьи и документы, которые поданы одновременно с или перед данной спецификацией в связи с данной заявкой и которые открыты для всеобщего ознакомления с данной спецификацией, и содержание всех таких статей и документов включено сюда посредством ссылки.

### Примеры и синтез

Растворители, реагенты и исходные материалы были приобретены у коммерческих поставщиков и использовались как общепринято, если не указано иное. Все реакции проводили при комнатной температуре, если не указано иное. Идентификация соединений и оценка их чистоты проводились с помощью жидкостной хроматографии с регистрацией в ультрафиолетовом диапазоне спектра в комбинации с масс-спектрометрией, ЖХ-МС (Liquid chromatography-mass spectrometry UV, LCMS UV), с использованием прибора Waters Acquity SQ Detector 2 (ACQ-SQD2#LCA081). Длина волны диодного матричного детектора была 254 нм, а и масс-спектрометрия осуществлялась в положительном и отрицательном режиме с электрораспылением ( $m/z$ : 150-800). Аликвоту в 2 мкл последовательно вводили в защищающую колонку (фильтры 0,2 мкм  $\times$  2 мм) и колонку UPLC (C18, 50 $\times$ 2,1 мм, <2 мкм) при температуре, поддерживаемой при 40°C. Образцы элюировали при скорости потока 0,6 мл/мин с системой подвижной фазы, состоящей из А (0,1% (об./об.) муравьиной кислоты в воде) и В (0,1% (об./об.) муравьиной кислоты в ацетонитриле) в соответствии с градиентами, приведенными в табл. 1 ниже. Времена удерживания (Retention times (RT)) даны в минутах.

## Способ 1.

Таблица 1

| Время (мин) | %А | %В |
|-------------|----|----|
| 0           | 95 | 5  |
| 1,1         | 95 | 5  |
| 6,1         | 5  | 95 |
| 7           | 5  | 95 |
| 7,5         | 95 | 5  |
| 8           | 95 | 5  |
| Способ 2    |    |    |
| Время (мин) | %А | %В |
| 0           | 95 | 5  |
| 0,3         | 95 | 5  |
| 2           | 5  | 95 |
| 2,6         | 95 | 5  |
| 3           | 95 | 5  |

Анализ с помощью ЯМР также использовался для характеристики конечных соединений. Спектры ЯМР были получены на спектрометре BrukerAVIII 400 Nanobay с 5 мм BBFO зондом. Необязательно, значения Rf соединений измерялись на силикагелевых пластинках тонкослойной хроматографии (ТСХ). Очистку соединений проводили колоночной флэш-хроматографией на силикагеле или препаративной ЖХ-МС. Очистку с помощью ЖХ-МС проводили с использованием масс-детектора Waters 3100 в режиме положительного и отрицательного электроспрея (m/z: 150-800) с детектором Waters 2489 UV/VIS. Образцы элюировали при скорости потока 20 мл/мин на XBridge™ препаративной колонке C18 5 мкм OBD, 19×100 мм с системой подвижной фазы, состоящей из А (0,1% (об./об.) муравьиной кислоты в воде) и В (0,1% (об./об.) муравьиной кислоты в ацетонитриле) в соответствии с градиентом, приведенным в табл. 2 ниже.

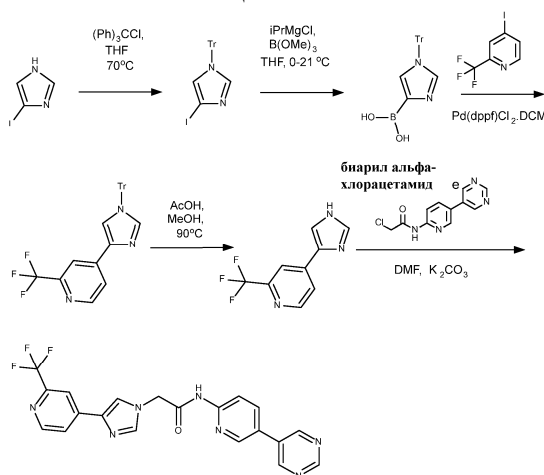
Таблица 2

| Время (мин) | % А | % В |
|-------------|-----|-----|
| 0           | 90  | 10  |
| 1,5         | 90  | 10  |
| 11,7        | 5   | 95  |
| 13,7        | 5   | 95  |
| 14          | 90  | 90  |
| 15          | 90  | 90  |

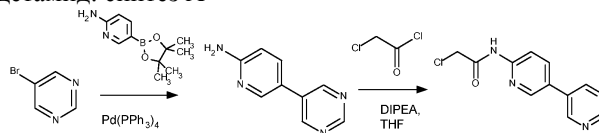
Химические названия в данном документе были генерированы с использованием программного обеспечения Elemental Structure to Name Conversion by Dotmatics Scientific Software. Исходные материалы были приобретены из коммерческих источников или синтезированы в соответствии с методиками, известными из публикаций.

Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы по аналогии со следующими путями реакции:

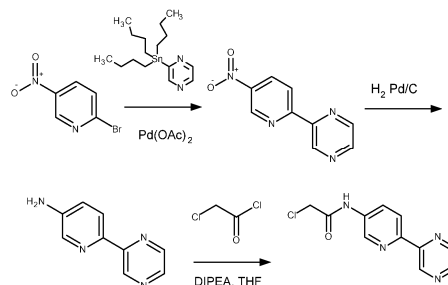
Общая схема 1



## Биарил альфа-хлорацетамид: синтез А

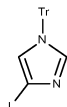


## Биарил альфа-хлорацетамид: синтез В



Стадии в рамках общей схемы 1, показанные выше, могут быть выполнены в порядке, приведенном выше, или в другом порядке. Например, как сможет оценить специалист в данной области, реакцию связывания Сузуки можно проводить после связывания с биарил альфа-хлорацетамидом и т. д. Защитные группы могут присутствовать или отсутствовать в случае необходимости. Например, атом азота может быть защищенным или незащищенным.

## Промежуточное соединение 1. 4-Иод-1-трителимидазол

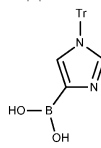


4-иодимидазол (5,38 г, 27,72 ммоль) растворяли в THF (86 мл). Добавляли тритил хлорид (8,5 г, 30,49 ммоль) и триэтиламин (7,73 мл, 55,44 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 70°C. Через 3 ч ТСХ показала, что реакция подошла к завершению. Поэтому реакционную смесь оставляли охлаждаться до 45°C и фильтровали для удаления суспендированного твердого вещества белого цвета. Фильтрат концентрировали, повторно растворяли в DCM (300 мл) и промывали 5 мас. %-ного водного раствора тиосульфата натрия (300 мл), который повторно экстрагировали DCM (150 мл). Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Белое твердое вещество растворяли в EtOAc (300 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин. Смесь охлаждали, и твердое вещество получали с помощью вакуумной фильтрации. Белое твердое вещество сушили в вакуумной печи в течение 3 ч, с получением 4-иод-1-трителимидазола (6,721 г, 15,40 ммоль, выход 55,57%).

МС Способ 2: RT 2,08 мин, ES<sup>+</sup> m/z 459 [M+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ/м. д. (частей на миллион): 7,35-7,40 (м, 10H), 7,06-7,11 (м, 7H).

## Промежуточное соединение 2. (1-Тритилимидазол-4-ил)бороновая кислота

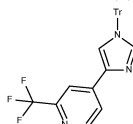


К суспензии 4-иод-1-трителимидазола (3,00 г, 6,88 ммоль) в THF (55 мл) при 0°C медленно добавляли изопропилмагнийхлорид (8,6 мл, 17,19 ммоль), прозрачный раствор затем оставляли перемешиваться в течение 10 мин. Триметилборат (3,83 мл, 34,38 ммоль) добавляли порциями, и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 10 мин при 0°C перед тем, как оставить нагреваться до комнатной температуры, и перемешивали в течение дополнительных 10 мин. Затем добавляли 1M HCl (30 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Реакцию останавливали медленным подливанием к насыщенному раствору раствора NaHCO<sub>3</sub> (100 мл), который затем экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические фазы затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта (1-трителимидазол-4-ил)бороновой кислоты (2,53 г, 7,15 ммоль, выход 103,92%) в виде не совсем белого твердого вещества.

МС Способ 2: RT 1,47 мин, ES<sup>+</sup> m/z 355 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ/м. д.: 7,20-7,45 (м, 10H), 6,95-7,10 (м, 7H).

## Промежуточное соединение 3. 4-(1-Тритил-1H-имидазол-4-ил)-2-(трифторметил)пиридин



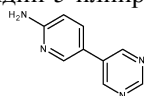
4-Иод-2-(трифторметил)пиридин (0,03 мл, 3,27 ммоль), (1-трителимидазол-4-ил)бороновую кислоту (1,01 г, 2,98 ммоль), карбонат калия (822,53 мг, 5,95 ммоль) добавляли в сосуд для микроволновой печи с 1,4-диоксаном (12 мл) и водой (4 мл) (все реагенты были разделены поровну между двумя сосудами для микроволновой печи), и колбу продували азотом в течение 10 мин. Добавляли комплекс хлорида [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном (121,50 мг, 0,15 ммоль), а затем колбу снова продували азотом в течение дополнительных 5 мин. Реакционную смесь нагревали при микроволновом облучении при температуре 100°C в течение 1 ч. Продукт был замечен, однако, исходный материал также оставался. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение дополнительного ч термически, однако, реакция дальше не прогрессировала. Реакционную смесь концентрировали и затем распределяли между водой и EtOAc. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-50% EtOAc в гептане) получали 4-(1-тритил-1Н-имидазол-4-ил)-2-(трифторметил)пиридин (512 мг, 1,12 ммоль, выход 37,7%).

МС Способ 2: RT 2,16 мин, ES<sup>+</sup> m/z 456 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ/м. д.: 8,64-8,68 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,79-7,81 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,38-7,42 (м, 10H), 7,18-7,28 (м, 6H).

Биарил альфа-хлорацетамид: Синтез А - Стадия 1.

Промежуточное соединение 4. 5-Пиримидин-5-илпиридин-2-амин



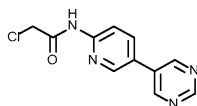
В сосуд для микроволновой печи с мешалкой загружали пинаколовый сложный эфир 2-аминопиридин-5-бороновой кислоты (0,95 г, 4,3 ммоль), 5-бромпиридин (600 мг, 3,77 ммоль), карбонат натрия (1,20 г, 11,32 ммоль), толуол (5 мл), воду (5 мл), этанол (5 мл) и дегазировали в течение 10 мин. Затем добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (436 мг, 0,38 ммоль), и герметично закрытый сосуд затем облучали при 100°C в течение 1 ч. Анализ показал завершение реакции, поэтому реакционную смесь концентрировали досуха, затем остаток суспендировали в DCM и затем добавляли 1 М водной HCl. Фазы разделяли и водную фазу подщелачивали 10%-ным водным раствором NaOH до pH 12. Водный слой снова экстрагировали EtOAc несколько раз, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученное твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром, а затем фильтровали с получением 5-пиримидин-5-илпиридин-2-амина (355 мг, 1,65 ммоль, выход 43,702%) в виде розового порошка.

МС Способ 2: RT 0,36 мин, ES<sup>+</sup> m/z 173 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, MeOD) δ/м.д.: 9,07-9,09 (с, 1H), 9,00-9,02 (с, 2H), 8,28-8,38 (дд, J=2,5, 0,7 Гц, 1H), 7,84-7,87 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 6,72-6,75 (дд, J=8,8, 0,7 Гц, 1H).

Биарил альфа-хлорацетамид: Синтез А - Стадия 2.

Промежуточное соединение 5. 2-Хлор-N-(5-пиримидин-5-ил-2-пиридил)ацетамид

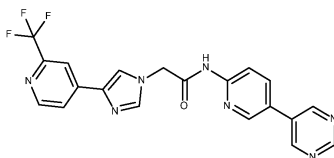


К розовой суспензии 5-пиримидин-5-илпиридин-2-амина (355 мг, 2,06 ммоль), THF (1,5 мл) и N,N-диизопропилэтиламина (0,72 мл, 4,12 ммоль) добавляли по каплям хлорацетилхлорид (0,16 мл, 2,06 ммоль) при комнатной температуре. Суспензия почернела с выделением большого количества тепла. Анализ реакционной смеси через 30 мин показал, что реакция была завершена. Реакционную смесь разбавляли метанолом и затем концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (12 г SiO<sub>2</sub>, 30-100% EtOAc в гептане, затем 0-20% MeOH в EtOAc), с получением не совсем белого/коричневого твердого вещества 2-хлор-N-(5-пиримидин-5-ил-2-пиридил)ацетамида (194 мг, 0,78 ммоль, выход 37,84%).

МС Способ 2: RT 1,10 мин, ES<sup>+</sup> m/z 249 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ/м.д.: 9,29 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,93-8,97 (шс, 1H), 8,58-8,60 (дд, J=2,4, 0,7 Гц, 1H), 8,39-8,42 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,97-8,01 (дд, J=8,7 Гц, 2,4 Гц, 1H), 4,27 (с, 2H).

Пример 1. N-(5-Пиримидин-5-ил-2-пиридил)-2-[4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]ацетамид



В круглодонную колбу добавляли 2-хлор-N-(5-пиримидин-5-ил-2-пиридил)ацетамид (64 мг, 0,26 ммоль), DMF (2 мл) и карбонат калия (71,14 мг, 0,5100 ммоль), к суспензии коричневого цвета добавляли 4-(1Н-имидазол-4-ил)-2-(трифторметил)пиридин (60,35 мг, 0,2800 ммоль) и перемешивали при комнат-

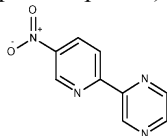
ной температуре в течение 1 ч, было видно небольшое количество продукта, реакцию смесь нагревали до 50°C в течение ночи. Анализ с помощью ЖХ-МС показал, что реакция завершена. Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc. Органический слой затем промывали насыщенным соевым раствором, затем концентрировали и растворяли в смеси DMSO: вода: MeCN в соотношении 8:1:1 (15 мг/0,75 мл) и очищали препаративной ЖХ-МС. Полученную фракцию объединяли, концентрировали и сушили в течение ночи в вакуумной печи, получая N-(5-пиримидин-5-ил-2-пиридил)-2-[4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]ацетамид (29,9 мг, 0,07 ммоль, выход 27,31%).

МС Способ 1: RT: 2,85 мин, ES<sup>+</sup> m/z 426,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ/м. д.: 11,20 (с, 1H), 9,22 (с, 2H), 9,21 (с, 1H), 8,85-8,87 (дд, J=2,4, 0,6 Гц, 1H), 8,69-8,71 (д, J=5,1, 1H), 8,29-8,33 (дд, J=8,7, 2,4, 1H), 8,16-8,19 (м, 3H), 7,99-8,22 (дд, J=5,1, 1,0 Гц, 1H), 7,88-7,90 (д, J=1,0 Гц, 1H), 5,14 (с, 2H).

Биарил альфа-хлорацетамид: Синтез В - Стадия 1.

Промежуточное соединение 6. 2-(5-Нитро-2-пиридил)пиразин



В сосуд для микроволновой печи добавляли 2-бром-5-нитропиридин (800 мг, 3,94 ммоль), трифенилфосфин (103,37 мг, 0,39 ммоль), (трибутилстанил)пиразин (1,00 мл, 3,17 ммоль) и толуол (8 мл), реакцию смесь дегазировали азотом в течение 10 мин перед добавлением ацетата палладия(II) (88,48 мг, 0,39 ммоль). Реакционную смесь снова дегазировали и затем нагревали в микроволновой печи в течение 2 ч при 130°C. Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc, органический слой промывали несколько раз водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный в результате остаток переносили в DCM и фильтровали для удаления твердых веществ. Полученный в результате остаток от концентрирования фильтрата очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (40 г SiO<sub>2</sub>, элюируя 0-70% EtOAc в гептане). Фракции от 23 до 33 объединяли и концентрировали.

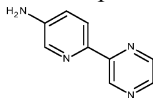
Оранжевое твердое вещество затем растирали в порошок с EtOH, получая 2-(5-нитро-2-пиридил)пиразин (114 мг, 0,5639 ммоль, выход 17,79%)

МС Способ 2: RT: 1,38 мин, ES m/z 202,9 [M-H]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ/м. д.: 9,61-9,63 (д, J=1,4 Гц, 1H), 9,51-9,56 (м, 1H), 8,76-8,89 (м, 3H), 8,58-8,62 (дд, J=8,8, 0,7 Гц, 1H).

Биарил альфа-хлорацетамид: Синтез В - Стадия 2.

Промежуточное соединение 7. 6-Пиразин-2-илпиридин-3-амин

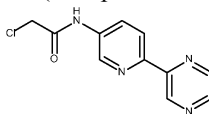


В круглодонную колбу загружали 2-(5-нитро-2-пиридил)пиразин (114 мг, 0,56 ммоль) и метанол (5,64 мл). Смесь продували и вакуумировали с азотом, к реакционной смеси добавляли палладий, 10 мас.% на углеродном порошке, влажный (60,02 мг), и систему продували и снова вакуумировали. Затем добавляли водородный баллон, и реакцию смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Анализ с помощью ЖХ-МС показал частичное гидрирование, повторяли описанную выше процедуру и дополнительно добавляли палладий, 10 мас.% на углеродном порошке, влажный (60,02 мг) вместе с большим количеством водорода и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Анализ с помощью ЖХ-МС показал, что реакция завершена. Смесь фильтровали через целит, и фильтрат загружали непосредственно на уравновешенный метанолом SCX картридж. Картридж элюировали метанолом (3CV) и 1 М раствором аммиака в метаноле (3CV). Промывку аммиаком затем концентрировали, была предпринята попытка растирания продукта в этаноле, однако, это не смогло очистить продукт, 6-пиразин-2-илпиридин-3-амин (113 мг, 0,66 ммоль, выход 116%), принят как неочищенный.

МС Способ 2: RT: 0,45 мин, ES<sup>+</sup> m/z 173,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Биарил альфа-хлорацетамид: Синтез В - Стадия 3.

Промежуточное соединение 8. 2-Хлор-N-(6-пиразин-2-ил-3-пиридил)ацетамид



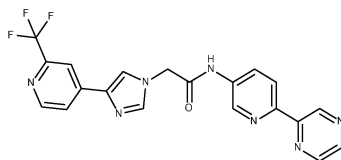
К оранжевой суспензии 6-пиразин-2-илпиридин-3-амин (113 мг, 0,66 ммоль), THF (2,19 мл) и N,N-диизопропилэтиламина (0,23 мл, 1,31 ммоль) добавляли по каплям хлорацетилхлорид (0,05 мл, 0,66 ммоль) при 0°C и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры. Суспензия почернела с выделением большого количества тепла. Затем реакцию смесь концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (12 г SiO<sub>2</sub>, 0-100% EtOAc, затем 0-20% MeOH в

EtOAc). Фракции от 23 до 28 объединяли и концентрировали с получением коричневого твердого вещества 2-хлор-N-(6-пиазин-2-ил-3-пиридил)ацетамида (60 мг, 0,24 ммоль, выход 36,76%).

МС Способ 2: RT: 1,19 мин, ES<sup>+</sup> m/z 249,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, MeOD) δ/м.д.: 9,50-9,51 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,91-8,92 (м, 1H), 8,68-8,70 (дд, J=2,6 Гц, 1,5 Гц, 1H), 8,59-8,61 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,38-8,42 (м, 1H), 8,27-8,31 (дд, J=8,7 Гц, 2,7 Гц, 1H), 4,88 (с, 2H).

Пример 2. N-(6-Пиазин-2-ил-3-пиридил)-2-[4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]ацетамид



В круглодонную колбу добавляли 2-хлор-N-(6-пиазин-2-ил-3-пиридил)ацетамид (60 мг, 0,24 ммоль), DMF (2 мл) и карбонат калия (66,7 мг, 0,48 ммоль), к суспензии коричневого цвета добавляли 4-(1H-имидазол-4-ил)-2-(трифторметил)пиридин (56,58 мг, 0,27 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 3 ч. Анализ с помощью ТСХ показал присутствие небольшого количества исходного вещества и, главным образом, продукта. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой промывали несколько раз водой. Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный желтый остаток очищали препаративной ЖХ-МС. Полученные фракции загружали на уравновешенный метанолом SCX-картридж, который элюировали метанолом (3CV), а затем 1M раствором аммиака в метаноле, промывку аммиаком затем концентрировали и анализировали, однако, продукт был все еще не достаточно чистым. Полученное твердое вещество перекристаллизовывали из этанола. Полученное твердое вещество сушили в вакуумной печи при 40°C в течение ночи с выходом N-(6-пиазин-2-ил-3-пиридил)-2-[4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]ацетамида (19,7 мг, 0,046 ммоль, выход 19,19%).

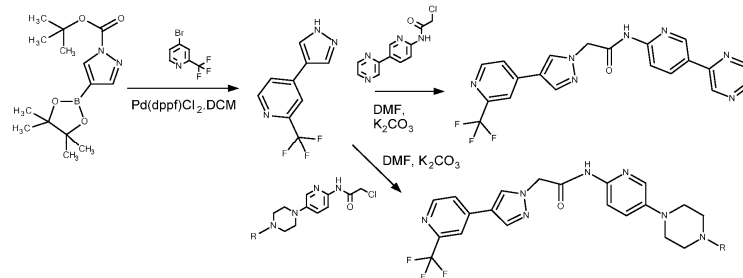
МС Способ 1: RT: 3.05 мин, ES<sup>+</sup> m/z 426,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ/м.д. 108,86-10,91 (шс, 1H), 9,49-9,50 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,92-8,94 (м, 1H), 8,67-8,73 (м, 3H), 8,35-8,38 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,25-8,28 (дд, J=8,7 Гц, 2,6 Гц, 1H), 8,16-8,19 (м, 2H), 7,99-8,02 (м, 1H), 7,89-7,90 (д, J=1,0 Гц, 1H), 5,11 (с, 2H).

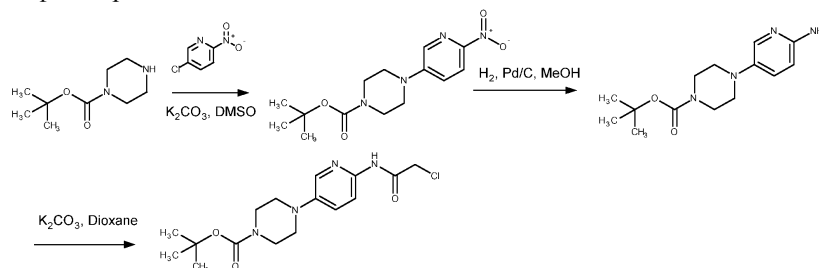
Пример 3. Следующие соединения были получены с использованием аналогичным образом синтеза А биарил альфа-хлорацетамида, варьируя используемые арилгалогенид и/или арилборонат.

| Структура | НАЗВАНИЕ СТРУКТУРЫ                                                                     | ЖХ-МС RT (мин)     | m/z MIM |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------|
|           | N-(5-пиримидин-4-ил-2-пиридил)-2-[4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]ацетамид | 3,00<br>(способ 1) | 426,2   |
|           | N-(5-пиримидин-2-ил-2-пиридил)-2-[4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]ацетамид | 3,19<br>(способ 1) | 426,4   |
|           | N-(6-пиримидин-5-ил-3-пиридил)-2-[4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]ацетамид | 2,84<br>(способ 1) | 426,1   |
|           | N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)-2-[4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]ацетамид    | 3,03<br>(способ 1) | 426,3   |
|           | N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)-2-[4-(4-пиридил)имидазол-1-ил]ацетамид                     | 1,96<br>(способ 1) | 358,1   |
|           | 2-[4-(2-метил-4-пиридил)имидазол-1-ил]-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид             | 0,97<br>(способ 2) | 372,3   |

## Общая схема 2

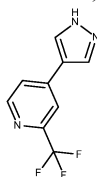


## Моноарил альфа-хлорацетамид: синтез А.



Стадии в рамках общей схемы 2, приведенные выше, могут быть выполнены в порядке, приведенном выше, или в другом порядке. Например, как сможет оценить специалист в данной области, связывание Сузуки можно проводить после связывания с моноарил альфа-хлорацетамидом. Защитные группы могут присутствовать или отсутствовать в случае необходимости. Например, атом азота может быть защищенным или незащищенным.

## Промежуточное соединение 9. 4-(1H-Пиразол-4-ил)-2-(трифторметил)пиридин



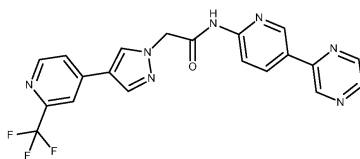
Сосуд для микроволновой печи загружали 1,4-диоксаном (10 мл) и водой (3 мл) и дегазировали азотом в течение ~10 мин. К данному раствору добавляли 4-иод-2-(трифторметил)пиридин (500 мг, 1,83 ммоль), трет-бутиловый эфир 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоновой кислоты (808 мг, 2,75 ммоль) и карбонат калия (506 мг, 3,66 ммоль), а затем комплекс хлорида [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном (149 мг, 0,1800 ммоль). Затем сосуд герметизировали, продували азотом и облучали в течение 1 ч при температуре 110°C. Анализ ЖХ-МС, выполненный через данный промежуток времени, показал превращение в продукт с удаленными защитными группами и отсутствие исходного материала, поэтому реакцию смесь обрабатывали дальше.

Реакционную смесь концентрировали досуха, затем растворяли в MeOH. Раствор загружали в 5 г SCX картридж и картридж промывали с ~10CV MeOH. Затем продукт элюировали с помощью 1 М аммиака в MeOH (~5CV). Промывку аммиаком затем концентрировали досуха, но без получения желаемого продукта. Промывки MeOH затем концентрировали досуха, а полученный остаток перетирали с хлороформом. Полученную суспензию обрабатывали ультразвуком и затем фильтровали, добавляя небольшое количество хлороформа, с получением 4-(1H-пиразол-4-ил)-2-(трифторметил)пиридина (384 мг, 1,80 ммоль, выход 98,35%) в виде бежевого твердого вещества.

МС Способ 2: RT: 1,30 мин, ES<sup>+</sup> m/z 214,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, MeOD) δ/м.д.: 8,66 (с, 1H), 8,34-8,38 (м, 2H), 8,08 (с, 1H), 7,89-7,92 (м, 1H).

Пример 4. N-(5-Пиразин-2-ил-2-пиридил)-2-[4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]ацетамид



В сосуд помещали 2-хлор-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид (50 мг, 0,20 ммоль), 4-(1H-пиразол-4-ил)-2-(трифторметил)пиридин (64 мг, 0,30 ммоль) и карбонат калия (55 мг, 0,40 ммоль), которые суспендировали в DMF (1 мл). Затем сосуд герметизировали, продували азотом, и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Анализ с помощью ЖХ-МС, выполненный через данный промежуток времени, показал полное расходование исходного материала и появление нового

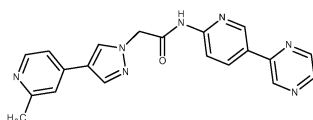
пика, соответствующего желаемому продукту.

Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Водный слой затем экстрагировали EtOAc (×2). Органические слои затем объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха, с получением не совсем белого твердого вещества. Проводили очистку с помощью колоночной флэш-хроматографии, (12 г SiO<sub>2</sub>, элюируя смесью 50-100% EtOAc в гептане). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали досуха, получая белое твердое вещество. Анализ с помощью ЖХ-МС показал наличие желаемого продукта, твердый продукт далее очищали с помощью препаративной ЖХ-МС, фракции объединяли и концентрировали досуха и сушили далее в вакуумном сушильном шкафу в течение ночи, давая N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)-2-[4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]ацетамид (10 мг, 0,024 ммоль, выход 11,69%) в виде белого твердого вещества.

МС Способ 1: RT: 3,27 мин, ES<sup>+</sup> m/z 426,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ/м.д. 11,16-11,22 (шс, 1H), 9,31-9,33 (д, J=1,4 Гц, 1H), 9,14-9,16 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,64-8,74 (м, 4H), 8,54-8,58 (дд, J=8,6 Гц, 2,4 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,17-8,21 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,92-7,95 (д, J=5,2 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H).

Пример 5. N-(5-Пиразин-2-ил-2-пиридил)-2-[4-[2-(метил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]ацетамид, получали аналогичным образом



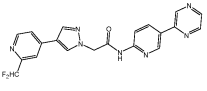
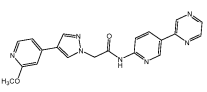
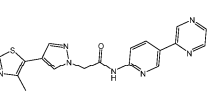
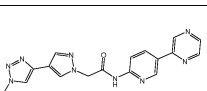
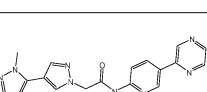
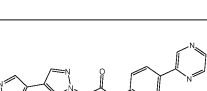
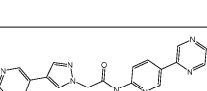
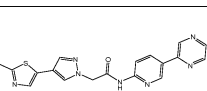
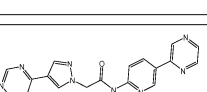
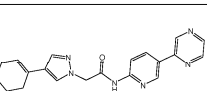
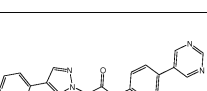
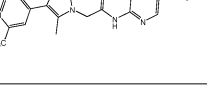
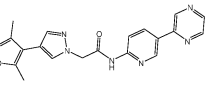
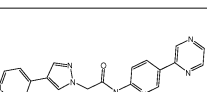
МС Способ 1: RT: 2,09 мин, ES<sup>+</sup> m/z 372,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ/м.д.: 9,31-9,33 (д, J=1,5 Гц, 1H), 9,13-9,15 (дд, J=2,5 Гц, 1,7 Гц, 1H), 8,72-8,74 (м, 1H), 8,64-8,65 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,54-8,57 (дд, J=8,7 Гц, 2,4 Гц, 1H), 8,42-8,43 (д, J=0,7 Гц, 1H), 8,37-8,39 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,17-8,2 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,10-8,11 (д, J=0,7 Гц, 1H), 7,47-7,51 (шир, 1H), 7,38-7,41 (дд, J=5,1 Гц, 1,2 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 2,5 (с, 3H).

Пример 6.

Следующие соединения были получены с использованием общей схемы 2 с варьированием замены в пиразол-боронатном сложном эфире и арилгалогениде. Способ синтеза А для получения биарил альфа-хлорацетамида использовали для получения партнера связывания для конечной стадии аналогичным образом, варьируя используемый арилгалогенид и/или арил/винилборонат.

| Структура | НАЗВАНИЕ СТРУКТУРЫ                                                                              | ЖХ-МС RT (мин)  | m/z MIM |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------|
|           | N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)-2-[4-[6-(трифторметил)-3-пиридил]пиразол-1-ил]ацетамид             | 3,38 (способ 1) | 426,2   |
|           | N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)-2-[4-(3-пиридил)пиразол-1-ил]ацетамид                              | 2,04 (способ 1) | 358,1   |
|           | 2-[4-(6-метил-3-пиридил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                      | 2,07 (способ 1) | 372,1   |
|           | 2-[3,5-диметил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид | 3,49 (способ 1) | 454,1   |
|           | 2-[4-(2-циано-4-пиридил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                      | 2,87 (способ 1) | 383,1   |

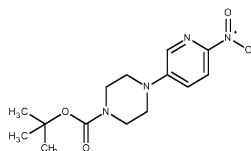
|                                                                                     |                                                                                                   |                    |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------|
|    | 2-[4-(2-(дифторметил)-4-пиридил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                | 2,95<br>(способ 1) | 408,1 |
|    | 2-[4-(2-метокси-4-пиридил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                      | 2,68<br>(способ 1) | 388,1 |
|    | 2-[4-(4-метилтиазол-5-ил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                       | 2,72<br>(способ 1) | 378,0 |
|    | 2-[4-(1-метилтриазол-4-ил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                      | 2,35<br>(способ 1) | 362,1 |
|    | 2-[4-(2-метилпиразол-3-ил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                      | 2,60<br>(способ 1) | 361,1 |
|    | 2-(4-изотиазол-4-ил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                            | 2,79<br>(способ 1) | 364,0 |
|    | N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)-2-(4-пиримидин-5-ил)пиразол-1-ил)ацетамид                            | 1,09<br>(способ 2) | 359,1 |
|   | 2-[4-(2-метилтиазол-5-ил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                       | 2,78<br>(способ 1) | 378,1 |
|  | N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)-2-(4-пиримидин-4-ил)пиразол-1-ил)ацетамид                            | 2,41<br>(способ 1) | 359,0 |
|  | 2-[4-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                | 2,79<br>(способ 1) | 363,1 |
|  | N-(5-пиримидин-5-ил-2-пиридил)-2-[4-(2-(трифторметил)-4-пиридил)пиразол-1-ил]ацетамид             | 3,10<br>(способ 1) | 426,1 |
|  | 2-[3,5-диметил-4-(2-(трифторметил)-4-пиридил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиримидин-5-ил-2-пиридил)ацетамид | 3,32               | 454,2 |
|  | 2-[4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                | 2,91               | 376,1 |
|  | N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)-2-[4-(2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)пиразол-1-ил]ацетамид           | 3,31               | 427,2 |
|  | 2-[4-(2-метилпиримидин-4-ил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                    | 2,38               | 373,1 |

|  |                                                                                                                |      |       |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------|
|  | 2-[4-(6-метилпиримидин-4-ил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                 | 2,47 | 373,0 |
|  | N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)-2-[4-[6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]ацетамид                        | 3,25 | 427,0 |
|  | 2-[3,5-диметил-4-(2-метил-4-пиридил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                         | 2,19 | 400,3 |
|  | N-[5-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-2-пиридил]-2-[3,5-диметил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]ацетамид | 3,66 | 458,1 |
|  | 2-[3,5-диметил-4-(2-метилпиразол-3-ил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                       | 2,79 | 389,1 |
|  | 2-[3,5-диметил-4-(6-метилпиридазин-4-ил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                     | 2,37 | 401,1 |
|  | 2-[3,5-диметил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]-N-[5-(3-пиридил)-2-пиридил]ацетамид                 | 3,04 | 453,2 |
|  | пиридил]ацетамид                                                                                               |      |       |
|  | N-[5-(4-цианофенил)-2-пиридил]-2-[3,5-диметил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]ацетамид              | 4,04 | 477,2 |
|  | 2-[3,5-диметил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]-N-[5-(2-метилпиразол-3-ил)-2-пиридил]ацетамид       | 3,54 | 456,2 |
|  | 2-[3-метил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                    | 3,39 | 440,0 |
|  | N-[5-(2-цианофенил)-2-пиридил]-2-[3,5-диметил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]ацетамид              | 4,02 | 477,2 |
|  | 2-[3,5-диметил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]-N-[5-(4-пиридил)-2-пиридил]ацетамид                 | 2,87 | 453,2 |
|  | 2-[4-(2-фтор-4-пиридил)-3,5-диметил-пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                         | 3,11 | 404,1 |

|  |                                                                                                                |      |       |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------|
|  | N-[5-(6-циано-3-пиридил)-2-пиридил]-2-[3,5-диметил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]ацетамид         | 3,76 | 478,2 |
|  | 2-[4-метил-3-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                    | 3,61 | 440,0 |
|  | 2-[4-метил-3-(2-метил-4-пиридил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                             | 2,29 | 386,1 |
|  | N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)-2-[4-(1Н-пиразол-4-ил)пиразол-1-ил]ацетамид                                       | 2,34 | 347,0 |
|  | 2-[4-(2-изопропилпутозол-3-ил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                               | 3,01 | 389,2 |
|  | 2-[4-(2-циклопентилпутозол-3-ил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                             | 3,36 | 415,3 |
|  | N-[5-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-2-пиридил]-2-[3,5-диметил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]ацетамид | 3,67 | 458,1 |

Моноарил альфа-хлорацетамид: Синтез А - Стадия 1.

Промежуточное соединение 10. трет-Бутиловый эфир 4-(6-нитро-3-пиридил)пиперазин-1-карбоновой кислоты



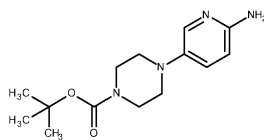
В сосуд для микроволновой печи загружали 5-хлор-2-нитропиридин (1 г, 6,31 ммоль), 1-ВОС-пиперазин (1,29 г, 6,94 ммоль) и карбонат калия (3,3 мл, 18,92 ммоль), которые суспендировали в диметилсульфоксиде (15 мл). Полученную в результате смесь облучали в течение 1 ч при 100°C. По истечении этого времени смесь затвердела. Анализ с помощью ЖХ-МС показал, что реакция не дошла до завершения. Твердую смесь затем переносили в колбу вместе с ДМСО (5 мл) и нагревали до 110°C, при данной температуре твердая смесь расплавилась. Смесь оставляли при нагревании в течение ночи, после чего анализ с помощью ЖХ-МС показал образование продукта и отсутствие исходного материала. Реакционную смесь оставляли охлаждаться. Реакционную смесь затем добавляли в воду и экстрагировали EtOAc (3 раза). Органические слои затем объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха, получая твердое вещество оранжевого цвета. Затем проводили очистку с помощью флэш-хроматографии на колонке (40 г SiO<sub>2</sub>, элюируя смесью 0-50% EtOAc в гептане). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали досуха, получая трет-бутиловый эфир 4-(6-нитро-3-пиридил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (1,24 г, 4,02 ммоль, выход 63,81%) в виде ярко-оранжевого/желтого твердого вещества.

МС Способ 2: RT: 1,61 мин, ES<sup>+</sup> m/z 309,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ/м. д.: 8,10-8,13 (д, J=9,1 Гц, 1H), 8,06-8,07 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,12-7,16 (дд, J=9,2, 3,0 Гц, 1H), 3,55-3,59 (м, 4H), 3,36-3,41 (м, 4H), 1,42 (с, 9H).

Моноарил альфа-хлорацетамид: Синтез А - Стадия 2.

Промежуточное соединение 11. трет-Бутиловый эфир 4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты



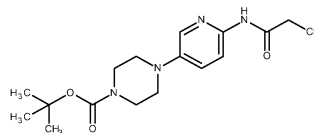
В колбу загружали трет-бутиловый эфир 4-(6-нитропиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (1 г, 4 ммоль), который растворяли в метаноле (100 мл). Полученный раствор дегазировали путем вакуумирования, и сосуд затем заполняли азотом (повторяли дважды). Палладий, 10 мас.% на углеродном порошке, сухой (42 мг, 0,40 ммоль) затем добавляли в виде одной порции, и закрывали систему и снова вакуумировали, заполняя водородом (повторяли дважды). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре. Через 4 ч анализ с помощью ЖХ-МС показал, что реакция была в основном завершена, поэтому систему вакуумировали и снова заполняли азотом (повторяли дважды), раствор фильтровали через целит и фильтрат концентрировали досуха, получая коричневое маслянистое твердое вещество трет-бутиловый эфир 4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (800 мг, 3,63 ммоль, выход 90,88%).

МС Способ 2: RT: 1,22 мин, ES<sup>+</sup> m/z 279,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ/м. д.: 7,70-7,71 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,08-7,11 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,40-6,43 (дд, J=8,0, 3,1 Гц, 1H), 4,11-4,15 (шс, 2H), 3,50-3,54 (м, 4H), 2,86-2,89 (м, 4H), 1,42 (с, 9H).

Моноарил альфа-хлорацетамид: Синтез-Стадия 3.

Промежуточное соединение 12. трет-Бутиловый эфир 4-[6-[(2-хлорацетил)амино]-3-пиридил]пиперазин-1-карбоновой кислоты

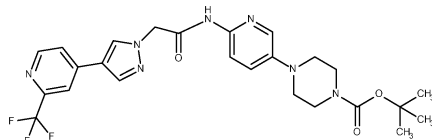


В колбу загружали трет-бутиловый эфир 4-(6-амино-3-пиридил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (360 мг, 1,29 ммоль) и карбонат калия (357,5 мг, 2,59 ммоль), которые суспендировали в 1,4-диоксане (5 мл). После того, как органические компоненты растворились, сосуд помещали в атмосферу азота и к полученному раствору добавляли хлорацетилхлорид (0,15 мл, 1,94 ммоль) при перемешивании при комнатной температуре. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи. Анализ ЖХ-МС, выполненный через данный промежуток времени, показал превращение в целевой продукт и пик, который соответствовал исходному материалу, но появлялся при несколько более низком времени удерживания. Добавляли еще один эквивалент хлорангидрида кислоты и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение еще одного ч. К реакционной смеси добавляли метанол, чтобы погасить какой-либо избыток кислоты от хлорида, и полученную смесь концентрировали досуха. Остаток затем распределяли между водой и EtOAc. Затем слои разделяли и органические слои промывали водой, затем насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха, получая темно-пурпурное твердое вещество. Проводили дополнительную очистку с помощью колоночной флэш-хроматографии (25 г SiO<sub>2</sub>, элюирование с 50-60% EtOAc в гептане). Фракции собирали, объединяли и концентрировали досуха, получая трет-бутиловый эфир 4-[6-[(2-хлорацетил)амино]-3-пиридил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (265 мг, 0,75 ммоль, выход 57,74%) в виде розового/пурпурного твердого вещества.

МС Способ 2: RT: 1,57 мин, ES<sup>+</sup> m/z 355,9 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ/м.д.: 8,61 (с, 1H), 7,97-8,02 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,90-7,92 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,20-7,25 (дд, J=9,0, 2,5 Гц, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,51-3,55 (м, 4H), 3,04-3,07 (м, 4H), 1,42 (с, 9H).

Пример 7. трет-Бутил-4-[6-[[2-[4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]ацетил]амино]-3-пиридил]пиперазин-1-карбоновой кислоты



В сосуд загружали трет-бутиловый эфир 4-[6-[(2-хлорацетил)амино]-3-пиридил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (40 мг, 0,11 ммоль) и карбонат калия (31,16 мг, 0,23 ммоль), который был взят в DMF (1 мл). Раствор перемешивали, а затем добавляли 4-(1H-имидазол-4-ил)-2-(трифторметил)пиридин (36,04 мг, 0,17 ммоль). Сосуд герметизировали, продували азотом и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение выходных дней. Анализ ЖХ-МС, выполненный через данный промежуток времени, показал преобразование в требуемый продукт и оставшееся некоторое количество исходного продукта (избыточное), поэтому реакционную смесь продолжали обрабатывать.

Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (×2). Органические слои затем объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха, получая остаток слегка фиолетового цвета. Реакционную смесь сухой наносили

на силикагель и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (12 г SiO<sub>2</sub>, элюируя смесью 50-100% EtOAc в гептане). Данные фракции объединяли и концентрировали досуха, получая твердое вещество белого цвета. Дополнительная очистка с помощью препаративной ЖХ-МС давала трет-бутиловый эфир 4-[6-[[2-[4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]ацетил]амино]-3-пиридил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (18 мг, 0,034 ммоль, выход 29,74%) в виде белого твердого вещества.

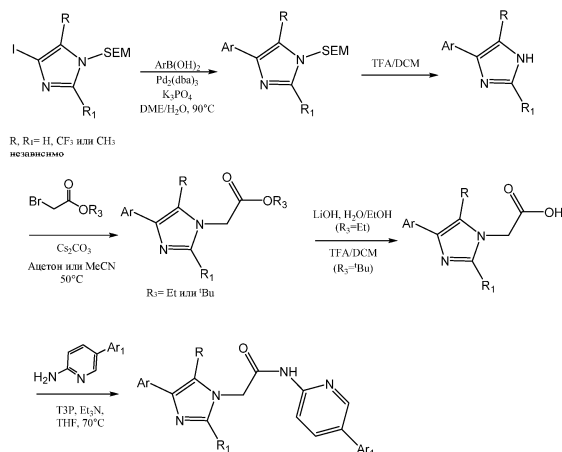
МС Способ 1: RT: 3,73 мин, ES<sup>+</sup> m/z 532,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ/м. д.: 8,68-8,71 (д, J=5,1 Гц 1H), 8,01-8,09 (м, 2H), 7,81-7,95 (м, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,27-7,29 (м, 1H), 4,85 (с, 2H), 3,53-3,64 (м, 4H), 3,08-3,14 (м, 4H), 1,47 (с, 9H).

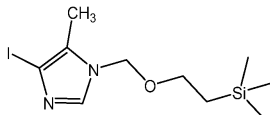
Пример 8. Следующие соединения были получены аналогичным образом с использованием синтеза А для моноарил альфа-хлорацетамида, с варьированием неароматической группы, или арилзамещенного пиразола, или имидазола (из генеральной схемы 1 или 2), соответственно:

| Структура                                                                           | НАЗВАНИЕ СТРУКТУРЫ                                                                                                               | ЖХ-МС RT (мин)     | m/z MIM |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------|
|    | трет-бутиловый эфир 4-[6-[[2-[4-(2-метил-4-пиридил)пиразол-1-ил]ацетил]амино]-3-пиридил]пиперазин-1-карбоновой кислоты           | 2,81<br>(Способ 1) | 478,3   |
|    | N-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]-2-[4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]ацетамид                                  | 3,00<br>(Способ 1) | 473,2   |
|   | N-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]-2-[4-(2-метил-4-пиридил)пиразол-1-ил]ацетамид                                           | 1,94<br>(Способ 1) | 420,2   |
|  | N-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]-2-[4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]ацетамид                                   | 2,51<br>(Способ 1) | 446,2   |
|  | трет-бутиловый эфир 4-[6-[[2-[4-(2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]ацетил]амино)-3-пиридил]пиперазин-1-карбоновой кислоты | 3,73<br>(Способ 1) | 532,2   |
|  | N-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]-2-[4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]ацетамид                                 | 2,77<br>(Способ 1) | 474,2   |
|  | N-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]-2-[4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]ацетамид                                  | 2,27<br>(Способ 1) | 446,2   |

Общая схема 3



## Промежуточное соединение 13. 2-[(4-Иод-5-метилимидазол-1-ил)метокси]этилтриметилсилан



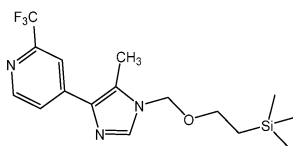
К перемешиваемому раствору 4-иод-5-метил-1H-имидазола (5 г, 24 ммоль) в THF (100 мл), охлажденному до 0°C, добавляли гидрид натрия (60% диспергированный в минеральном масле) (1,06 г, 26 ммоль), полученную в результате суспензию перемешивали в течение 1 ч при данной температуре. Медленно добавляли 2-хлорид(триметилсилил)этоксиметил (4,25 мл, 24 ммоль), и раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи.

Далее добавляли гидрид натрия (60% диспергированный в минеральном масле) (0,5 экв), и раствор перемешивали в течение 1,5 ч. Небольшое количество воды было добавлено до того, как раствор концентрировали в вакууме. Добавляли воду и DCM и раствор распределяли. Водный слой промывали дополнительным количеством DCM (×2), прежде чем объединенные органические слои пропускали через фазоразделитель и концентрировали досуха в вакууме с получением темно-желтого масла. Остаток раствора в DCM и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (80 г SiO<sub>2</sub>, 0-50% EtOAc в гептане). ТСХ все еще показывала оба региоизомера вместе во всех фракциях, поэтому фракции концентрировали досуха в вакууме с получением 2-[(4-иод-5-метил-имидазол-1-ил)метокси]этил-триметил-силана и 2-[(5-иод-4-метил-имидазол-1-ил)метокси]этил-триметил-силана в соотношении 1:0,6 в пользу указанного в заголовке продукта (5,59 г, 17 ммоль, выход 69%) в виде желтого масла.

МС Способ 2: RT: 1,44 мин, ES<sup>+</sup> m/z 339,1 [M+H]<sup>+</sup> и 1,84 мин, ES<sup>+</sup> m/z 339,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ/м. д.: 7,73 (с, 1H, второстепенный), 7,49 (с, 1H, основной), 5,22 (с, 2H, оба региоизомера), 3,40-3,50 (м, 2H, оба региоизомера), 2,27 (с, 3H, основным), 2,26 (с, 3H, второстепенный), 0,85-0,93 (м, 2H, оба региоизомера), 0,03 (с, 9H, оба региоизомера).

Промежуточное соединение 14. Триметил[2-[[5-метил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]метокси]этил]силан

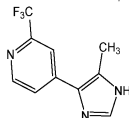


Перемешиваемый раствор 2-[(5-иод-4-метилимидазол-1-ил)метокси]этилтриметилсилана (1 г, 2,96 ммоль) и [2-(трифторметил)-4-пиридил]бороновой кислоты (847 мг, 4,43 ммоль) в моноглиме (18мл) дегазировали и снова заполняли N<sub>2</sub> (×3). К полученному раствору добавляли фосфат калия (трехосновный) (1,88 г, 8,87 ммоль) в воде (9 мл) с последующим добавлением трициклогексилфосфина (166 мг, 0,59 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (271 мг, 0,30 ммоль) перед тем, как полученный раствор дегазировали и снова заполняли N<sub>2</sub> (3 раза), затем нагревали до 90°C и перемешивали при данной температуре в течение ночи. Раствор оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Смесь фильтровали через слой целита перед концентрированием досуха в вакууме с получением неочищенного соединения в виде густого масла коричневого цвета. Остаток растворяли в минимальном количестве DCM и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (80 г SiO<sub>2</sub>, 0-100% EtOAc в гептане). Сходные фракции идентифицировали, объединяли и концентрировали досуха в вакууме с получением триметил[2-[[5-метил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]метокси]этил]силана (478 мг, 1,34 ммоль, выход 45%) в виде одного региоизомера и желтого масла, которое затвердевало при стоянии.

МС Способ 2: RT: 1,90 мин, ES<sup>+</sup> m/z 358,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ/м. д.: 8,70-8,72 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,76, 7,80 (дд, J=5,1 Гц, 2,6 Гц 1H), 7,61 (с, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,50-3,57 (м, 2H), 2,27 (с, 3H, основной), 2,55 (с, 3H), 0,90-0,96 (м, 2H), 0,00 (с, 9H).

Промежуточное соединение 15. 4-(5-Метил-1H-имидазол-4-ил)-2-(трифторметил)пиридин



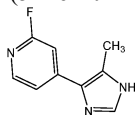
К перемешиваемому раствору триметил[2-[[5-метил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]метокси]этил]силана (1,57 г, 4,4 ммоль) в DCM (25 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (16 мл, 209 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор концентрировали досуха в вакууме перед тем, как растворяли в MeOH, и загружали на уравновешенный MeOH 10 г SCX картридж, затем промывали MeOH и элюировали 1M раствором NH<sub>3</sub>. Аммиачный ас-тор MeOH концентрировали досуха в вакууме с получением 4-(5-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-(трифторметил)пиридина (950 мг, 4,18 ммоль, выход 94%) в виде бледно-желтого порошка.

МС Способ 2: RT: 1,07 мин, ES<sup>+</sup> m/z 228,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, MeOH) δ/м.д.: 8,67-8,68 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,74 (с, 1H),

2,57 (с, 3H).

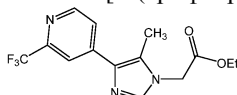
Промежуточное соединение 16. 2-Фтор-4-(5-метил-1H-имидазол-4-ил)пиридин



2-фтор-4-(5-метил-1H-имидазол-4-ил)пиридин получали аналогичным образом.

МС Способ 2: RT: 0,72 мин, ES<sup>+</sup> m/z 178,0 [M+H]<sup>+</sup>.<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, MeOD) δ/м.д.: 8,18-8,20 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,56-7,60 (дт, J=1,7 Гц, 5,6 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 2,54 (с, 3H).

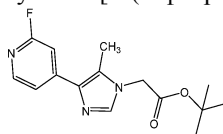
Промежуточное соединение 17. 2-[5-Метил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]ацетат



В атмосфере N<sub>2</sub> к раствору 4-(5-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-(трифторметил)пиридина (950 мг, 4,18 ммоль) в MeCN (30 мл) добавляли карбонат калия (1,73 г, 12,6 ммоль) и этиловый эфир бромуксусной кислоты (0,56 мл, 5,02 ммоль), после чего полученный раствор нагревали до 80°C и перемешивали при данной температуре в течение 1 ч. Раствор оставляли охлаждаться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Раствор фильтровали и твердый осадок на фильтре промывали с MeCN, после чего фильтрат концентрировали досуха в вакууме с получением неочищенного соединения в виде темно-желтого кристаллического твердого вещества. Остаток растворяли в DCM и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (40 г SiO<sub>2</sub>, 40-100% EtOAc в гептане). Соответствующие фракции идентифицировали, объединяли и концентрировали досуха в вакууме с получением этил-2-[5-метил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]ацетата (1,12 г, 3,57 ммоль, выход 85%) в виде бледно-желтого кристаллического твердого вещества.

МС Способ 2: RT: 1,50 мин, ES<sup>+</sup> m/z 314,1 [M+H]<sup>+</sup>.<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ/м.д.: 8,72-8,34 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,79-7,80 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 4,71 (с, 2H), 4,29-4,34 (д, J=7,1 Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 1,32-1,36 (т, J=7,1 Гц, 3H).

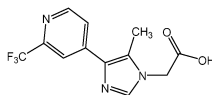
Промежуточное соединение 18. трет-Бутил-2-[4-(2-фтор-4-пиридил)-5-метилимидазол-1-ил]ацетат



В колбу загружали 2-фтор-4-(5-метил-1H-имидазол-4-ил)пиридин (100 мг, 0,56 ммоль) и карбонат цезия (276 мг, 0,85 ммоль), которые суспендировали в ацетоне (2,5 мл). Затем добавляли трет-бутиловый эфир 2-бромуксусной кислоты (0,09 мл, 0,62 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь затем разбавляли еще ацетоном и пропускали через фазоразделитель. Осадок на фильтре промывали ацетоном и полученный фильтрат затем концентрировали досуха, получая трет-бутил-2-[4-(2-фтор-4-пиридил)-5-метил-имидазол-1-ил]ацетат (160 мг, 0,55 ммоль, выход 97%) в виде желтого твердого вещества.

МС Способ 2: RT: 1,41 мин, ES<sup>+</sup> m/z 292,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 19: 2-[5-метил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]уксусная кислота

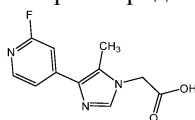


К перемешиваемому раствору этил-2-[5-метил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]ацетата (1,12 г, 3,57 ммоль) в этаноле (27 мл) добавляли гидроксид лития (231 мг, 9,64 ммоль) в воде (2,7 мл), после чего полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

Анализ с помощью ЖХ-МС показал полное превращение в продукт. Раствор концентрировали досуха в вакууме с получением 2-[5-метил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]ацетата лития (1,04 г, 3,57 ммоль, выход 99%) в виде не совсем белого порошка. Материал был использован как таковой на следующей стадии.

МС Способ 2: RT: 1,09 мин, ES<sup>+</sup> m/z 286,1 [M+H]<sup>+</sup>.<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ/м. д.: 8,65-8,67 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,86-7,89 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 4,19 (с, 2H), 2,36 (с, 3H).

Промежуточное соединение 20. 2-[4-(2-Фтор-4-пиридил)-5-метилимидазол-1-ил]уксусная кислота

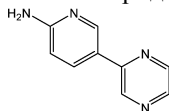


В колбу загружали трет-бутиловый эфир 2-[4-(2-фтор-4-пиридил)-5-метил-имидазол-1-ил]уксусной кислоты (160 мг, 0,55 ммоль), который был взят в хлороводороде (4М в диоксане) (3 мл, 12 ммоль). Реакционную смесь затем оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. По истечении данного времени образовался осадок. Реакционную смесь концентрировали досуха, получая 2-[4-(2-фтор-4-пиридил)-5-метилимидазол-1-ил]уксусную кислоту (150 мг, 0,6377 ммоль, 116,12% выход) в виде желтого твердого вещества, которое оказалось более темным после пребывания на воздухе.

МС Способ 2: RT: 0,67 мин,  $ES^+$  m/z 236,0  $[M+H]^+$ .

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$ /м.д.: 9,17 (с, 1H), 8,42-8,44 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,56-7,58 (дт, J=1,7 Гц, 5,2 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 5,24 (с, 2H), 2,52 (с, 3H).

Промежуточное соединение 21. 5-Пиразин-2-илпиридин-2-амин

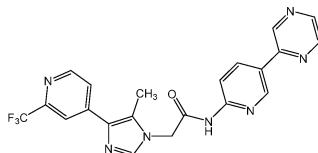


5-Пиразин-2-илпиридин-2-амин получали способом, аналогичным способу, описанному для промежуточного соединения 4 в способе биарил альфа-хлорацетамид: синтез А -стадия 1.

МС Способ 2: RT: 0,42 мин,  $ES^+$  m/z 173,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$ /м.д.: 9,11-9,22 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,72-8,73 (дд, J=0,4 Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,59-8,60 (дд, J=1,6, 2,4 Гц, 1H), 8,45-8,61 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,10-8,13 (дд, J=2,4 Гц, 8,4 Гц, 1H), 6,55-6,57 (дд, J=0,8 Гц, 8,8 Гц, 1H), 6,41-6,44 (шс, 2H).

Пример 9. 2-[5-Метил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид



К перемешиваемому раствору 2-[5-метил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]ацетата лития (1,04 г, 3,57 ммоль) и 5-пиразин-2-илпиридин-2-амина (738 мг, 4,29 ммоль) в THF (35 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1,56 мл, 8,93 ммоль) и пропилфосфоновый ангидрид (6,38 мл, 10,7 ммоль), и полученный раствор нагревали до 70°C. Реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС, и через 2 ч добавляли дополнительно пропилфосфоновый ангидрид (2,13 мл, 3,57 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,6 мл), раствор оставляли охлаждаться до комнатной температуры и перемешивали в течение выходных дней.

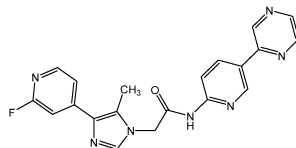
Раствор разбавляли водой и EtOAc и распределяли. Водный слой промывали EtOAc (×2), после чего объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором. Продукт осаждали и выделяли фильтрацией и загружали на уравновешенный MeOH 10 г SCX картридж, промывали MeOH и элюировали смесью 1М раствором  $NH_3$  в MeOH. Аммиачно-метанольный раствор концентрировали досуха в вакууме с получением не совсем белого твердого вещества, которое затем высушивали в вакуумной печи в течение 2 ч. Органические вещества отделяли от фильтрата, сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали досуха в вакууме с получением светло-коричневой пены, содержащей продукт ~95% чистоты. Ее растворяли в DCM и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (25 г  $SiO_2$ , 70-100% EtOAc в гептане, затем 0-5% MeOH/EtOAc). Соответствующие фракции объединяли и концентрировали досуха в вакууме с получением белого твердого вещества. Твердые вещества объединяли с получением 2-[5-метил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамида (1,22 г, 2,77 ммоль, выход 78%) в виде белого твердого вещества.

МС Способ 2: RT: 1,45 мин,  $ES^+$  m/z 440,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$ /м.д.: 11,27 (широкий синглет, 1H), 9,32-9,33 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,70-8,75 (м, 2H), 8,64-8,65 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,54-8,58 (дд, J=2,4 Гц, 8,8 Гц, 1H), 8,17-8,19 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,92-7,94 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 5,12 (с, 2H), 2,45 (с, 3H).

Соединение примера 9 также может быть получено по методике, изложенной в общей схеме 1.

Пример 10. 2-[4-(2-Фтор-4-пиридил)-5-метилимидазол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид



В колбу загружали 2-[4-(2-фтор-4-пиридил)-5-метил-имидазол-1-ил]уксусную кислоту (125 мг, 0,53 ммоль) и 5-пиразин-2-илпиридин-2-амин (110 мг, 0,64 ммоль), которые были взяты в сухом THF (2,5 мл). Затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,46 мл, 2,66 ммоль), с последующим добавлением пропилфосфонового ангидрида (0,63 мл, 1,06 ммоль). Полученную смесь затем нагревали с обратным холо-

дильником в течение 2 ч, затем давали остыть до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали досуха, с получением коричневого масла. Реакционную смесь затем в сухом виде наносили на силикагель и очищали с помощью флэш-хроматографии (12 г SiO<sub>2</sub>), элюируя смесью 0-10% MeOH в EtOAc. Фракции, содержащие желаемое соединение, объединяли и концентрировали досуха, получая не совсем белое твердое вещество. Данное вещество затем сухим наносили на целит и дополнительно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка 12 г C-18, элюция смесью 5-40% MeCN в воде + добавка 0,1% муравьиной кислоты). Фракции, содержащие целевое соединение, объединяли и концентрировали досуха, давая 2-[4-(2-фтор-4-пиридил)-5-метил-имидазол-1-ил]-N-(5-пирозин-2-ил-2-пиридил)ацетамид (86 мг, 0,22 ммоль, выход 41%) в виде белого твердого вещества.

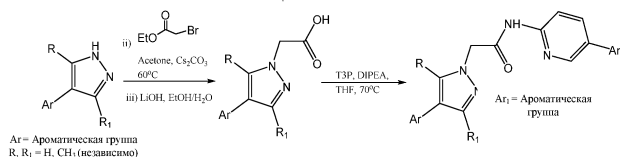
МС Способ 2: RT: 1,20 мин, ES<sup>+</sup> m/z 390,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ/м.д. 11,26 (широкий синглет, 1H), 9,32-9,33 (д, J=1,4 Гц, 1H), 9,14-9,15 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,72-8,74 (м, 1H), 8,64-8,65 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,54-8,57 (дд, J=2,4 Гц, 8,8 Гц), 8,17-8,21 (м, 2H), 7,81 (с, 1H), 7,61-7,63 (м, 1H), 7,32 (м, 1H), 5,09 (с, 2H), 2,42 (с, 3H).

Пример 11. Следующие соединения были получены по аналогии с примерами 9 и 10, следуя общей схеме 3, варьируя замену в иодоимидазоле и сложном арилборонатной эфире. Способ синтеза А биарил альфа-хлорацетамида использовали для получения партнера связывания для конечной стадии, варьируя используемый арилгалогенид и/или арилборонат.

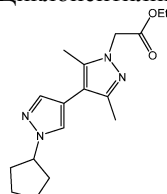
| Структура | НАЗВАНИЕ<br>СТРУКТУРЫ                                                                              | ЖХ-МС<br>RT<br>(мин) | m/z<br>MIM |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------|
|           | 2-[2-метил-4-[2-(трифтометил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]-N-(5-пирозин-2-ил-2-пиридил)ацетамид        | 2,77<br>(способ 1)   | 440,1      |
|           | 2-[2,5-диметил-4-[2-(трифтометил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]-N-(5-пирозин-2-ил-2-пиридил)ацетамид    | 2,71<br>(способ 1)   | 454,2      |
|           | 2-[2,5-диметил-4-(2-метил-4-пиридил)имидазол-1-ил]-N-(5-пирозин-2-ил-2-пиридил)ацетамид            | 2,07<br>(способ 1)   | 400,2      |
|           | 2-[5-метил-4-(2-метил-4-пиридил)имидазол-1-ил]-N-(5-пирозин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                | 2,10<br>(Способ 1)   | 386,2      |
|           | 2-[5-метил-4-[2-(трифтометил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]-N-(5-пиримидин-5-ил-2-пиридил)ацетамид      | 2,76<br>(способ 1)   | 440,1      |
|           | 2-[5-метил-4-[2-(трифтометил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]-N-(5-пиримидин-2-ил-2-пиридил)ацетамид      | 3,05<br>(способ 1)   | 440,1      |
|           | N-[5-(6-циано-3-пиридил)-2-пиридил]-2-[5-метил-4-[2-(трифтометил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]ацетамид | 3,24<br>(способ 1)   | 464,1      |
|           | N-[5-(4-цианофенил)-2-пиридил]-2-[5-метил-4-[2-(трифтометил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]ацетамид      | 3,57<br>(способ 1)   | 463,2      |
|           | 2-[5-метил-4-[2-(трифтометил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]-N-[5-(3-пиридил)-2-пиридил]ацетамид         | 2,58<br>(способ 1)   | 439,1      |
|           | N-[5-(2-циано-4-пиридил)-2-пиридил]-2-[5-метил-4-[2-(трифтометил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]ацетамид | 3,29<br>(способ 1)   | 464,2      |
|           | 2-[5-метил-4-(2-метилпирозин-3-ил)имидазол-1-ил]-N-(5-пирозин-2-ил-2-пиридил)ацетамид              | 2,37<br>(способ 1)   | 375,2      |

## Общая схема 4



Арилпиразольные исходные материалы были получены в соответствии со способом, описанным ранее, как показано на общей схеме 2, варьируя замещение в сложном пиразол-боронатном эфире и арилгалогениде. Способ синтеза А для биарил альфа-хлорацетамида использовали для получения партнера по связыванию для конечной стадии, варьируя используемый арилгалогенид и/или арилборонат.

Промежуточное соединение 22. 2-[4-(2-Циклопентилпиразол-3-ил)-3,5-диметилпиразол-1-ил]ацетат



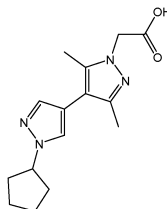
Этиловый эфир бромуксусной кислоты (0,02 мл, 0,17 ммоль), 4-(2-циклопентилпиразол-3-ил)-3,5-диметил-1Н-пиразол (35,7 мг, 0,16 ммоль) и карбонат цезия (95,3 мг, 0,47 ммоль) добавляли к ацетону (4 мл) с образованием суспензии. Затем колбу нагревали до температуры кипения с обратным холодильником и оставляли перемешиваться в течение ночи.

Осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали досуха. Остаток растворяли в EtOAc и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали, получая этил-2-[4-(2-циклопентилпиразол-3-ил)-3,5-диметилпиразол-1-ил]ацетат (51,2 мг, 0,16 ммоль, выход 100%) в виде желтого масла. Продукт использовали без дополнительной очистки.

МС Способ 2: RT: 1,71 мин, ES<sup>+</sup> m/z 317,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ/м.д.: 7,43 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 6,25 (с, 1H), 4,81 (с, 2H), 4,65-4,67 (м, 1H), 4,21-4,25 (д, J=6,9 Гц, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,04-2,18 (м, 4H), 1,85-1,91 (м, 2H), 1,66-1,71 (м, 2H), 1,21-1,24 (т, J=6,9 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 23. 2-[4-(2-Циклопентилпиразол-3-ил)-3,5-диметилпиразол-1-ил]уксусная кислота

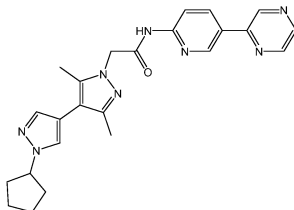


Этиловый эфир 2-[4-(2-циклопентилпиразол-3-ил)-3,5-диметил-пиразол-1-ил]уксусной кислоты (51,2 мг, 0,16 ммоль) растворяли в этаноле (3 мл), добавляли гидроксид лития (10,46 мг, 0,44 ммоль) в воде (0,30 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь подкисляли с помощью 1 М раствора HCl. Растворитель выпаривали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали насыщенным солевым раствором. Органическую фазу отделяли и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После выпаривания растворителя получали 2-[4-(2-циклопентилпиразол-3-ил)-3,5-диметилпиразол-1-ил]уксусную кислоту (40,4 мг, 0,14 ммоль, 87% выход) в виде желтого масла, которое кристаллизовалось при стоянии.

МС Способ 2: RT: 1,66 мин, ES<sup>+</sup> m/z 308,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ/м.д.: 7,46 (с, 1H), 6,24 (с, 1H), 4,81 (с, 2H), 4,66-4,69 (м, 1H), 3,50-4,20 (шир, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,13-2,21 (м, 2H), 2,00-2,10 (м, 2H), 1,89-1,99 (м, 2H), 1,66-1,71 (м, 2H).

Пример 12. 2-[4-(2-Циклопентилпиразол-3-ил)-3,5-диметил-пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид



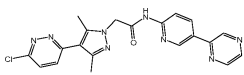
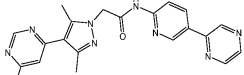
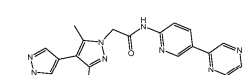
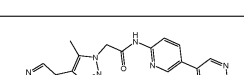
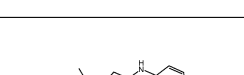
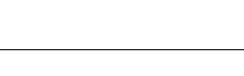
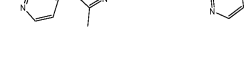
Перемешиваемый раствор 2-[4-(2-циклопентилпиразол-3-ил)-3,5-диметил-пиразол-1-ил]уксусной кислоты (40,4 мг, 0,14 ммоль), 5-пиразин-2-илпиридин-2-амин (24,13 мг, 0,1400 ммоль), пропилфосфоновый ангидрида (0,13 мл, 0,2100 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,06 мл, 0,35 ммоль) в THF (5

мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Анализ с помощью ЖХ-МС показал полное превращение в продукт. THF удаляли в вакууме, а затем к смеси добавляли EtOAc и воду и слои разделяли. Органический слой промывали водой, затем насыщенным соевым раствором, сушили, затем концентрировали в вакууме с получением желтой смолы, которую очищали с помощью ЖХ (50-100% EtOAc в гептане) с получением 2-[4-(2-циклопентилпиразол-3-ил)-3,5-диметил-пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамида (5,9 мг, 0,01 ммоль, выход 10%).

МС Способ 2: RT: 1,62 мин, ES<sup>+</sup> m/z 433,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ/м. д.: 11,03 (с, 1H), 9,31-9,33 (д, J=1,4 Гц, 1H), 9,13-9,14 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,71-8,75 (м, 1H), 8,62-8,43 (д, J=1 Гц, 1H), 8,53-8,57 (дд, J=2,4, 8,7 Гц, 1H), 8,17-8,20 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,75-7,78 (д, J=2,24 Гц, 1H), 6,28-6,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,06 (с, 2H), 4,66-4,75 (д, J=6,7 Гц, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,91-2,13 (м, 4H), 1,77-1,83 (м, 2H), 1,62-1,69 (м, 2H).

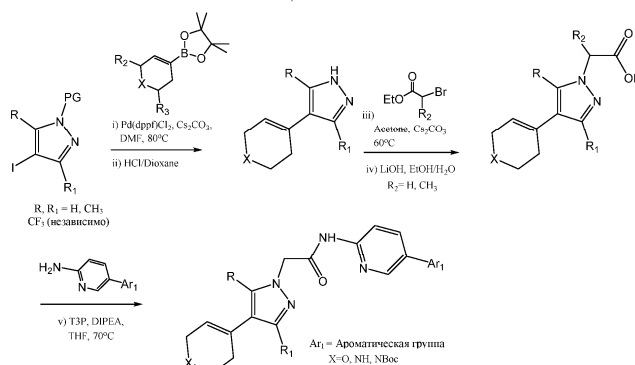
Пример 13. Дополнительные примеры были получены в соответствии с общей схемой 4, варьируя замещение в сложном пиразол-боронатном эфире и арилгалогениде. Способ синтеза А для биарил альфа-хлорацетамида использовали для получения партнера по связыванию для конечной стадии, варьируя используемый арилгалогенид и/или арилборонат.

| Структура                                                                           | Название структуры                                                                                        | ЖХ-МС<br>RT (мин)  | м/з MIM     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------|
|    | 2-[4-(6-хлорпиридазин-3-ил)-3,5-диметил-пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                | 2,96<br>(способ 1) | 421,1/423,2 |
|    | 2-[4-(6-хлорпиримидин-4-ил)-3,5-диметил-пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                | 3,19<br>(способ 1) | 421,0/422,9 |
|  | 2-[4-(1-циклопропилругазол-4-ил)-3,5-диметил-пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид           | 2,98<br>(способ 1) | 415,3       |
|  | 2-[4-(1-изопропилругазол-4-ил)-3,5-диметил-пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид             | 3,09<br>(способ 1) | 417,2       |
|  | 2-[4-(6-метокси-3-пиридил)-3,5-диметил-пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                 | 3,23<br>(способ 1) | 416,3       |
|  | 2-[3,5-диметил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]-N-(5-пиримидин-2-ил-2-пиридил)ацетамид         | 3,60<br>(способ 1) | 454,2       |
|  | 2-[3,5-диметил-4-[1-метил-3-(трифторметил)пиразол-4-ил]пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид | 3,31<br>(способ 1) | 457,1       |

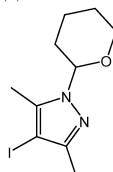
|  |                                                                                                                      |                    |       |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------|
|  | N-[5-(2-циано-4-пиридил)-2-пиридил]-2-[3,5-диметил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пирозол-1-ил]ацетамид               | 3,75<br>(способ 1) | 478,2 |
|  | 2-[4-(5-метокси-2-пиридил)-3,5-диметил-пирозол-1-ил]-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                             | 2,54<br>(способ 1) | 416,2 |
|  | 2-[3,5-диметил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пирозол-1-ил]-N-(3-фтор-5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                | 3,37<br>(способ 1) | 472,0 |
|  | 2-[3,5-диметил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пирозол-1-ил]-N-(3-метил-5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид               | 3,31<br>(способ 1) | 468,2 |
|  | 2-[3,5-диметил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пирозол-1-ил]-N-(3-метокси-5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид             | 3,33<br>(способ 1) | 484,2 |
|  | 2-[4-[6-(диметиламино)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]-3,5-диметил-пирозол-1-ил]-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид | 3,97<br>(способ 1) | 498,3 |
|  | 2-[4-(2-амино-4-пиридил)-3,5-диметил-пирозол-1-ил]-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                               | 2,19<br>(способ 1) | 401,1 |
|  | N-(3-циано-5-пиазин-2-ил-2-пиридил)-2-[3,5-диметил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пирозол-1-ил]ацетамид               | 3,41<br>(способ 1) | 479,1 |
|  | 2-[3-метил-4-(2-метил-4-пиридил)пирозол-1-ил]-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                    | 2,20<br>(способ 1) | 386,2 |
|  | 2-[3-метил-4-(2-метил-4-пиридил)пирозол-1-ил]-N-(5-пиримидин-5-ил-2-пиридил)ацетамид                                 | 2,07<br>(способ 1) | 386,2 |
|  | 2-[3-метил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пирозол-1-ил]-N-(5-пиримидин-5-ил-2-пиридил)ацетамид                        | 3,22<br>(способ 1) | 440,2 |
|  | N-[5-[2-(диметиламино)-4-пиридил]-2-пиридил]-2-[3-метил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пирозол-1-ил]ацетамид          | 2,93<br>(способ 1) | 482,3 |
|  | N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)-2-[3-(трифторметил)-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пирозол-1-ил]ацетамид                  | 3,97<br>(способ 1) | 494,2 |

|  |                                                                                                          |                    |       |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------|
|  | ил]ацетамид                                                                                              |                    |       |
|  | N-[5-(6-метокси-3-пиридил)-2-пиридил]-2-[3-метил-4-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]ацетамид        | 1,28<br>(способ 2) | 482,3 |
|  | N-[5-(6-(диметиламино)-3-пиридил)-2-пиридил]-2-[3-метил-4-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]ацетамид | 2,90<br>(способ 1) | 482,2 |
|  | 2-[4-[2-(диметиламино)-4-пиридил]-3,5-диметилпиразол-1-ил]-N-(5-пирозин-2-ил-2-пиридил)ацетамид          | 2,37<br>(способ 1) | 429,2 |
|  | 2-[4-[6-(диметиламино)-3-пиридил]-3,5-диметилпиразол-1-ил]-N-(5-пирозин-2-ил-2-пиридил)ацетамид          | 2,34<br>(способ 1) | 429,2 |
|  | 2-[4-[6-(диметиламино)-3-пиридил]-3,5-диметилпиразол-1-ил]-N-(5-пиримидин-5-ил-2-пиридил)ацетамид        | 2,27<br>(способ 2) | 429,3 |
|  | N-[5-(6-ацетидамо-3-пиридил)-2-пиридил]-2-[3-метил-4-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]ацетамид      | 3,31<br>(способ 2) | 496,2 |
|  | (трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]ацетамид                                                           |                    |       |

Общая схема 5



Промежуточное соединение 24. 4-Иод-3,5-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-пиразол



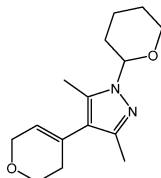
К раствору 3,5-диметил-4-иод-1Н-пиразола (1,69 г, 7,61 ммоль) в DCM (25 мл) добавляли 3,4-дигидро-2Н-пиран (1,04 мл, 11,4 ммоль) и пиридин р толуолсульфонат (383 мг, 1,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи, а затем дополнительно в течение 4 дней при комнатной температуре. Смесь разбавляли DCM (50 мл), промывали насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  (50 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с по-

мощью колоночной флэш-хроматографии (40 г SiO<sub>2</sub>, 0-30% EtOAc в гептане) с получением 4-иод-3,5-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-пиразола (2,36 г, 7,7 ммоль, выход 101,19%) в виде белого твердого вещества.

МС Способ 2: RT: 1,78 мин, ES<sup>+</sup> m/z 307,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ/м.д.: 5,23-5,26 (д, J=10,4 Гц, 1H), 4,05-4,08 (м, 1H), 3,62-3,69 (м, 1H), 2,39-2,49 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,09-2,14 (м, 1H), 1,88-1,94 (м, 1H), 1,64-1,79 (м, 3H).

Промежуточное соединение 25. 4-(3,6-Дигидро-2H-пиран-4-ил)-3,5-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-пиразол



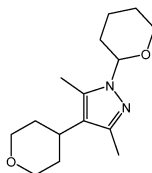
В колбу загружали 4-иод-3,5-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-пиразол (1,3 г, 4,25 ммоль), карбонат цезия (4,15 г, 12,7) и сложный пинаколовый эфир 3,6-дигидро-2H-пиран-4-бороновой кислоты (1,78 г, 8,49 ммоль), который растворили в DMFA (18,7 мл). Полученный раствор дегазировали путем вакуумирования и снова заполняли азотом (повторяли дважды).

Затем добавляли комплекс хлорида [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном (347 мг, 0,42 ммоль), систему вакуумировали и снова заполняли азотом еще раз, а затем реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, затем насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха, получая густое коричневое масло. Данный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, (80 г SiO<sub>2</sub>, элюируя смесью 20-60% EtOAc в гептане). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали досуха, получая 4-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-3,5-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-пиразол (200 мг, 0,76, выход 18%) в виде желтого масла.

МС Способ 2: RT: 1,46 мин, ES<sup>+</sup> m/z 263,5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ/м.д.: 5,51-5,58 (м, 1H), 5,15-5,19 (дд, J=2,4, 10,4 Гц, 1H), 4,26-4,30 (д, J=2,7 Гц, 2H), 4,04-4,10 (м, 1H), 3,85-3,90 (т, J=5,4 Гц, 2H), 3,60-3,68 (дт, J=2,4, 11,6 Гц, 1H), 2,42-2,54 (м, 1H), 2,26-2,31 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,05-2,12 (м, 1H), 1,89-1,94 (м, 1H), 1,62-1,76 (м, 2H), 1,25-1,29 (м, 1H).

Промежуточное соединение 26. 3,5-Диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-4-тетрагидропиран-4-ил-пиразол

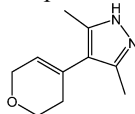


В круглодонную колбу добавляли 4-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-3,5-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-пиразол (100 мг, 0,38 ммоль) и метанол (5 мл). Раствор продували и вакуумировали азотом несколько раз перед добавлением палладия, 10 мас.% на углеродном порошке, влажным (81 мг, 0,08 ммоль), после чего систему снова продували и вакуумировали несколько раз. Реакционный сосуд затем заполняли водородом и интенсивно перемешивали в течение ночи. Смесь фильтровали через целит, промывали метанолом и высушивали, получая 3,5-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-4-тетрагидропиран-4-ил-пиразол (90 мг, 0,34 ммоль, выход 90%) в виде бесцветного масла.

МС Способ 2: RT: 1,41 мин, ES<sup>+</sup> m/z 265,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ/м.д.: 5,15-5,19 (дд, J=2,4, 10,4 Гц, 1H), 4,03-4,11 (м, 3H), 3,60-3,68 (дт, J=2,4, 12,5 Гц, 1H), 3,44-3,52 (дт, J=2,0, 12,5 Гц, 2H), 2,61-2,68 (тт, J=4,0, 12,5 Гц, 1H), 2,44-2,55 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,05-2,12 (м, 1H), 1,89-2,03 (м, 3H), 1,52-1,79 (м, 5H).

Промежуточное соединение 27. 4-(3,6-Дигидро-2H-пиран-4-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол



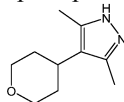
В круглодонную колбу добавляли 4-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-3,5-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-пиразол (505 мг, 1,92 ммоль) и добавляли по каплям 4M хлористый водород в диоксане (4,81 мл, 19,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение выходных дней. Величину pH довели до щелочного значения добавлением насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали, получая желтое масло. Полученный остаток наносили на уравновешенный метанолом SCX-

картридж и элюировали метанолом (3CV) и 1М раствором аммиака в метаноле (3CV). Промывку аммиачным раствором затем концентрировали, получая 4-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-3,5-диметил-1Н-пиразол (280 мг, 1,57 ммоль, выход 82%) в виде бесцветного масла.

МС Способ 2: RT: 0,96 мин, ES<sup>+</sup> m/z 179,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ/м.д.: 5,55-5,62 (м, 1Н), 4,27-4,31 (д, J=2,7 Гц, 2Н), 3,87-3,92 (т, J=5,4 Гц, 2Н), 2,30-2,36 (м, 2Н), 2,52 (с, 6Н).

Промежуточное соединение 28. 4-Тетрагидропиран-4-ил-1Н-пиразол

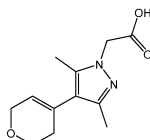


1-тетрагидропиран-2-ил-4-тетрагидропиран-4-ил-пиразол (120 мг, 0,51 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и добавляли по каплям 4М HCl в диоксане (1,27 мл, 5,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Величину pH доводили до щелочного значения добавлением насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой экстрагировали EtOAc, отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали, получая 4-тетрагидропиран-4-ил-1Н-пиразол (72,8 мг, 0,47 ммоль, выход 94%) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

МС Способ 2: RT: 0,88 мин, ES<sup>+</sup> m/z 181,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ/м.д.: 4,04-4,12 (м, 2Н), 3,46-3,56 (м, 2Н), 2,63-2,72 (тт, J=3,8, 12,5 Гц, 1Н), 2,29 (с, 6Н), 1,90-2,01 (м, 2Н), 1,51-1,63 (м, 3Н).

Промежуточное соединение 29. 2-[4-(3,6-Дигидро-2Н-пиран-4-ил)-3,5-диметилпиразол-1-ил]уксусная кислота

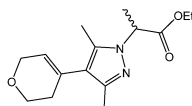


В соответствии с двухстадийной процедурой, описанной для алкилирования и гидролиза промежуточного соединения 23 в общей схеме 4, получали 2-[4-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-3,5-диметилпиразол-1-ил] уксусную кислоту.

МС Способ 2: RT: 1,06 мин, ES<sup>+</sup> m/z 237,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ/м. д.: 5,57-5,63 (м, 1Н), 4,77 (с, 2Н), 4,27-4,30 (м, 2Н), 3,86-3,92 (м, 2Н), 2,90-3,50 (широкий синглет, 1Н), 2,26-2,33 (м, 2Н), 2,22 (с, 3Н), 2,20 (с, 3Н).

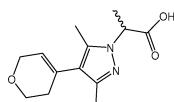
Промежуточное соединение 30. Этиловый эфир 2-[4-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-3,5-диметилпиразол-1-ил]пропановой кислоты



В колбу помещали 4-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-3,5-диметил-1Н-пиразол (150 мг, 0,84 ммоль), этил-2-бромпропионат (0,16 мл, 1,26 ммоль) и карбонат калия (345 мг, 2,52 ммоль), который был ресуспендирован в MeCN (5 мл). Затем колбу нагревали до температуры кипения с обратным холодильником и оставляли перемешиваться в течение ночи. По истечении этого времени ТСХ анализ показывал присутствие остаточного количества SM, поэтому этил-2-бромпропионат (0,16 мл, 1,26 ммоль) добавляли снова, и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 24 ч. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали досуха, получая желтое масло, которое очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (12 г, SiO<sub>2</sub>, 20-100% EtOAc в гептане). Этиловый эфир 2-[4-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-3,5-диметил-пиразол-1-ил]пропановой кислоты был выделен в виде бесцветного масла (31 мг, 0,11 ммоль, выход 13%).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ/м. д.: 5,50-5,58 (м, 1Н), 4,84-4,88 (д, J=7,1 Гц, 1Н), 4,15-4,30 (м, 4Н), 3,86-3,92 (м, 2Н), 2,29-2,34 (м, 2Н), 2,20 (с, 3Н), 2,27 (с, 3Н), 1,81-1,82 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 1,19-1,25 (д, J=6,2 Гц, 3Н).

Промежуточное соединение 31. 2-[4-(3,6-Дигидро-2Н-пиран-4-ил)-3,5-диметилпиразол-1-ил]пропановая кислота

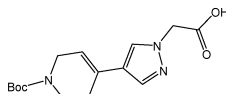


Этиловый эфир 2-[4-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-3,5-диметилпиразол-1-ил]пропановой кислоты (31,2 мг, 0,11 ммоль) растворяли в этаноле (5 мл), добавляли гидроксид лития (6,71 мг, 0,28 ммоль) в воде (0,20 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После выпаривания растворителя получали 2-[4-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-3,5-диметилпиразол-1-ил]пропано-

вую кислоту.

МС Способ 2: RT: 1,51 мин, ES<sup>+</sup> m/z 251,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 32. 2-[4-(1-трет-Бутоксикарбонил-3,6-дигидро-2Н-пиридин-4-ил)пиразол-1-ил]уксусная кислота

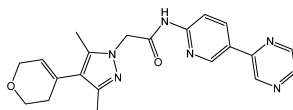


Следуя стадиям i-iv) в общей схеме 5, получали 2-[4-(1-трет-бutoксикарбонил-3,6-дигидро-2Н-пиридин-4-ил)пиразол-1-ил]уксусную кислоту, исходя из 4-иод-1Н-пиразола и сложного пинаколового эфира N-Бос-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-бороновой кислоты.

МС Способ 2: RT: 1,66 мин, ES<sup>+</sup> m/z 308,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ/м. д.: 7,63 (с, 1Н), 7,43 (с, 1Н), 5,84-5,95 (широкий синглет, 1Н), 5,04 (с, 2Н), 3,98-4,04 (м, 2Н), 3,55-3,63 (т, J=6,0 Гц, 2Н), 2,34-2,40 (м, 2Н), 1,43-1,54 (м, 9Н).

Пример 14. 2-[4-(3,6-Дигидро-2Н-пиран-4-ил)-3,5-диметилпиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид

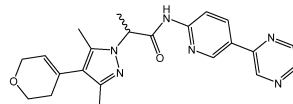


Перемешиваемый раствор 2-[4-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-3,5-диметилпиразол-1-ил]уксусной кислоты (108 мг, 0,46 ммоль), 5-пиразин-2-илпиридин-2-амин (103 мг, 0,60 ммоль), пропилфосфонового ангидрида (0,55 мл, 0,92 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,2 мл, 1,15 ммоль) в THF (5 мл) нагревали с обратным холодильником и перемешивали в течение 2 ч. THF удаляли в вакууме с получением желтой смолы, которое очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (12 г SiO<sub>2</sub>, 50-100% EtOAc в гептане) с получением 2-[4-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-3,5-диметил-пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамида ((45 мг, 0,12 ммоль, выход 25%) в виде бесцветного твердого вещества.

МС Способ 2: RT: 1,34 мин, ES<sup>+</sup> m/z 391,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ/м. д.: 11,05 (с, 1Н), 9,30-9,34 (д, J=1,4 Гц, 1Н), 9,12-9,14 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 8,72-8,74 (м, 1Н), 8,63-8,65 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 8,53-8,57 (дд, J=2,4, 8,7 Гц, 1Н), 8,16-8,20 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 5,57 (с, 1Н), 5,00 (с, 2Н), 4,17-4,21 (м, 2Н), 3,77-3,82 (т, J=5,6 Гц, 2Н), 2,24-2,39 (м, 2Н), 2,18 (с, 3Н), 2,09 (с, 3Н).

Пример 15. 2-[4-(3,6-Дигидро-2Н-пиран-4-ил)-3,5-диметил-пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)пропанамид

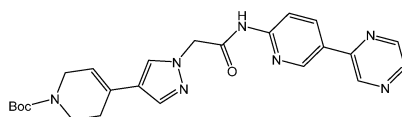


Перемешиваемый раствор 2-[4-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-3,5-диметилпиразол-1-ил]пропаноата лития (29 мг, 0,11 ммоль), 5-пиразин-2-илпиридин-2-амин (19 мг, 0,11 ммоль), пропилфосфонового ангидрида (0,13 мл, 0,22 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,05 мл, 0,28 ммоль) в THF (5 мл) нагревали с обратным холодильником и перемешивали в течение 24 ч. По истечении этого времени, анализ с помощью ЖХ-МС не показал превращение в желаемый продукт, поэтому были добавлены пропилфосфоновый ангидрид (0,26 мл, 0,44 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (0,1 мл, 0,56 ммоль) и 5-пиразин-2-илпиридин-2-амин (19 мг, 0,1100 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 24 ч. THF удаляли в вакууме с получением желтой смолы, которую очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (4 г SiO<sub>2</sub>, 50-100% EtOAc в гептане), а затем по способу обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, получая 2-[4-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-3,5-диметил-пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)пропанамид в виде белого твердого вещества (10,3 мг, 0,03 ммоль, 22%-ный выход).

МС Способ 1: RT: 3,28 мин, ES<sup>+</sup> m/z 405,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ/м. д.: 10,77 (с, 1Н), 9,29-9,32 (д, J=1,4 Гц, 1Н), 9,09-9,11 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 8,71-8,75 (м, 1Н), 8,62-8,65 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 8,53-8,57 (дд, J=2,4, 8,7 Гц, 1Н), 8,19-8,24 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 5,57 (с, 1Н), 5,16-5,23 (д, J=7 Гц, 1Н), 4,17-4,21 (м, 2Н), 3,76-3,8 (т, J=5,9 Гц, 2Н), 2,22-2,37 (м, 2Н), 2,21 (с, 3Н), 2,12 (с, 3Н), 1,63-1,67 (д, J=7 Гц, 3Н).

Пример 16. трет-Бутиловый эфир 4-[1-[2-оксо-2-[(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)амино]этил]пиразол-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты



Промежуточное соединение 32 подвергалось реакции связывания в соответствии со стадией v) из общей схемы 5 с образованием трет-бутилового эфира 4-[1-[2-оксо-2-[(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)амино]этил]пиразол-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты.

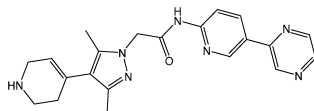
МС Способ 1: RT: 3,68 мин, ES<sup>+</sup> m/z 462,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ/м.д.: 11,06 (с, 1H), 9,31-9,32 (д, J=1,3 Гц, 1H), 9,11-9,14 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,71-8,74 (м, 1H), 8,63-8,65 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,52-8,57 (1H, дд, J=2,4 Гц, 8,8 Гц, 1H), 8,15-8,21 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 5,94-5,99 (широкий синглет, 1H), 5,11 (с, 2H), 3,92-3,98 (шс, 2H), 3,49-3,54 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,30-2,37 (м, 2H), 1,42 (с, 9H).

Пример 17. Аналогичным образом также были получены следующие примеры.

| Структура | НАЗВАНИЕ СТРУКТУРЫ                                                                                                                             | ЖХ-МС RT<br>(мин) | М/З<br>ММ |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------|
|           | 2-[4-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                            | 1,59 (способ 2)   | 431,2     |
|           | 2-[4-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-3-метилпиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                                     | 1,36 (способ 2)   | 377,2     |
|           | трет-бутиловый эфир 4-[3,5-диметил-1-[2-оксо-2-[(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)амино]этил]пиразол-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты | 3,87 (способ 1)   | 490,3     |

Пример 18. 2-[3,5-Диметил-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид



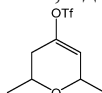
Трет-бутиловый эфир 4-[3,5-диметил-1-[2-оксо-2-[(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)амино]этил]пиразол-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты (37,2 мг, 0,08 ммоль) растворяли в DCM (5 мл) и добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (0,58 мл, 7,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и насыщенным соевым раствором.

Органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме, получая бледно-желтое твердое вещество, проанализированное как 2-[3,5-диметил-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид (6 мг, 0,01 ммоль, 20%-ный выход).

МС Способ 1: RT: 2,07 мин, ES<sup>+</sup> m/z 390,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ/м. д.: 11,05 (с, 1H), 9,31-9,34 (д, J=1,4 Гц, 1H), 9,10-9,14 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,72-8,75 (м, 1H), 8,63-8,65 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,52-8,56 (м, 1H), 8,15-8,21 (м, 1H), 5,52 (шс, 1H), 4,99 (с, 2H), 3,37-3,40 (м, 2H), 2,91-2,97 (м, 2H), 2,15-2,22 (м, 5H), 2,08 (с, 3H).

Промежуточное соединение 33. (2,6-Диметил-3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)трифторметансульфонат

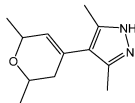


В круглодонную колбу, которая была высушена в вакууме в течение ночи, добавляли 2,6-диметилтетрагидропиран-4-он (830 мг, 6,48 ммоль) в THF (20 мл). Раствор охлаждали до -78°C, и добавляли по каплям 1,0 М раствор бис(триметилсилил)амида лития в THF (9,07 мл, 9,07 ммоль). Раствор перемешивали в течение 1 ч при -78°C перед добавлением N-фенил-бис-трифторметансульфонимида (2776 мг, 7,77 ммоль) в THF (5 мл). В ходе реакции образовалась кремообразная суспензия, которой затем давали нагреться до комнатной температуры в течение 4 ч, после чего сформировался раствор оранжевого цвета. Анализ с помощью ТСХ (5% EtOAc в гептане) показал отсутствие 2,6-диметилтетрагидропиранона и новое пятно. Реакцию разбавляли этилацетатом и гасили 1 М HCl. Фазы разделяли и органический слой затем промывали 1М NaOH. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и пропускали через колонку с силикагелем (0-15% EtOAc в гептане) с получением (2,6-диметил-3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)трифторметансульфоната (1,1 г, 4,13 ммоль, 64%-ный выход) в

виде прозрачной жидкости и смеси стереоизомеров.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ/м.д.: 5,69-5,71 (м, 1H), 4,31-4,39 (м, 1H), 3,73-3,82 (м, 1H), 2,19-2,38 (м, 2H), 1,31-1,33 (д, J=3,6 Гц, 3H), 1,29-1,31 (д, J=4,1 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 34. 4-(2,6-Диметил-3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол

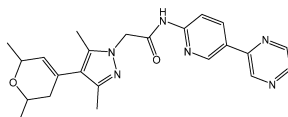


2,6-диметил-3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)трифторметансульфонат (1075 мг, 4,13 ммоль) и трет-бутиловый эфир 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-карбоновой кислоты (1464,15 мг, 4,54 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (9 мл) перед добавлением трехосновного фосфата калия (1315 мг, 6,2 ммоль) в воде (2 мл) и дегазацией посредством барботирования N<sub>2</sub> через смесь в течение 10 мин. Добавляли трициклогексилфосфин (58 мг, 0,21 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (95 мг, 0,10 ммоль), дегазацию продолжали дополнительно в течение 2 мин перед нагреванием термически при 100°C (внешний датчик) в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали и затем удаляли диоксан в вакууме. Затем смесь распределяли между водой и EtOAc. Органический слой промывали несколько раз водой, а затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток затем наносили на уравновешенный метанолом SCX картридж. Колонку элюировали метанолом (3CV) и 1M раствором аммиака в метаноле (3CV). Промывку аммиачным раствором концентрировали с получением 4-(2,6-диметил-3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-3,5-диметил-1H-пиразола (854 мг, 4,14 ммоль, выход 100%) в виде смеси стереоизомеров.

МС Способ 2: RT: 1,66 мин, ES<sup>+</sup> m/z 391,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ/м.д.: 5,46-5,48 (м, 1H), 4,35-4,43 (м, 1H), 3,76-3,85 (м, 1H), 2,25 (с, 6H), 2,05-2,22 (м, 2H), 1,28-1,32 (м, 6H).

Пример 19. 2-[4-(2,6-Диметилтетрагидропиран-4-ил)-3,5-диметилпиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид

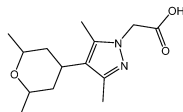


Используя стадии от 3 до 5 общей схемы 5, получали 2-[4-(2,6-диметилтетрагидропиран-4-ил)-3,5-диметилпиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид.

МС Способ 1: RT: 3,41 мин, ES<sup>+</sup> m/z 419,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ/м. д.: 9,00-9,02 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,91-8,93 (м, 1H), 8,79-8,82 (широкий синглет, 1H), 8,63-8,65 (м, 1H), 8,53-8,56 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,34-8,37 (м, 2H), 5,48-5,51 (м, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,35-4,43 (м, 1H), 3,77-3,85 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,16-2,23 (м, 1H), 2,04-2,11 (м, 1H), 1,31-1,34 (д, J=2,8 Гц, 3H), 1,28-1,31 (д, J=2,3 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 35. 2-[4-(2,6-Диметилтетрагидропиран-4-ил)-3,5-диметилпиразол-1-ил]уксусная кислота



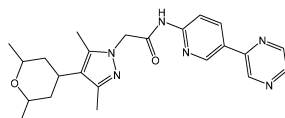
В круглодонную колбу добавляли этиловый эфир 2-[4-(2,6-диметил-3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-3,5-диметил-пиразол-1-ил]уксусной кислоты (340 мг, 1,16 ммоль) и метанол (2 мл). Раствор продували и вакуумировали азотом несколько раз перед добавлением палладия, 10 мас.% на углероде, влажный (618 мг, 0,58 ммоль), после чего систему снова продували и вакуумировали несколько раз. Реакционный соуд затем заполняли водородом и интенсивно перемешивали в течение ночи.

Реакционную смесь продували азотом и фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Метанол концентрировали с получением восстановленного продукта, к которому добавляли воду (0,58 мл), этанол (3 мл) и моногидрат гидроксида лития (44 мг, 1,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Этанол удаляли концентрированием в вакууме, а водный слой подкисляли до pH 3 с помощью 1M HCl. Водный слой затем экстрагировали 3 раза EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали с получением 2-[4-(2,6-диметилтетрагидропиран-4-ил)-3,5-диметил-пиразол-1-ил]уксусной кислоты (168 мг, 0,63 ммоль, 60% выход) в виде белого твердого вещества.

МС Способ 2: RT: 1,26 мин, ES<sup>+</sup> m/z 267,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ/м.д.: 4,80 (с, 2H), 4,00-4,60 (широкий синглет, 1H), 3,50-3,53 (м, 2H), 2,59-2,62 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,39-1,60 (м, 4H), 1,23-1,26 (м, 6H).

Пример 20. 2-[4-(2,6-Диметилтетрагидропиран-4-ил)-3,5-диметил-пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид



Перемешиваемый раствор 2-[4-(2,6-диметилтетрагидропиран-4-ил)-3,5-диметилпиразол-1-ил]уксусной кислоты (50 мг, 0,19 ммоль), 5-пиразин-2-илпиридин-2-амин (39 мг, 0,23 ммоль), пропилфосфонового ангидрида (0,22 мл, 0,38 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,08 мл, 0,47 ммоль) в THF (2 мл) нагревали с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи при 80°C. THF удаляли в вакууме с получением желтой смолы, которую очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем с использованием 0-100% EtOAc в гептане, затем 0-10% MeOH в EtOAc. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали. Остаток снова очищали с помощью хроматографии на колонке (0-3% MeOH в EtOAc) и далее очищали с помощью препаративной ЖХ-МС. Чистые фракции концентрировали с получением 2-[4-(2,6-диметилтетрагидропиран-4-ил)-3,5-диметилпиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамида (16 мг, 0,04 ммоль, 20%-ный выход) в виде белого твердого вещества.

МС Способ 1: RT: 3,35 мин, ES<sup>+</sup> m/z 421,3 [M+H]<sup>+</sup>.

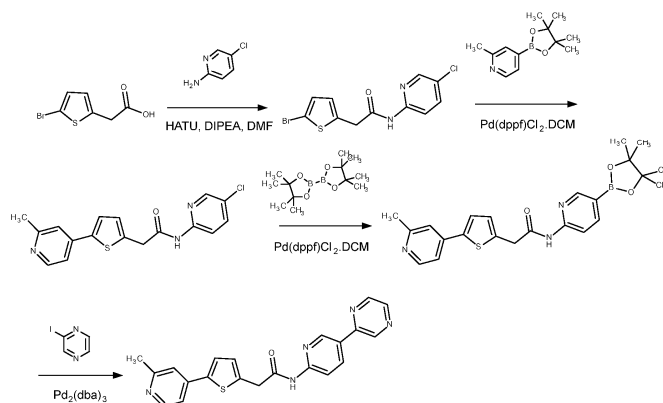
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ/м. д.: 9,01-9,03 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,93-8,95 (м, 1H), 8,74-8,78 (широкий синглет, 1H), 8,65-8,72 (м, 1H), 8,55-8,57 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,36-8,39 (м, 2H), 4,84 (с, 2H), 3,54-3,64 (м, 2H), 2,71-2,80 (дт, J=2,1, 6,0 Гц, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,48-1,68 (м, 4H), 1,25-1,29 (д, J=6,2 Гц, 6H).

Пример 21. Следующие дигидропираны получали аналогично описанному в примере 19, тетрагидропираны получали аналогично описанному в примере 20.

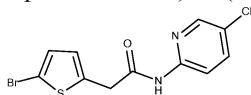
| Структура | НАЗВАНИЕ СТРУКТУРЫ                                                                                         | ЖХ-МС<br>RT (мин)  | м/з<br>ММ |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------|
|           | 2-[4-(2,6-диметил-3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-3,5-диметилпиразол-1-ил]-N-(5-пиридин-5-ил-2-пиридил)ацетамид | 3,22<br>(способ 1) | 419,4     |
|           | 2-[4-(2,6-диметил-3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-3,5-диметилпиразол-1-ил]-N-(5-пиридин-2-ил-2-пиридил)ацетамид | 3,53<br>(способ 1) | 419,3     |
|           | 2-[4-(2,6-диметилтетрагидропиран-4-ил)-3,5-диметилпиразол-1-ил]-N-(5-пиридин-5-ил-2-пиридил)ацетамид       | 3,15<br>(Способ 1) | 421,5     |
|           | 2-[4-(2,6-диметилтетрагидропиран-4-ил)-3,5-диметилпиразол-1-ил]-N-(5-пиридин-2-ил-2-пиридил)ацетамид       | 3,46<br>(способ 1) | 421,3     |

Общая схема 6

Дополнительные соединения по данному изобретению могут быть получены в соответствии со следующей схемой:



## Промежуточное соединение 36. 2-(5-Бром-2-тиенил)-N-(5-хлор-2-пиридил)ацетамид

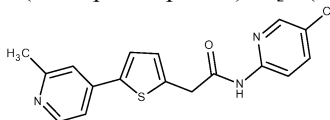


В колбу загружали 2-(5-бром-2-тиенил)уксусную кислоту (300 мг, 1,36 ммоль) и 5-хлор-2-пиридинамин (174 мг, 1,36 ммоль), который растворили в DMFA (5 мл), и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,47 мл, 2,71 ммоль). Раствор перемешивали и добавляли HATU (567 мг, 1,49 ммоль). Полученный раствор оставляли перемешиваться в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и распределяли между EtOAc. Разделение проходило с затруднениями, поэтому со вспомогательной целью добавляли некоторое количество насыщенного солевого раствора. Затем фазы разделяли и органический слой промывали смесью 1:1 насыщенного солевого раствора и воды ( $\times 2$ ). Водные смывы затем объединяли и экстрагировали один раз этилацетатом. Органические слои затем объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха, получая масло коричневого цвета. Проводили очистку с помощью колоночной флэш-хроматографии (25 г SiO<sub>2</sub>, элюируя смесью 0-50% EtOAc в гептане). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали досуха, получая 2-(5-бром-2-тиенил)-N-(5-хлор-2-пиридил)ацетамид (104 мг, 0,31 ммоль, выход 23,11%) в виде коричневого кристаллического твердого вещества.

МС Способ 2: RT: 1,83 мин, ES<sup>+</sup> m/z 332,8 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /м.д.: 8,10-8,15 (м, 2H), 7,82-7,91 (широкий синглет, 1H), 7,58-7,63 (дд, J=9,0, 2,9 Гц, 1H), 6,90-6,92 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,71-6,73 (дт, J=3,8, 0,9 Гц, 1H), 3,81 (с, 2H).

## Промежуточное соединение 37. N-(5-хлор-2-пиридил)-2-[5-(2-метил-4-пиридил)-2-тиенил]ацетамид

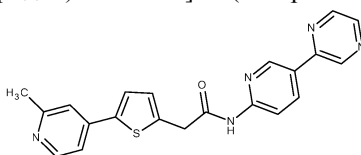


В колбу загружали 2-(5-бром-2-тиенил)-N-(5-хлор-2-пиридил)ацетамид (100 мг, 0,30 ммоль), 1,4-диоксан (2 мл) и воду (1 мл). Полученный раствор затем дегазировали в вакууме, и систему снова заполняли азотом. Данную процедуру повторяли дважды перед добавлением комплекса хлорида [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном (24 мг, 0,03 ммоль). Затем систему снова продували с азотом, и реакционную смесь термически нагревали до 85°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и твердый продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (12 г SiO<sub>2</sub>, элюируя смесью 20-100% EtOAc в гептане). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали досуха, получая N-(5-хлор-2-пиридил)-2-[5-(2-метил-4-пиридил)-2-тиенил]ацетамид (75 мг, 0,22 ммоль, выход 72,33%) в виде твердого вещества желтого цвета.

МС Способ 2: RT: 1,27 мин, ES<sup>+</sup> m/z 344,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /м.д.: 8,39-8,43 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,12-8,16 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,11-8,13 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,91-7,95 (широкий синглет, 1H), 7,59-7,62 (дд, J=9,0 Гц, 2,6 Гц, 1H), 7,32-7,34 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,23-7,25 (м, 1H), 7,17-7,21 (м, 1H), 6,96-6,98 (1H, д, J=3,7 Гц, 1H), 3,91 (с, 2H), 2,53 (с, 3H).

## Пример 22. 2-[5-(2-Метил-4-пиридил)-2-тиенил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид



В колбу загружали N-(5-хлор-2-пиридил)-2-[5-(2-метил-4-пиридил)-2-тиенил]ацетамид (70 мг, 0,20 ммоль), бис(пинаколато)диборон (56 мг, 0,22 ммоль), затем добавляли к раствору трис(дибензильденацетон)дипалладий (0) (9 мг, 0,01 ммоль), систему снова продували азотом и реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через тонкий слой целита, элюируя смесью EtOAc. Затем фильтрат концентрировали досуха, получая неочищенный 2-[5-(2-метил-4-пиридил)-2-тиенил]-N-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]ацетамид (130 мг, 0,2986 ммоль, выход 146%) в виде красного/оранжевого масла, которое сразу же использовали в конечной реакции Сузуки без дополнительной очистки.

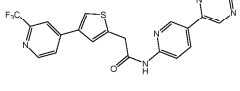
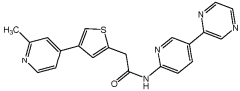
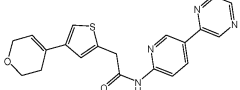
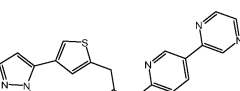
Иодпиразин (85 мг, 0,41 ммоль) и карбонат натрия (87 мг, 0,83 ммоль) помещали в толуол (1,6 мл), этанол (0,40 мл) и воду (0,40 мл). Полученный раствор дегазировали путем вакуумирования и систему повторно заполняли азотом (3 раза). Затем к раствору добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (31,85 мг, 0,03 ммоль), систему вакуумировали и вновь заполняли азотом, и раствор нагревали до 85°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (12 г SiO<sub>2</sub>, элюируя смесью 50-100% EtOAc с 2% триэтиламина в гептане). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали досуха, получая светло-оранжевого твердого вещества. Соединение дополнительно очищали препаративной ЖХ-МС с получением 2-[5-(2-метил-4-пиридил)-2-тиенил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамида (7 мг, 0,018 ммоль, 6,5%-ный выход) в виде не совсем

белого твердого вещества.

МС Способ 2: RT: 1,13 мин, ES<sup>+</sup> m/z 388,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ/м. д.: 11,09 (с, 1H), 9,31,9,33 (д, J=1,3 Гц, 1H), 9,11-9,13 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,72-8,74 (м, 1H), 8,63-8,65 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,52-8,56 (дд, J=8,7 Гц, 2,4 Гц, 1H), 8,40-8,43 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,22-8,26 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,63-7,65 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,39-7,42 (м, 1H), 7,08-7,10 (д, J=3,5 Гц, 1H), 4,10 (с, 2H), 2,51 (с, 3H).

Пример 23. Следующие соединения получали аналогичным способом с использованием соответствующим образом замещенных тиофенов, арил/винилборонатов и арилгалогенидов.

| Структура                                                                          | НАЗВАНИЕ<br>СТРУКТУРЫ                                                            | ЖХ-МС<br>RT (мин)  | м/з<br>ММ |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------|
|   | N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)-2-[4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]-2-тиенил]ацетамид | 3,78<br>(способ 1) | 442,0     |
|   | 2-[4-(2-метил-4-пиридил)-2-тиенил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид          | 2,39<br>(способ 1) | 388,1     |
|   | 2-[4-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-2-тиенил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид  | 3,35<br>(способ 1) | 379,1     |
|  | 2-[4-(2-метилпиразол-3-ил)-2-тиенил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид        | 3,10<br>(Способ 1) | 377,1     |

#### Двойной клеточный β-катениновый репортерный анализ

Мышьиные L-клетки, трансфицированные с целью конститутивного получения биологически активного мышинового Wnt-3а, называемые клетки L-Wnt, были приобретены из Американской коллекции типовых культур, ATCC, Manassas, VA (ATCC). Данные клетки культивировали в среде DMEM, дополненной 10% FCS (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA), 1% генетина и 1% пирувата натрия (Sigma) при 37°C с 5% CO<sub>2</sub>. Клетки высевали в 96-луночные планшеты и обрабатывали серийными разведениями соединения, разбавленными до 0,1% концентрации ДМСО. Через 24 ч клеточные супернатанты переносили в 96-луночный планшет с предварительно посеянными клетками Leading Light® Wnt Reporter Cells, стабильно трансфицированными геном люциферазы под контролем элементов реагирования сигнального пути Wnt. Еще через 24 ч клетки обрабатывали системой анализа люциферазы One-glo luciferase assay (Promega, Madison, WI), и считывали люминесцентный сигнал с помощью считывающего устройства EnVision. IC<sub>50</sub> соединения определяли как концентрацию, которая уменьшает индуцированный сигнал люциферазы до 50% от контроля ДМСО.

Результаты анализа для определенных соединений по настоящему изобретению приведены ниже. В таблице приведены значения IC<sub>50</sub> для соединения, классифицированные как "+", "++" и "+++". Категория "+" относится к соединениям с IC<sub>50</sub> > 100 мкМ. Категория "++" относится к соединениям с IC<sub>50</sub> от 5 до 100 мкМ. Категория "+++" относится к соединениям с IC<sub>50</sub> < 5 мкМ.

| ID No. | Соединение                                                                                                                       | IC50 (нМ) |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1      | 2-[4-(2-метил-4-пиридил)имидазол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                                      | ++        |
| 2      | 2-[5-(2-метил-4-пиридил)-2-тиенил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                                          | +++       |
| 3      | 2-[4-(2-метил-4-пиридил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                                       | ++        |
| 4      | N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)-2-[4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]ацетамид                                             | +++       |
| 5      | N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)-2-[4-(4-пиридил)имидазол-1-ил]ацетамид                                                              | ++        |
| 6      | трет-бутиловый эфир 4-[6-[[2-[4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]ацетил]амино]-3-пиридил]пиперазин-1-карбоновой кислоты | +++       |
| 7      | N-(5-пиримидин-5-ил-2-пиридил)-2-[4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]ацетамид                                           | +++       |
| 8      | трет-бутиловый эфир 4-[6-[[2-[4-(2-метил-4-пиридил)пиразол-1-ил]ацетил]амино]-3-пиридил]пиперазин-1-карбоновой кислоты           | ++        |
| 9      | трет-бутиловый эфир 4-[6-[[2-[4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]ацетил]амино]-3-пиридил]пиперазин-1-карбоновой кислоты  |           |
| 10     | N-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]-2-[4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]ацетамид                                  | ++        |
| 11     | N-(6-пиримидин-5-ил-3-пиридил)-2-[4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]ацетамид                                           | +         |
| 12     | N-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]-2-[4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]ацетамид                                 | ++        |
| 13     | N-(6-пиразин-2-ил-3-пиридил)-2-[4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]ацетамид                                             | ++        |
| 14     | N-(5-пиримидин-2-ил-2-пиридил)-2-[4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]ацетамид                                           | +++       |
| 15     | N-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]-2-[4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]ацетамид                                  | +         |
| 16     | N-(5-пиримидин-4-ил-2-пиридил)-2-[4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]ацетамид                                           | ++        |
| 17     | N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)-2-[4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]ацетамид                                              | +++       |
| 18     | N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)-2-[4-[6-(трифторметил)-3-пиридил]пиразол-1-ил]ацетамид                                              | +         |
| 19     | 2-[3,5-диметил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                  | +++       |
| 20     | 2-[4-(2-циано-4-пиридил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                                       | +         |
| 21     | 2-[4-[2-(дифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                               | +++       |
| 22     | 2-[4-(2-метокси-4-пиридил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                                     | ++        |
| 23     | N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)-2-[4-[2-                                                                                            | +++       |

|    |                                                                                                                                             |     |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | (трифторметил)-4-пиридил]-2-тиенил]ацетамид                                                                                                 |     |
| 24 | 2-[4-(2-метил-4-пиридил)-2-тиенил]-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                                                      | +++ |
| 25 | 2-[4-(4-метилтиазол-5-ил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                                                  | ++  |
| 26 | 2-[4-(2-метилпиразол-3-ил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                                                 | ++  |
| 27 | 2-(4-изотиазол-4-илпиразол-1-ил)-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                                                        | ++  |
| 28 | 2-[4-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-2-тиенил]-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                                              | ++  |
| 29 | 2-[4-(2-метилтиазол-5-ил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                                                  | +   |
| 30 | N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)-2-(4-пиримидин-4-илпиразол-1-ил)ацетамид                                                                        | +   |
| 31 | 2-[4-(2-метилпиразол-3-ил)-2-тиенил]-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                                                    | ++  |
| 32 | 2-[4-(2-метилпиразол-3-ил)имидазол-1-ил]-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                                                | +   |
| 33 | N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)-2-[4-(1Н-пиразол-4-ил)пиразол-1-ил]ацетамид                                                                     | +   |
| 34 | N-(5-пиримидин-5-ил-2-пиридил)-2-[4-(2-(трифторметил)-4-пиридил)пиразол-1-ил]ацетамид                                                       | +++ |
| 35 | 2-[3,5-диметил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]-N-(5-пиримидин-5-ил-2-пиридил)ацетамид                                           | +++ |
| 36 | 2-[4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                                           | ++  |
| 37 | N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)-2-[4-[2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]ацетамид                                                      | +++ |
|    | ил]ацетамид                                                                                                                                 |     |
| 38 | 2-[4-(2-метилпиримидин-4-ил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                                               | ++  |
| 39 | 2-[4-(6-метилпиримидин-4-ил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                                               | +   |
| 40 | 2-(3,5-диметил-4-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-1-ил)-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                                     | +++ |
| 41 | N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)-2-[4-[6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]ацетамид                                                      | ++  |
| 42 | N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)-2-[4-(1,2,3,6-тетрагидропирин-4-ил)имидазол-1-ил]ацетамид                                                       | +   |
| 43 | 2-[4-(2-изопропилругазол-3-ил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                                             | +   |
| 44 | 2-[3,5-диметил-4-(2-метил-4-пиридил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                                       | +++ |
| 45 | 2-[4-(2-циклопентилругазол-3-ил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                                           | +   |
| 46 | трет-бутиловый эфир 4-[3,5-диметил-1-[2-оксо-2-[(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)амино]этил]пиразол-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-пирин-1-карбоновой кислоты | ++  |
| 47 | 2-[4-(2-циклопентилругазол-3-ил)-3,5-диметил-пиразол-1-ил]-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                              | +   |
| 48 | 2-[4-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-3,5-диметил-пиразол-1-ил]-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                              | +++ |
| 49 | N-[5-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-2-пиридил]-2-[3,5-диметил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]ацетамид                              | ++  |

|    |                                                                                                          |     |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 50 | 2-[3,5-диметил-4-(2-метилпиразол-3-ил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                 | ++  |
| 51 | 2-[3,5-диметил-4-(6-метилпиридазин-4-ил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид               | ++  |
| 52 | 2-[3,5-диметил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]-N-[5-(3-пиридил)-2-пиридил]ацетамид           | +++ |
| 53 | 2-[3,5-диметил-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид      | +   |
| 54 | N-[5-(4-цианофенил)-2-пиридил]-2-[3,5-диметил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]ацетамид        | +++ |
| 55 | 2-[3,5-диметил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]-N-[5-(2-метилпиразол-3-ил)-2-пиридил]ацетамид | +++ |
| 56 | 2-[3-метил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид              | +++ |
| 57 | 2-[4-(6-хлорпиримидин-4-ил)-3,5-диметил-пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид               | ++  |
| 58 | 2-[4-(1-циклопропилругазол-4-ил)-3,5-диметил-пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид          | ++  |
| 59 | N-[5-(2-цианофенил)-2-пиридил]-2-[3,5-диметил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]ацетамид        | +++ |
| 60 | 2-[3,5-диметил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]-N-[5-(4-пиридил)-2-пиридил]ацетамид           | ++  |
| 61 | 2-[4-(2-фтор-4-пиридил)-3,5-диметил-пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                   | +++ |
| 62 | 2-[4-(1-изопропилругазол-4-ил)-3,5-диметил-пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид            | ++  |

|           |                                                                                                                              |     |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 63        | 2-[3,5-диметил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]-N-[5-(1,1-диоксо-3,6-дигидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-пиридил]ацетамид | ++  |
| 64        | 2-[4-(6-метокси-3-пиридил)-3,5-диметил-пиразол-1-ил]-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                     | ++  |
| 65        | 2-[3,5-диметил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]-N-(5-пиримидин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                            | +++ |
| 66        | N-[5-(6-циано-3-пиридил)-2-пиридил]-2-[3,5-диметил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]ацетамид                       | +++ |
| 67        | 2-[4-метил-3-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                   | +++ |
| 68        | 2-[2-метил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                  | +++ |
| 69        | 2-[3,5-диметил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]-N-(5-тетрагидропиран-4-ил-2-пиридил)ацетамид                      | ++  |
| 70        | 2-[3,5-диметил-4-[1-метил-3-(трифторметил)пиразол-4-ил]пиразол-1-ил]-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                     | ++  |
| 71<br>год | N-[5-(2-циано-4-пиридил)-2-пиридил]-2-[3,5-диметил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]ацетамид                       | +++ |
| 72        | 2-[2,5-диметил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                              | +++ |
| 73        | 2-[3,5-диметил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]-N-(3-фтор-5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                        | ++  |
| 74        | 2-[5-метил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                  | +++ |
| 75        | 2-[4-метил-3-(2-метил-4-пиридил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                            | +++ |
| 76        | 2-[3,5-диметил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]-N-(3-метил-5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                       | +   |
| 77        | 2-[3,5-диметил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]-N-(3-метокси-5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                     | ++  |
| 78        | 2-[4-(6-(диметиламино)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-3,5-диметил-пиразол-1-ил]-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид         | +++ |
| 79        | 2-[4-(2-амино-4-пиридил)-3,5-диметил-пиразол-1-ил]-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                       | ++  |
| 80        | N-(3-циано-5-пиазин-2-ил-2-пиридил)-2-[3,5-диметил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]ацетамид                       | ++  |
| 81        | 2-[4-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-3,5-диметил-пиразол-1-ил]-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)пропанамид                             | +++ |
| 82        | 2-[4-(2,6-диметил-3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-3,5-диметил-пиразол-1-ил]-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                   | +++ |
| 83        | 1-[4-(3,6-дигидро-2H-пиран-5-ил)-3,5-диметил-пиразол-1-ил]-2-метил-2-[(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)амино]пропан-1-он             | ++  |
| 84        | 2-[4-(2,6-диметил-3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-3,5-диметил-пиразол-1-ил]-N-(5-пиримидин-5-ил-2-пиридил)ацетамид                | +++ |
| 85        | 2-[4-(2,6-диметил-3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-3,5-диметил-пиразол-1-ил]-N-(5-пиримидин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                | ++  |

|     |                                                                                                            |     |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|     | пиридил)ацетамид                                                                                           |     |
| 86  | 2-[2,5-диметил-4-(2-метил-4-пиридил)имидазол-1-ил]-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                     | +++ |
| 87  | 2-[5-метил-4-(2-метил-4-пиридил)имидазол-1-ил]-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                         | +++ |
| 88  | 2-[4-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-3-(трифторметил)пиазол-1-ил]-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид          | +++ |
| 89  | 2-[4-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-3-метил-пиазол-1-ил]-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                  | ++  |
| 90  | 2-[3-метил-4-(2-метил-4-пиридил)пиазол-1-ил]-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                           | +++ |
| 91  | 2-[3-метил-4-(2-метил-4-пиридил)пиазол-1-ил]-N-(5-пиримидин-5-ил-2-пиридил)ацетамид                        | +++ |
| 92  | 2-[4-(2,6-диметилтетрагидропиран-4-ил)-3,5-диметил-пиазол-1-ил]-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид        | ++  |
| 93  | 2-[3-метил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиазол-1-ил]-N-(5-пиримидин-5-ил-2-пиридил)ацетамид               | +++ |
| 94  | N-[5-[2-(диметиламино)-4-пиридил]-2-пиридил]-2-[3-метил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиазол-1-ил]ацетамид | ++  |
| 95  | N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)-2-[3-(трифторметил)-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиазол-1-ил]ацетамид         | +++ |
| 96  | 2-[4-(2,6-диметилтетрагидропиран-4-ил)-3,5-диметил-пиазол-1-ил]-N-(5-пиримидин-5-ил-2-пиридил)ацетамид     | ++  |
| 97  | 2-[4-(2,6-диметилтетрагидропиран-4-ил)-3,5-диметил-пиазол-1-ил]-N-(5-пиримидин-2-ил-2-пиридил)ацетамид     | ++  |
| 98  | N-[5-(6-метокси-3-пиридил)-2-пиридил]-2-[3-метил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиазол-1-ил]ацетамид        | ++  |
| 99  | N-[5-[6-(диметиламино)-3-пиридил]-2-пиридил]-2-[3-метил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиазол-1-ил]ацетамид | +++ |
| 100 | 2-[4-[2-(диметиламино)-4-пиридил]-3,5-диметил-пиазол-1-ил]-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид             | ++  |
| 101 | 2-[4-[6-(диметиламино)-3-пиридил]-3,5-диметил-пиазол-1-ил]-N-(5-пиазин-2-ил-2-пиридил)ацетамид             | ++  |
| 102 | 2-[4-[6-(диметиламино)-3-пиридил]-3,5-диметил-пиазол-1-ил]-N-(5-пиримидин-5-ил-2-пиридил)ацетамид          | ++  |
| 103 | N-[5-(6-ацетида-3-пиридил)-2-пиридил]-2-[3-метил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиазол-1-ил]ацетамид        | +++ |
| 104 | 2-[5-метил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]-N-(5-пиримидин-5-ил-2-пиридил)ацетамид             | +++ |
| 105 | 2-[5-метил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]-N-(5-пиримидин-2-ил-2-пиридил)ацетамид             | +++ |
| 106 | N-[5-(6-циано-3-пиридил)-2-пиридил]-2-[5-метил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]ацетамид        | +++ |
| 107 | N-[5-(4-цианофенил)-2-пиридил]-2-[5-метил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]ацетамид             | +++ |
| 108 | 2-[5-метил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]-N-[5-(3-пиридил)-2-пиридил]ацетамид                | +++ |
| 109 | N-[5-(2-циано-4-пиридил)-2-пиридил]-2-[5-метил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]ацетамид        | ++  |

| 110    | 2-[4-(2-фтор-4-пиридил)-5-метил-имидазол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                              | +++       |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 111    | 2-[5-метил-4-(2-метилпиразол-3-ил)имидазол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                            | ++        |
| ID No. | Соединение                                                                                                                       | IC50 (нМ) |
| 1      | 2-[4-(2-метил-4-пиридил)имидазол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                                      | 18,22     |
| 2      | 2-[5-(2-метил-4-пиридил)-2-тиенил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                                          | 0,14      |
| 3      | 2-[4-(2-метил-4-пиридил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                                       | 12,18     |
| 4      | N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)-2-[4-(2-(трифторметил)-4-пиридил)имидазол-1-ил]ацетамид                                             | 0,90      |
| 5      | N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)-2-[4-(4-пиридил)имидазол-1-ил]ацетамид                                                              | 47,04     |
| 6      | трет-бутиловый эфир 4-[6-[[2-[4-(2-(трифторметил)-4-пиридил)имидазол-1-ил]ацетил]амино]-3-пиридил]пиперазин-1-карбоновой кислоты | 0,91      |
| 19     | 2-[3,5-диметил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                  | 0,10      |
| 23     | N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)-2-[4-(2-(трифторметил)-4-пиридил)-2-тиенил]ацетамид                                                 | 0,34      |
| 35     | 2-[3,5-диметил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]-N-(5-пиримидин-5-ил-2-пиридил)ацетамид                                | 0,34      |
| 54     | N-[5-(4-цианофенил)-2-пиридил]-2-[3,5-диметил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]ацетамид                                | 0,14      |
| 74     | 2-[5-метил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                     | 0,05      |
|        | 1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                                                                       |           |
| 75     | 2-[4-метил-3-(2-метил-4-пиридил)пиразол-1-ил]-N-(5-пиразин-2-ил-2-пиридил)ацетамид                                               | 0,61      |
| 93     | 2-[3-метил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразол-1-ил]-N-(5-пиримидин-5-ил-2-пиридил)ацетамид                                    | 0,66      |
| 107    | N-[5-(4-цианофенил)-2-пиридил]-2-[5-метил-4-[2-(трифторметил)-4-пиридил]имидазол-1-ил]ацетамид                                   | 0,05      |

### Иммунопреципитация для оценки специфичности

L-Wnt клетки можно оценить обработкой с алканилпальмитатом и несколькими концентрациями соединения. Через 24 ч клеточные лизаты можно было промыть в PBS (SOURCE) и собрать в ледяном буфере для лизиса (LYSIS BUFFER). Шарики Dynabeads (SOURCE) можно было инкубировать с анти-Wnt-3a-антителами (Abcam) в течение 20 мин и инкубировать с лизатами в течение ч. Шарики можно было изолировать с помощью магнита, и несвязанная фракция сохранялась. Реакцию клик-химии можно было выполнить на образцах с помощью набора Click-iT® protein buffer kit (Life technologies), следуя предоставленному протоколу, чтобы соединить биотин с алканилпальмитатом. Элюаты можно было отделить от образцов с помощью магнита и полученные образцы кипятить в течение 20 мин для диссоциации конъюгатов. Шарики можно было удалить, и элюаты и несвязанные фракции подвергнуть электрофорезу в полиакриламидном геле, перенести из геля на мембрану и окрасить на биотин с помощью стрептавидин-пероксидазы хрена и на общий Wnt специфическими антителами.

### Анализ на жизнеспособность клеток

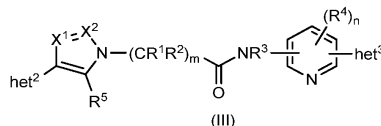
Клетки в среде роста (DMEM, 10% FCS) можно было обрабатывать серийным разбавлением соединения, разведенного до 0,1% ДМСО, в течение 72 ч. Жизнеспособные количества клеток измеряли по способности восстанавливать резазурин до резорурфина, что детектировали флуоресцентной эмиссией при 590 нм.

### Анализ на образование агрегатов клеток

Клетки Саран-2 можно было высевать на 6-луночные планшеты в стандартных средах роста и обрабатывать серийными разведениями соединения. Клеточную среду меняли каждые четыре дня с добавлением свежего соединения. Через десять дней роста клетки можно было фиксировать метанолом и обрабатывать кристалливиолетом для визуализации. Площадь, покрытую клеточными колониями, детектировали с помощью Operetta и анализировали с использованием программного обеспечения Columbus.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

#### 1. Соединение формулы (III)



где  $X^1$  и  $X^2$  выбраны из  $CR^6$  и N при условии, что по меньшей мере один из  $X^1$  и  $X^2$  представляет собой N;

$het^2$  представляет собой 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S, которое может быть незамещенным или замещенным, и при замещении данное кольцо замещено 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными в каждом случае из галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $OR^{A1}$ ,  $-NR^{A1}R^{B1}$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^{A1}C(O)R^{B1}$ ,  $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$ ,  $-NR^{A1}SO_2R^{B1}$ ,  $-SO_2NR^{A1}R^{B1}$ ,  $-SO_2R^{A1}$ ,  $-C(O)R^{A1}$ ,  $-C(O)OR^{A1}$  и  $C_{3-6}$ циклоалкила;

$het^3$  представляет собой 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S, или фенильное кольцо, которое может быть незамещенным или замещенным, и при замещении данное кольцо замещено 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными в каждом случае из галогена,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $-OR^{A1}$ ,  $-NR^{A1}R^{B1}$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^{A1}C(O)R^{B1}$ ,  $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$ ,  $-NR^{A1}SO_2R^{B1}$ ,  $-SO_2NR^{A1}R^{B1}$ ,  $-SO_2R^{A1}$ ,  $-C(O)R^{A1}$ ,  $-C(O)OR^{A1}$  и  $C_{3-6}$ циклоалкила;

$R^1$  и  $R^2$  независимо выбраны в каждом случае из H, галогена,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $-OR^{A3}$ ,  $-NR^{A3}R^{B3}$  и  $C_{3-6}$ циклоалкила;

$R^3$  выбран из H,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила и  $C_{3-6}$ циклоалкила;

$R^4$  независимо выбран в каждом случае из галогена,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $-CN$ ,  $-OR^{A4}$ ,  $-NR^{A4}R^{B4}$ ,  $-SO_2R^{A4}$ ,  $C_{3-6}$ циклоалкила и  $C_{3-6}$ галогенциклоалкила;

$R^5$  и  $R^6$  в каждом случае независимо выбраны из H, галогена,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $-OR^{A2}$ ,  $-NR^{A2}R^{B2}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_2R^{A2}$  и  $C_{3-6}$ циклоалкила;

$m$  выбран из 1, 2 или 3;

$n$  выбран из 0, 1 или 2; а также

$R^{A1}$ ,  $R^{B1}$ ,  $R^{A2}$ ,  $R^{B2}$ ,  $R^{A3}$ ,  $R^{B3}$ ,  $R^{A4}$  и  $R^{B4}$  в каждом случае независимо выбраны из H,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила.

2. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором  $het^2$  представляет собой 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое может быть незамещенным или замещенным, и при замещении данное кольцо замещено 1, 2 или 3 группами, выбранными из галогена,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $OR^{A1}$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^{A1}C(O)R^{B1}$ ,  $-NR^{A1}SO_2R^{B1}$ ,  $-SO_2NR^{A1}R^{B1}$ ,  $-SO_2R^{A1}$ ,  $-C(O)R^{A1}$ ,  $-C(O)OR^{A1}$  и  $C_{3-6}$ циклоалкила.

3. Соединение по любому из пп.1-2, в котором  $het^2$  представляет кольцо, выбранное из незамещенного или замещенного пиразола, имидазола, пиридина, пиразина, пиримидина, пиридазина, пирана, тетрагидропирана, дигидропирана, пиперидина, пиперазина, морфолина, тиоморфолина, оксазина, диоксина, тиасина, оксатиана и дитиана.

4. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором  $het^3$  представляет ароматическое, насыщенное или ненасыщенное 6-членное гетероциклическое кольцо, которое является незамещенным или замещенным и содержит по меньшей мере один атом азота.

5. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором  $het^3$  представляет кольцо, выбранное из незамещенного или замещенного: пиримидина, пиразина, пиридазина, пиперазина, диоксина, диоксана, морфолина и тиоморфолина.

6. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором  $R^1$  и  $R^2$  могут быть независимо друг от друга выбраны в каждом случае из H, хлора, фтора, метила, этила, трифторметила, трифторэтила,  $-OCF_3$ ,  $-OH$ ,  $-OMe$ ,  $-OEt$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHMe$  и  $-NMe_2$ .

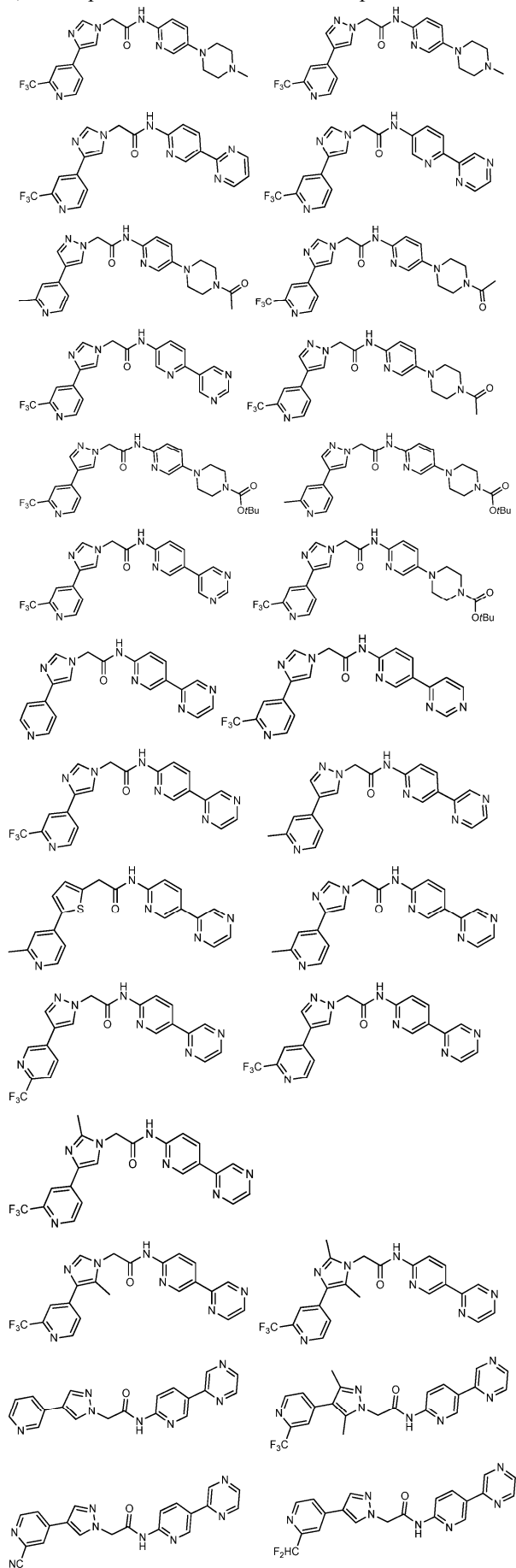
7. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором  $R^3$  представляет собой H или метил.

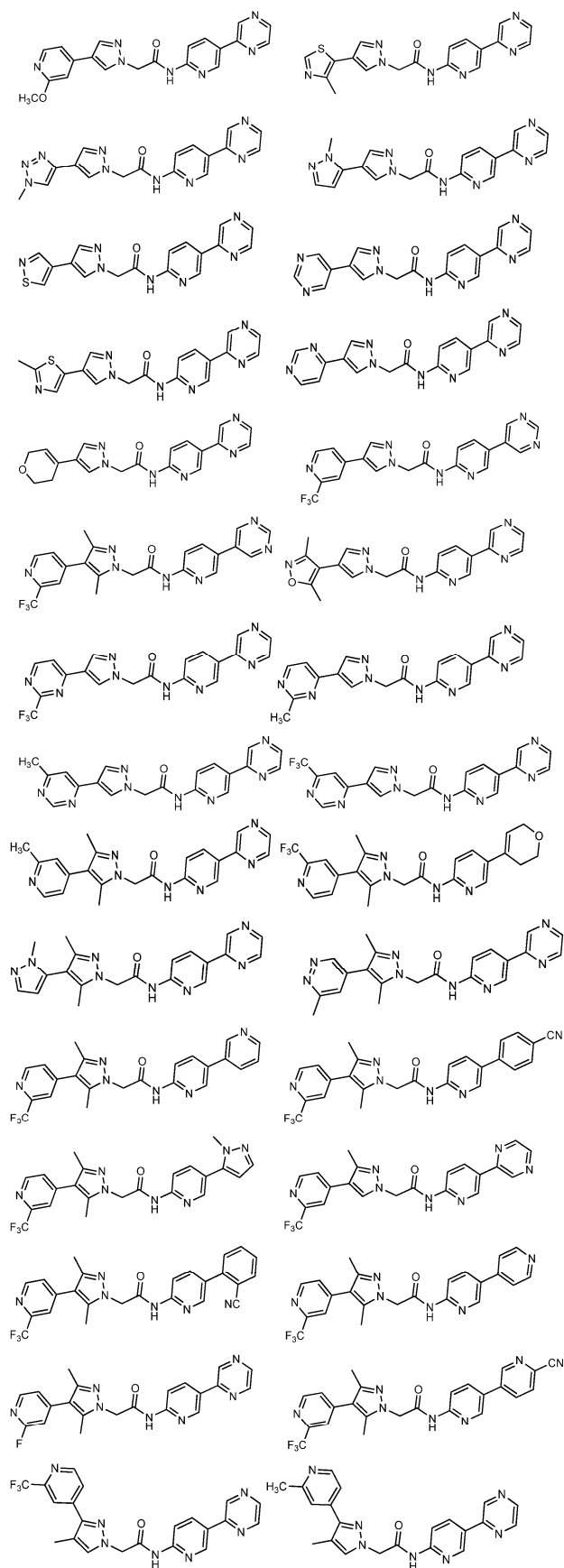
8. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором  $R^4$  независимо выбран в каждом случае из H, хлора, фтора, метила, этила, трифторметила, трифторэтила,  $-OCF_3$ ,  $-OH$ ,  $-OMe$ ,  $-OEt$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHMe$  и  $-NMe_2$ .

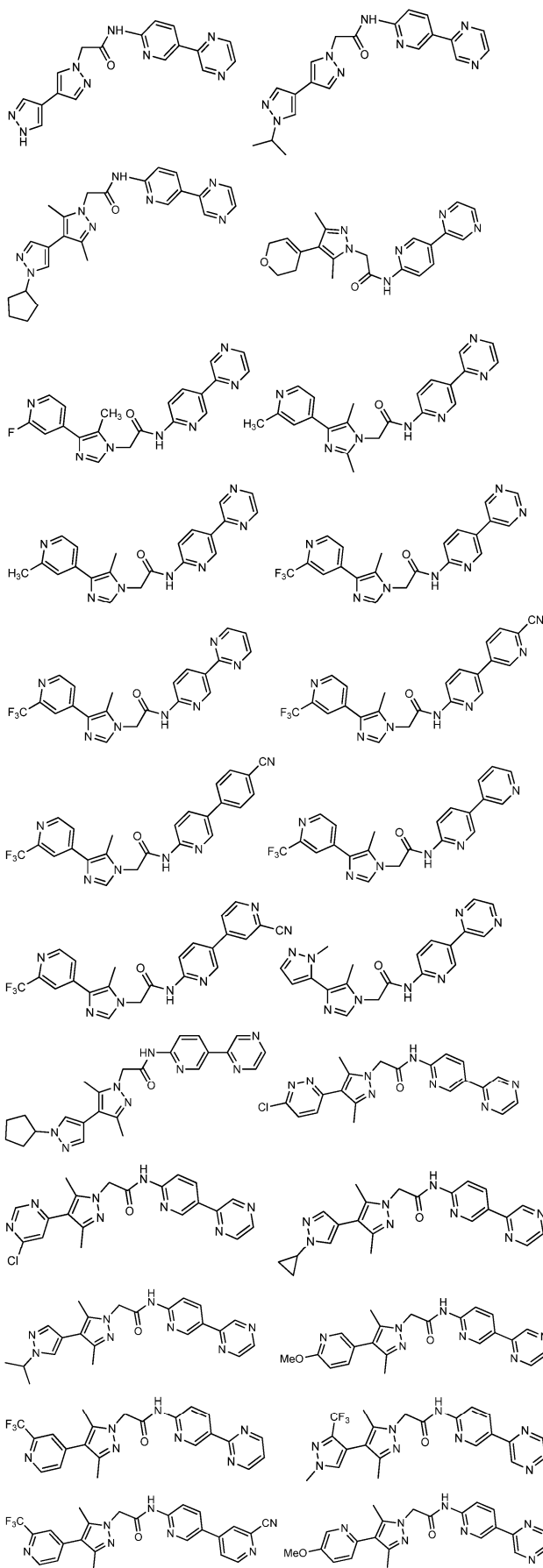
9. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором  $m$  равно 1.

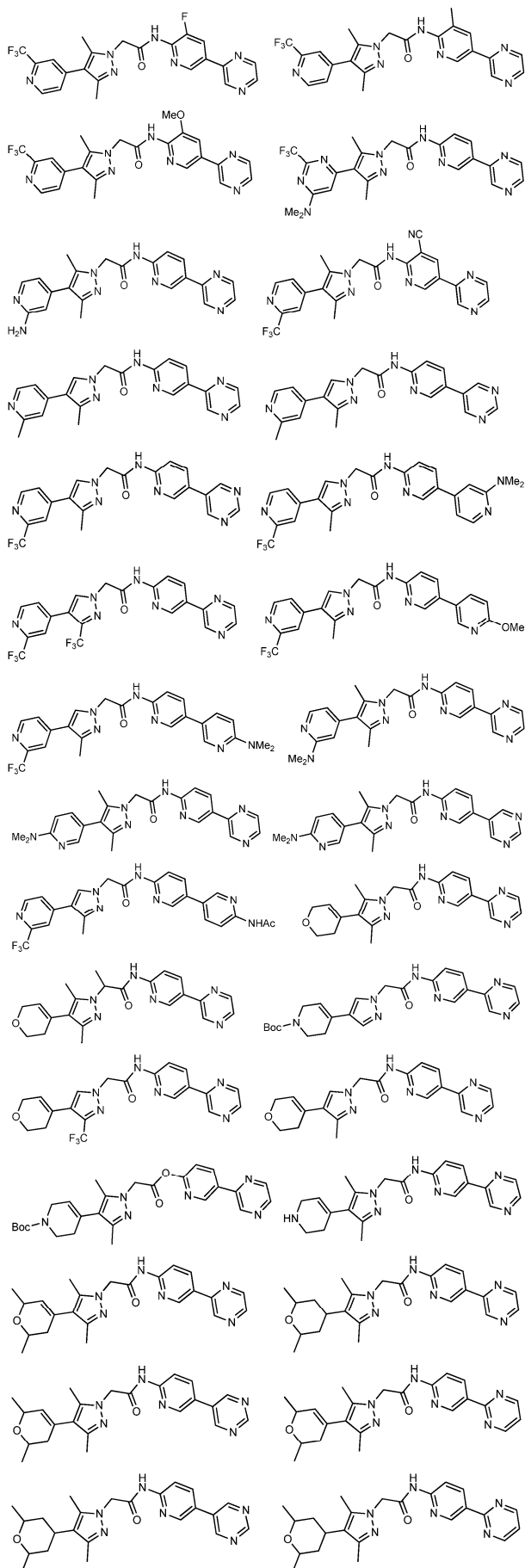
10. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором  $n$  равно 0.

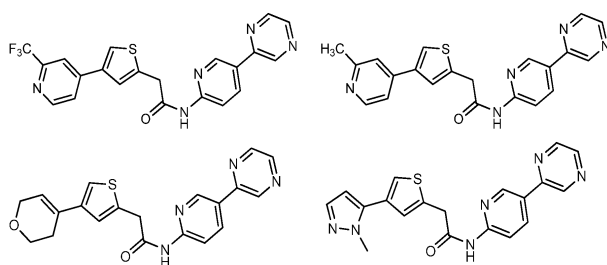
11. Соединение по п.1, в котором данное соединение выбрано из











12. Применение соединения по любому из пп.1-11 для модуляции передачи сигналов в Wnt-опосредованном сигнальном пути.

13. Применение соединения по любому из пп.1-11 для лечения состояния, которое может быть модулировано путем ингибирования Rgsn.

14. Применение по п.13, в котором состояние, которое поддается лечению путем ингибирования Rgsn, представляет собой рак.

15. Применение по п.13 или 14, в котором состояние, которое поддается лечению путем ингибирования Rgsn, может быть выбрано из саркомы, меланомы, рака кожи, гематологических опухолей, лимфомы, карциномы и лейкоза.

16. Применение по любому из пп.13-15, в котором состояние выбрано из пищевого плоскоклеточного рака, рака желудка, глиобластом, астроцитом, ретинобластомы, остеосаркомы, хондросаркомы, саркомы Юинга, рабдомиосаркомы, опухоли Вильмса, базально-клеточного рака, немелкоклеточного рака легкого, опухоли головного мозга, гормон-рефрактерного рака простаты, рака простаты, метастатического рака молочной железы, рака молочной железы, метастатического рака поджелудочной железы, рака поджелудочной железы, колоректального рака, рака шейки матки, плоскоклеточного рака головы и шеи и рака головы и шеи.

17. Применение по п.13, в котором состояние выбрано из фиброза кожи, идиопатического фиброза легких, интерстициального фиброза почек, фиброза печени, протеинурии, отторжения почечного трансплантата, остеоартрита, болезни Паркинсона, цистического макулярного отека, связанного с увеитом цистического макулярного отека, ретинопатии, диабетической ретинопатии и ретинопатии недоношенности.

18. Применение соединения по любому из пп.1-11 для лечения рака.

19. Применение соединения по любому из пп.1-11 для лечения состояния, выбранного из саркомы, меланомы, рака кожи, гематологических опухолей, лимфомы, карциномы и лейкоза.

20. Применение по п.18 или 19, в котором состояние выбрано из пищевого плоскоклеточного рака, рака желудка, глиобластом, астроцитом, ретинобластомы, остеосаркомы, хондросаркомы, саркомы Юинга, рабдомиосаркомы, опухоли Вильмса, базально-клеточного рака, немелкоклеточного рака легкого, опухоли головного мозга, гормон-рефрактерного рака простаты, рака простаты, метастатического рака молочной железы, рака молочной железы, метастатического рака поджелудочной железы, рака поджелудочной железы, колоректального рака, рака шейки матки, плоскоклеточного рака головы и шеи и рака головы и шеи.

21. Применение по п.19, в котором состояние выбрано из фиброза кожи, идиопатического фиброза легких, интерстициального фиброза почек, фиброза печени, протеинурии, отторжения почечного трансплантата, остеоартрита, болезни Паркинсона, цистического макулярного отека, связанного с увеитом цистического макулярного отека, ретинопатии, диабетической ретинопатии и ретинопатии недоношенности.

22. Способ лечения состояния, опосредованного сигнальным путем Wnt, в котором состояние представляет собой рак, причем способ включает введение терапевтического количества соединения по любому из пп.1-11 пациенту, нуждающемуся в этом.

23. Способ лечения состояния, опосредованного сигнальным путем Wnt, выбранного из саркомы, меланомы, рака кожи, гематологических опухолей, лимфомы, карциномы и лейкоза, причем способ включает в себя введение терапевтического количества соединения по любому из пп.1-11 пациенту, нуждающемуся в этом.

24. Способ по п.22 или 23, в котором состояние выбрано из пищевого плоскоклеточного рака, рака желудка, глиобластомы, астроцитомы, ретинобластомы, остеосаркомы, хондросаркомы, саркомы Юинга, рабдомиосаркомы, опухоли Вильмса, базально-клеточного рака, немелкоклеточного рака легкого, опухоли головного мозга, гормон-рефрактерного рака простаты, рака простаты, метастатического рака молочной железы, рака молочной железы, метастатического рака поджелудочной железы, рака поджелудочной железы, колоректального рака, рака шейки матки, плоскоклеточного рака головы и шеи и рака головы и шеи.

25. Способ по п.23, в котором состояние выбрано из фиброза кожи, идиопатического фиброза легких, интерстициального фиброза почек, фиброза печени, протеинурии, отторжения почечного трансплантата, остеоартрита, болезни Паркинсона, цистического макулярного отека, связанного с увеитом цистического макулярного отека, ретинопатии, диабетической ретинопатии и ретинопатии недоношенности.

26. Применение соединения по любому из пп.1-11 в производстве лекарственного средства для ле-

чения состояния, которое модулируется посредством Rogsp.

27. Фармацевтическая композиция для лечения состояния, которое модулируется посредством Rogsp, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-11 и фармацевтически приемлемый наполнитель.

