

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991183 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.02.28(22) Дата подачи заявки
2015.01.05

(51) Int. Cl. C07D 213/75 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01)
C07D 241/20 (2006.01)
C07D 285/135 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07D 417/08 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) НОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ ГЛУТАМИНАЗЫ

(31) 36/CHE/2014; 39/CHE/2014;
2639/CHE/2014; 2647/CHE/2014;
2783/CHE/2014; 3525/CHE/2014;
3612/CHE/2014; 3613/CHE/2014;
5438/CHE/2014

(32) 2014.01.06; 2014.01.06; 2014.05.29;
2014.05.29; 2014.06.06; 2014.07.18;
2014.07.24; 2014.07.24; 2014.10.31

(33) IN

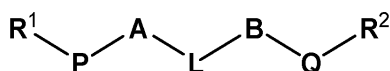
(62) 201691135; 2015.01.05

(71) Заявитель:
РИЗЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ СА
(CH)

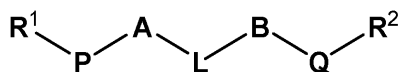
(72) Изобретатель:
Бхавар Прашант Кашинат (IN),
Ваккаланка Сваруп Кумар Венката
Сатъя (CH), Висванадха Срикант,
Сваруп Мерикапуди Гаятри, Бабу
Говиндараджулу (IN)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

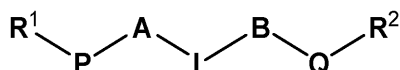
(57) В настоящем изобретении предложены соединения формул (I)-(III) в качестве ингибиторов глутаминазы, способы их получения, содержащие их фармацевтические композиции, а также способы лечения, предотвращения и/или ослабления заболеваний или нарушений, в которых задействован глутамин.



(I)



(II)



(III)

A1

201991183

201991183

A1

НОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ ГЛУТАМИНАЗЫ

[01] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании следующих заявок на патент Индии: № 36/CHE/2014, поданной 6 января 2014 года, 39/CHE/2014, поданной 6 января 2014 года, 2639/CHE/2014, поданной 29 мая 2014 года, 2647/CHE/2014, поданной 29 мая 2014 года, 2783/CHE/2014, поданной 6 июня 2014 года, 3525/CHE/2014, поданной 18 июля 2014 года, 3612/CHE/2014, поданной 24 июля 2014 года, 3613/CHE/2014, поданной 24 июля 2014 года, и 5438/CHE/2014, поданной 31 октября 2014 года, содержание каждой из которых включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

10

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[01] В настоящем изобретении предложены соединения формулы (I)-(III) в качестве ингибиторов глутаминазы, способы их получения, содержащие их фармацевтические композиции, а также способы лечения, предотвращения и/или ослабления заболеваний или нарушений, в которых задействован глутамин.

15

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[02] Глутаминаза (глутаминаза I, L-глутаминаза, глутаминаминогидролаза) представляет собой аминоксидразный фермент, который вырабатывает глутамат из глутамина. Как известно, глутаминаза включает тканеспецифические изоферменты. Глутаминаза играет важную роль в глиальных клетках. Глутамин является наиболее распространенной свободной аминокислотой в организме человека; он незаменим для роста нормальных и неопластических клеток и развития многих типов клеток. Глутамин является важным источником энергии для неопластических тканей, и продукты его метаболизма включают, помимо прочих, глутамат (Glu) и глутатион (GSH), две молекулы, которые играют ключевую роль для пролиферации, инвазивности и резистентности опухоли к терапии. Гидролиз глутамина в нормальных и трансформирующихся тканях млекопитающих также происходит под действием различных изоформ глутаминазы, среди которых двумя основными типами являются печеночная глутаминаза (LGA) и почечная глутаминаза (KGA) (см. *Neurochem Int.*, 2009 Jul-Aug; 55(1-3):71-5. doi: 10.1016/j.neuint.2009.01.008. Epub 2009 Feb).

30

[03] Для раковых клеток требуется постоянный источник восстановленного азота для выработки нуклеотидов, заменимых аминокислот и для поддержки высокой окислительно-восстановительной активности в клетках. Глутамин обеспечивает основной субстрат для дыхания, а также азот для выработки белков, гексозаминов и макромолекул.

Таким образом, глутамин является одной из ключевых молекул при метаболизме раковых клеток во время пролиферации клеток. Принцип направленного метаболизма глутамина при раке, который изначально объясняли при помощи различных путей, опосредованных указанным питательным веществом, был дополнительно подтвержден в недавних исследованиях, в которых было продемонстрировано, что метаболизм регулируется онкогенами. Глутаминаза (GA) является первичным ферментом, который превращает глутамин в глутамат, который в свою очередь превращается в альфа-кетоглутарат, который подвергается дальнейшему метаболизму в цикле трикарбоновых кислот. Различные изоформы GA у млекопитающих кодируются двумя генами, Gls и Gls2. Так как каждая форма фермента GA имеет различные кинетические и молекулярные характеристики, было выдвинуто предположение о том, что различная регуляция изоформ GA может определять различные функции или требования для различных тканей или состояний клеток. Было продемонстрировано, что GA, кодируемая геном Gls (GLS), регулируется онкогенами и поддерживает рост опухолевых клеток. GA, кодируемая геном Gls2 (GLS2), вероятно снижает чувствительность клеток к апоптозу, связанному с активными формами кислорода, за счет антиоксидантного механизма защиты, опосредованного глутатионом, и, таким образом, действуют в большей степени как подавители опухоли. Таким образом, модуляция функции GA может представлять собой новую терапевтическую мишень для лечения рака (см., Matés *et al.*, *Curr. Mol. Med.*, 2013 May; 13(4), 514-534).

[04] Одним из отличительных признаков раковых клеток является их адаптация к измененной схеме метаболизма, включающей изменения гликолитического пути, известная как эффект Варбурга, и повышенный метаболизм глутамина. Митохондриальный фермент глутаминаза играет ключевую роль при метаболизме глутамина в раковых клетках, и ее ингибирование может значительно воздействовать на злокачественную трансформацию (см. Katt *et al.*, *Mol. Cancer Ther.*, 11(6); 1269–78, 2012). Поддерживаемые за счет расщепления глутамина раковые клетки приобретают способность к росту и делятся с образованием опухоли. Таким образом, глутаминаза представляет собой потенциальную терапевтическую мишень для предотвращения прогрессирования опухоли. Ингибирование указанного фермента может эффективным образом истощать источник энергии раковых клеток. См., Medina *et al.*, *J. Nutr.*, September 1, 2001, Vol. 131, No. 9 2539S-2542S.

[05] Глутаминаза играет важную роль в механизмах рака, таких как выживание, пролиферация и рост клеток. Известны два ингибитора глутаминазы, а

именно 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин (DON), который первоначально был выделен из *Streptomyces* в образце перуанского грунта и охарактеризован в 1956 году Генри У. Дионом (см. Dion *et al.*, *Antibiotics and Chemotherapy*, 1954, 78, 3075–3077) и предложен в качестве способа терапии рака, и бис-2-(5-фенилацетамидо-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этилсульфид (BPTES), предложенный Elan Pharmaceuticals. В настоящее время другие группы, работающие в Cornell University и Calithera Biosciences, проводят исследования для открытия и выявления ингибиторов глутаминазы, состоящих из небольших молекул. Также сообщается о проведении оценки комбинации DON с PEG-PGA в New Medical Enzymes AG. Другие известные ингибиторы глутаминазы помимо BPTES и DON приведены ниже в таблице.

Агент	Компания	Клинический статус
BPTES	-	Изобретение
CB-839	Calithera Biosciences	Фаза-I
Соединение 968	Cornell University	Доклинические исследования
GlutaDON (PEG-PGA + DON)	New Medical Enzymes AG	Фаза-2
GlutaChemo (PEG-PGA + идеальный кандидат)	New Medical Enzymes AG	Доклинические исследования

[06] Обзоры и исследования, связанные с участием глутамина и глутаминазы в раке и других заболеваниях, приведены в Medina *et al.*, *J. Nutr.*, September 1, 2001, Vol. 131, No. 9, 2539S-2542S; Ajit G. Thmas *et al.*, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 443, 2014, 32-36; Monica Szeliga *et al.*, *Neurochemistrt Internationa*, 55, 2009, 71-77; и Curthoys *et al.*, *Annu. Rev. Nutr.*, 1995, 15, 133-159. Содержание всех указанных литературных источников включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылок для всех задач.

[07] Патентная литература, связанная с ингибиторами глутаминазы, включает международные публикации WO 99/09825, WO 00/59533, WO 03/022261, WO 04/108153, WO 07/128588, WO 10/033871, WO 10/111504, WO 11/076967, WO 11/143160, WO 12/006506, WO 12/034123, WO 13/044596, WO 13/078123, WO 14/078645, WO 14/089048, WO 14/043633, WO 14/079011, WO 14/079136, WO 14/079150 и WO 14/081925, опубликованные заявки на патент США № 2002/0115698, 2006/0276438, 2013/0157998, 2014/0050699, 2014/0194421, 2014/0369961, 2015/0004134, 2014/0142081 и 2014/0142146, патенты США № 5552427, 6451828, 8465736, 8604016 и 8865718 и опубликованную

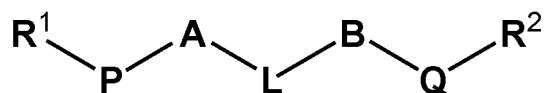
заявку на Европейский патент № 656210, содержание каждой из которых включено в настоящую заявку посредством ссылки для всех задач.

[08] Сохраняется неудовлетворенная потребность в новых ингибиторах глутаминазы для лечения заболеваний и нарушений, связанных с пролиферацией клеток, таких как рак и других иммунологических и неврологических нарушений.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[09] Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)-(III), способам их получения, содержащим их фармацевтическим композициям и способам лечения с их применением. В частности, соединения формулы (I)-(III) и их фармацевтически приемлемые соли подходят для лечения, предотвращения и/или ослабления заболеваний или нарушений, при которых задействован глутамин.

[10] Согласно одному из аспектов настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):



(I)

или его таутомеру, пролекарству, N-оксиду, стереоизомеру, фармацевтически приемлемому сложному эфиру или фармацевтически приемлемой соли, где

L представляет собой -L₁-L₂-L₃-;

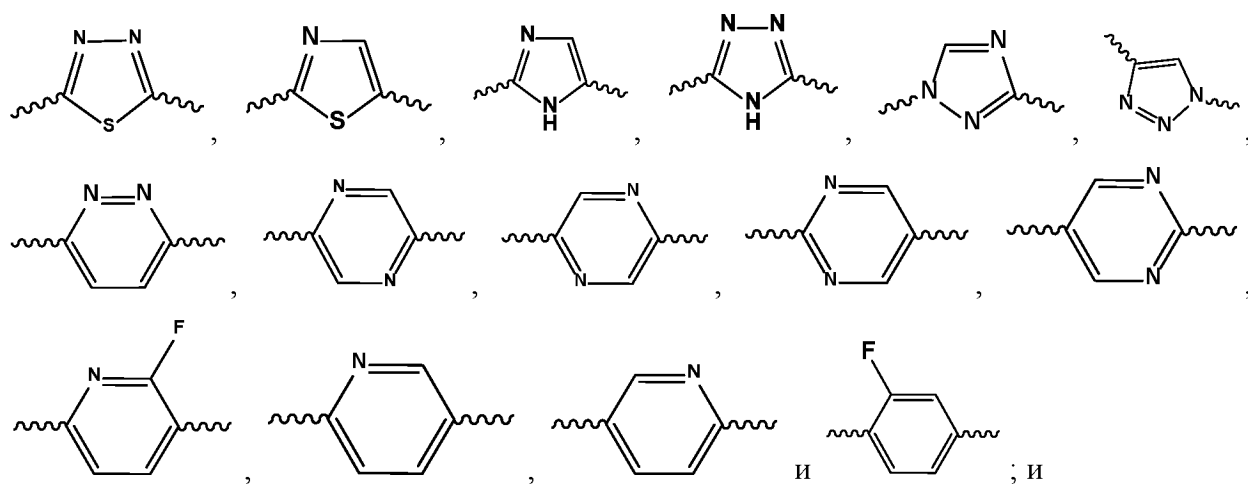
L₁ отсутствует или выбран из O, S, -S(=O)_q-, -C(=O)- и -NR^x-;

L₂ представляет собой замещенный или незамещенный C₁₋₆ алкил, замещенный или незамещенный C₂₋₆ алкенил или замещенный или незамещенный C₂₋₆ алкинил;

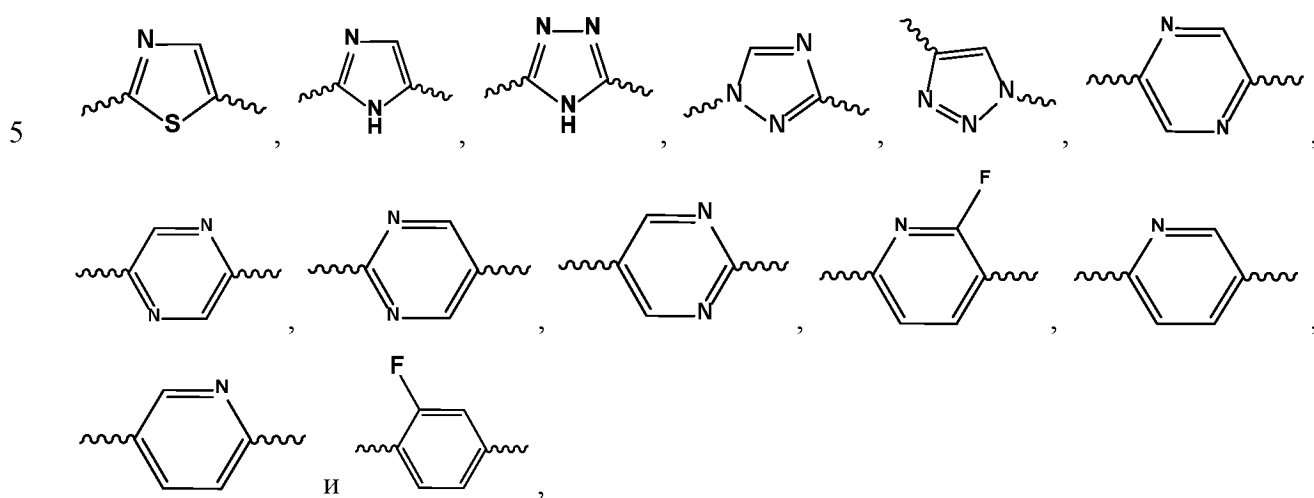
L₃ отсутствует или выбран из O, S, -S(=O)_q-, -C(=O)- и -NR^x-;

A и B выбраны из

(a) A выбран из

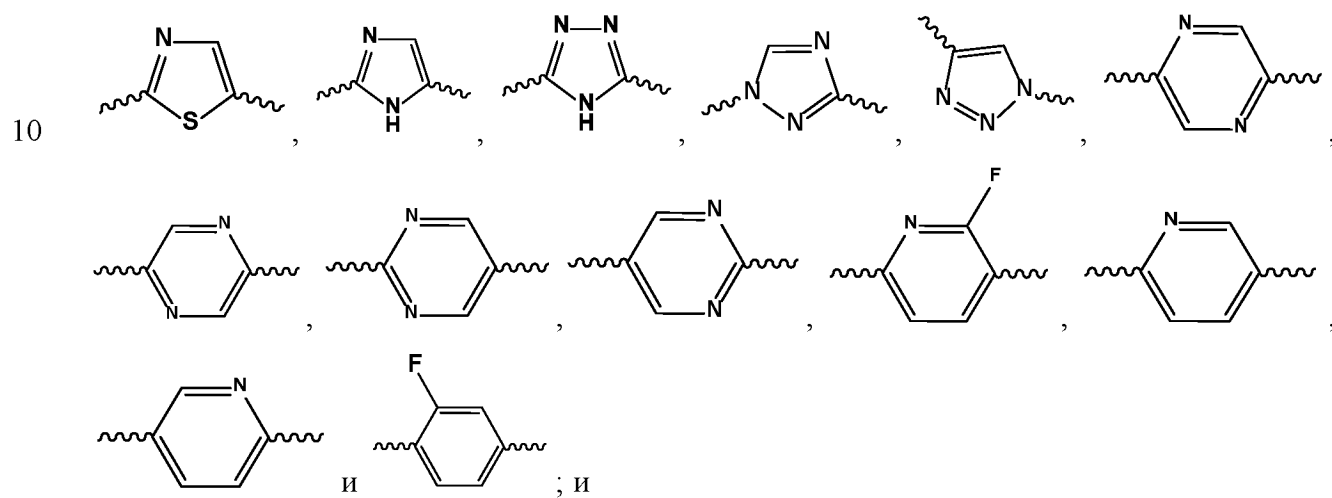


В выбран из

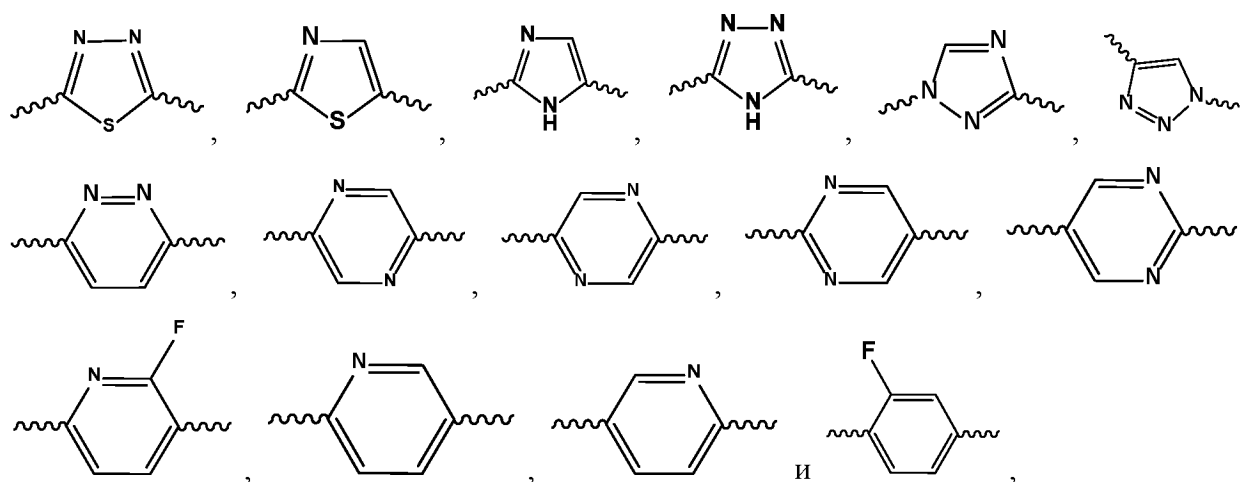


где каждый из A и B необязательно замещен одним или более R^3 ; или

(b) А выбран из



В выбран из



где каждый из А и В необязательно замещен одним или более R³;

- 5 в каждом случае R³ независимо представляет собой галоген или замещенный или незамещенный C₁₋₃ алкил, amino, нитро или замещенный или незамещенный C₁₋₃ алкокси;

Р и Q независимо выбраны из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного алкокси, NR^x-C(=O)-(CR^xR^y)_r-, -NH-C(=O)-C(R^xR^y)-, -(CR^xR^y)_r-C(=O)-NR^x-, -(CR^xR^y)-C(=O)-NH-, -C(=O)NR^x-(CR^xR^y)_r-, -C(=O)NH-C(R^xR^y)-, -(CR^xR^y)_r-NR^x-C(=O)-, -(CR^xR^y)-NH-C(=O)-, -NR^x-, -NR^xC(=O)-, -NR^xC(=S)-, -NR^xS(=O)_q-, -C(=O)NR^x-, -C(=S)NR^x-, -S(=O)_qNR^x-, -NR^xC(=O)NR^x-, NR^xC(=S)NR^x-, -C(=O)-, -C(=S)-, -C(=O)ONR^x-, =N-N(R^x)-, -N(R^x)-N= или -NR^xC(=O)O-;

15 R¹ и R² независимо выбраны из водорода, гидрокси, галогена, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенилалкила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного гетероциклилалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного гетероарилалкила, -C(=O)OR^z, -C(=O)R^z, -C(=S)R^z, -C(=O)NR^zR^z, -C(=O)ONR^zR^z, -NR^zR^z, -NR^zC(=O)NR^zR^z, -NR^zS(=O)R^z, -NR^zS(=O)₂R^z, =N-N(R^zR^z), -NR^zC(=O)OR^z, -NR^zC(=O)R^z, -NR^xC(=S)R^y, -NR^zC(=S)NR^zR^z, -SONR^zR^z, -SO₂NR^zR^z, -OR^z, -OR^zC(=O)NR^zR^z, -OR^zC(=O)OR^z, -OC(=O)R^z, -OC(=O)NR^zR^z, -R^zNR^zC(=O)R^z, -R^zOR^z, -R^zC(=O)OR^z, -R^zC(=O)NR^zR^z, -R^zC(=O)R^z, -R^zOC(=O)R^z, -SR^z, -SOR^z, -SO₂R^z, -CR^xR^yC(=O)R^z или -CR^xR^yC(=S)R^z;

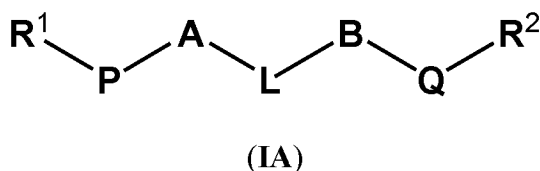
в каждом случае R^x , R^y и R^z независимо выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного гетероарилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного гетероциклического кольца, замещенного гетероциклилалкильного кольца или замещенного или незамещенного амина, или любые два из R^x и R^y , если они присоединены к одному атому, могут быть объединены с образованием (i) замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-14-членного кольца, которое может необязательно содержать один или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или различными и которые выбраны из O, NR^z или S, или (ii) оксо- ($=O$), тио- ($=S$) или иминогруппы ($=NR^z$);

в каждом случае q независимо равен 0, 1 или 2; и

в каждом случае r независимо равен 0, 1 или 2.

[11] Для исключения неверного толкования, если не указано иное, формулы следует рассматривать в направлении, показанном в тексте. Например, (a) если P представляет собой $-CH_2-C(=O)-NH-$ в формуле (I) (т.е. $R^1-P-A-L-B-Q-R^2$), то соединение имеет формулу $R^1-CH_2-C(O)-NH-A-L-B-Q-R^2$, или (b) если P представляет собой $-CH_2-C(=O)-NH-$, и Q представляет собой $-NH-C(=O)-CH_2-$ в формуле (I) (т.е. $R^1-P-A-L-B-Q-R^2$), то соединение имеет формулу $R^1-CH_2-C(O)-NH-A-L-B-NH-C(=O)-CH_2-R^2$.

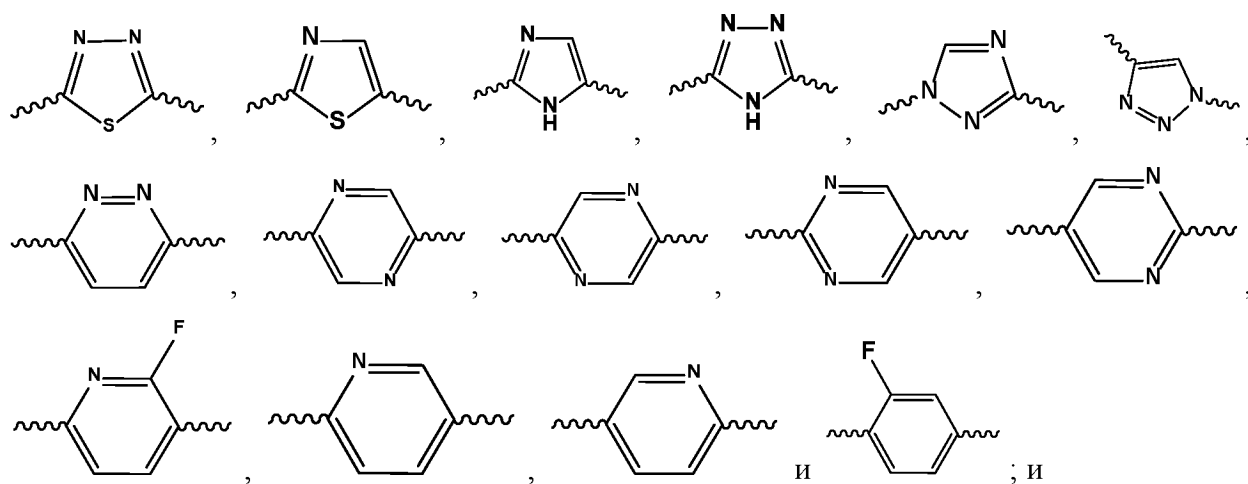
[12] Другой вариант реализации представляет собой соединение, имеющее формулу (IA):



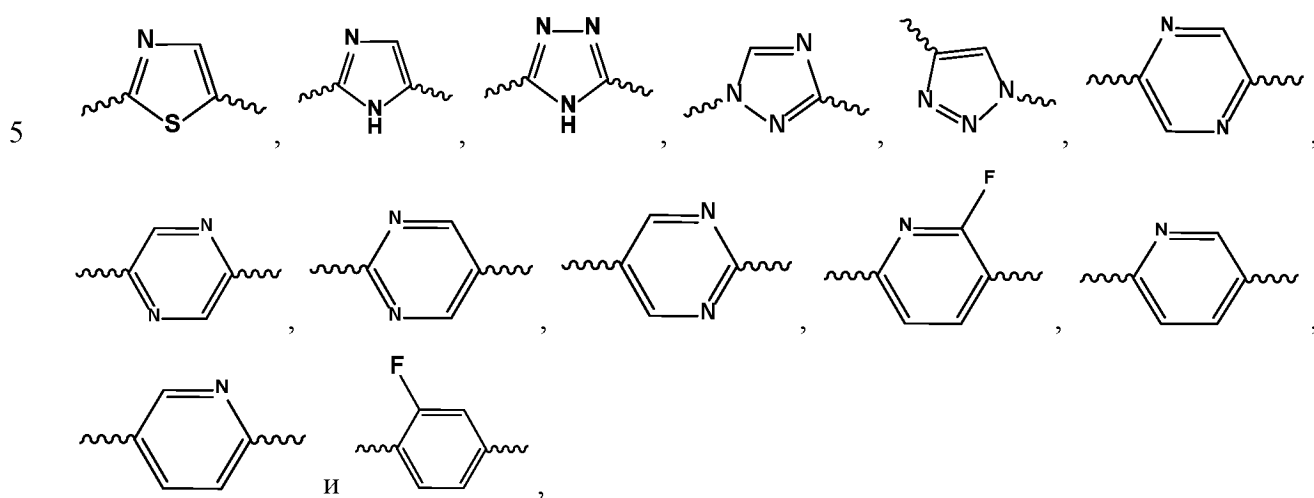
или его таутомер, пролекарство, N-оксид, стереоизомер, фармацевтически приемлемый сложный эфир или фармацевтически приемлемую соль, где

A и B выбраны из

(a) A выбран из

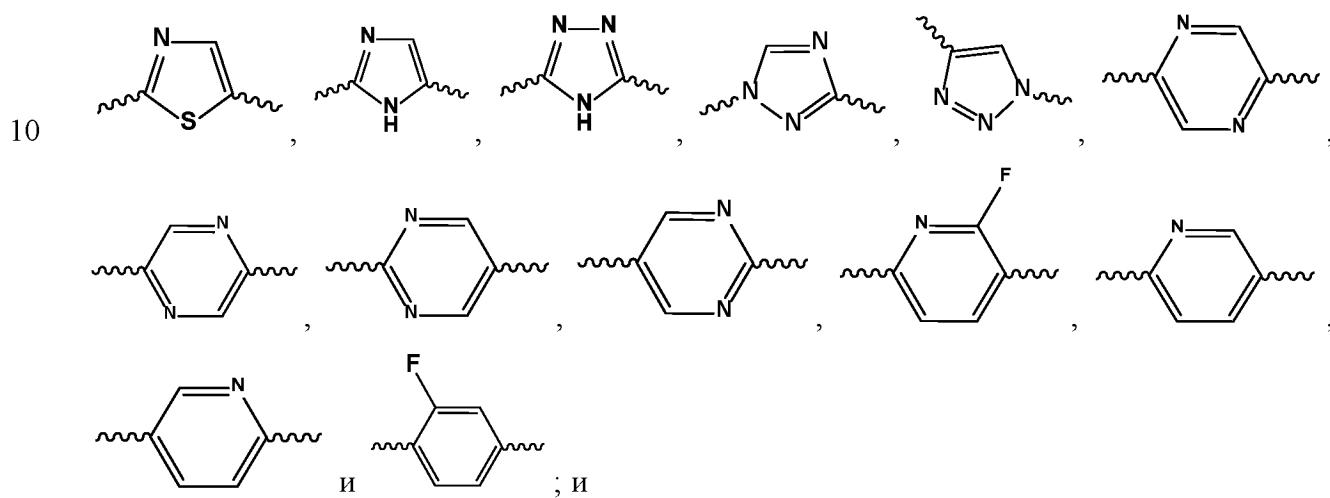


В выбран из

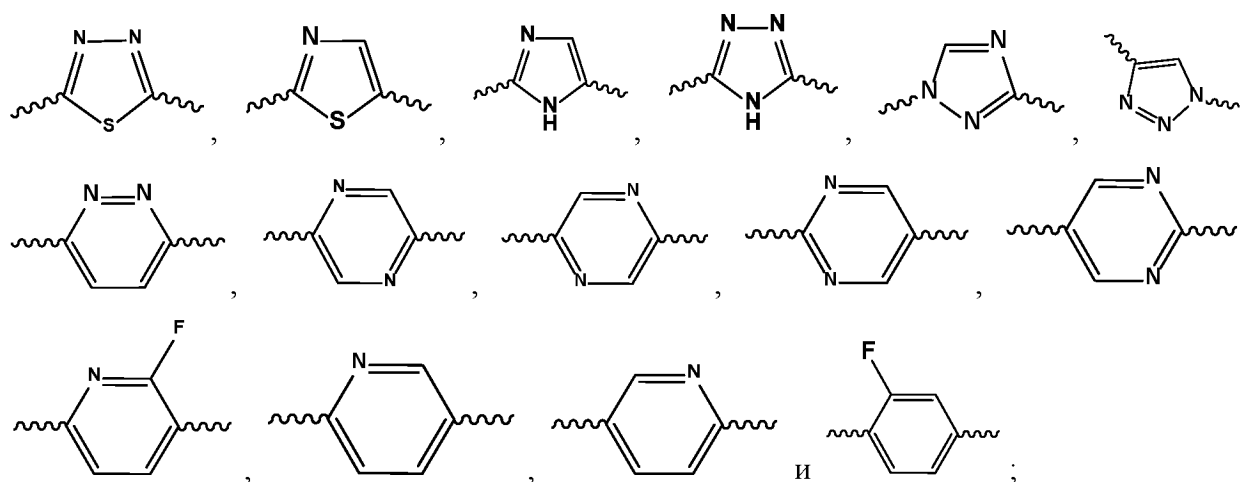


где по меньшей мере один из А и В замещен одним или более R^3 ; или

(b) А выбран из



В выбран из



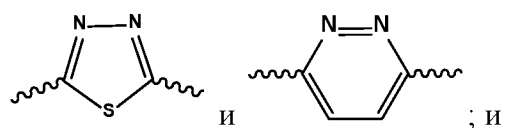
где по меньшей мере один из А и В замещен одним или более R^3 ;

- 5 в каждом случае R^3 независимо представляет собой галоген, замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил, amino, нитро или незамещенный C_{1-3} алкокси; и

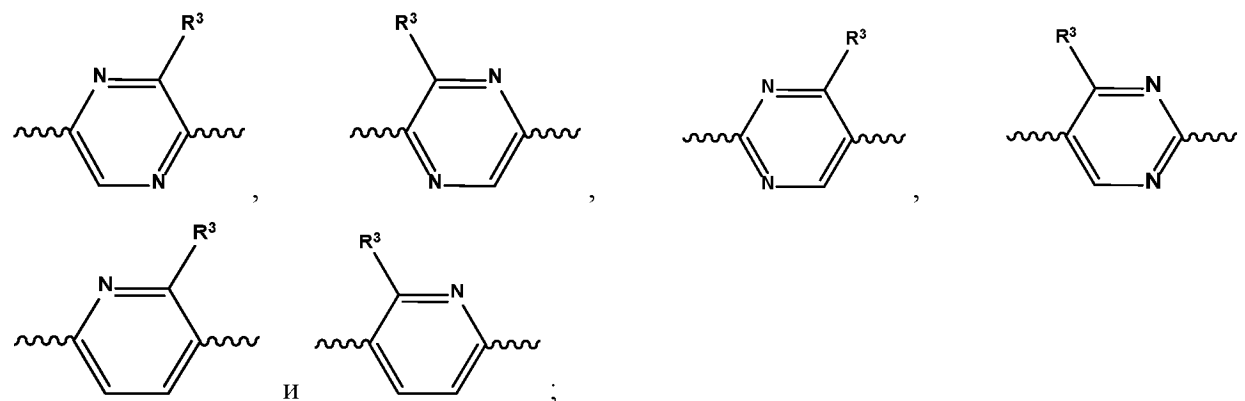
все другие переменные (R^1 , R^2 , P, Q и L) такие, как определено выше для формулы (I).

- 10 [13] Кроме того, предпочтительными являются соединения, имеющие формулу (I) или (IA), где

А выбран из



В выбран из

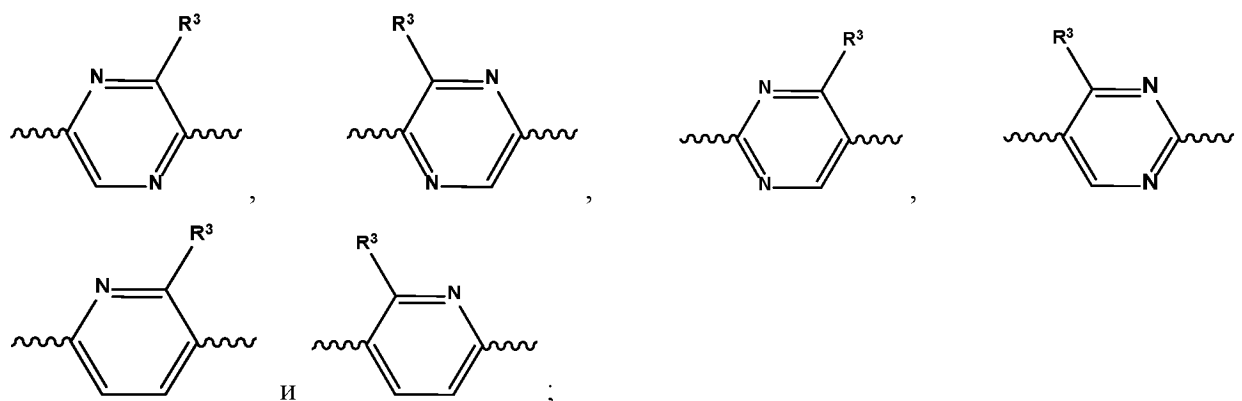


15

где R^3 представляет собой водород, галоген или замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил (например, метил).

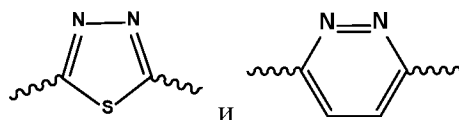
[14] Кроме того, предпочтительными являются соединения, имеющие формулу (I) или (IA), где

A выбран из



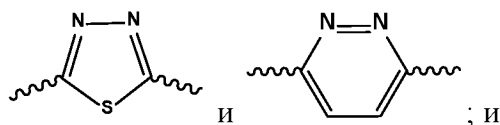
где R^3 представляет собой водород, галоген или замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил (например, метил); и

B выбран из

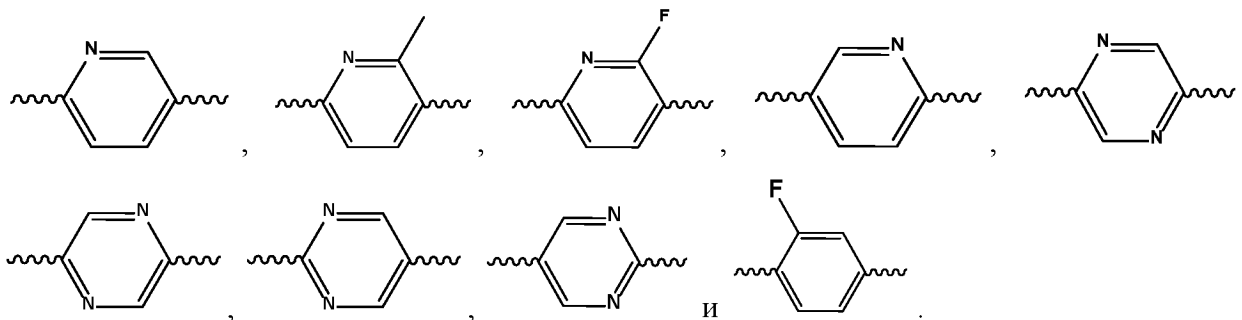


[15] Кроме того, предпочтительными являются соединения, имеющие формулу (I) или (IA), где

A выбран из

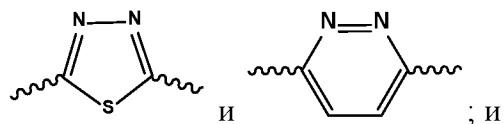


B выбран из

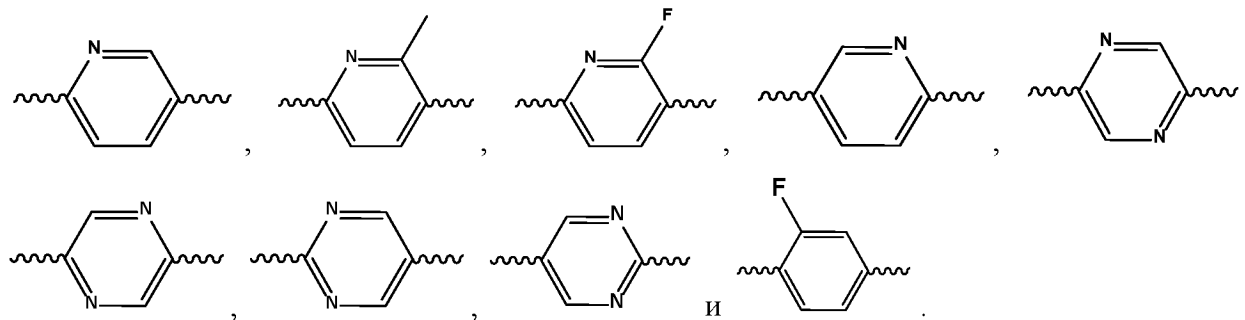


[16] Кроме того, предпочтительными являются соединения, имеющие формулу (I) или (IA), где

В выбран из

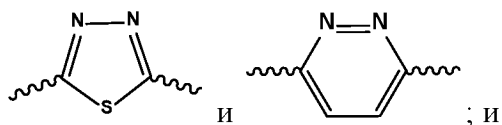


А выбран из



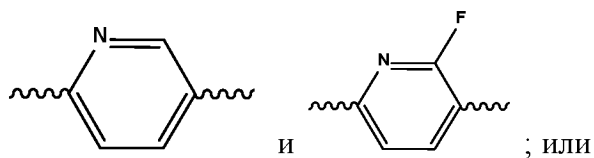
[17] Кроме того, предпочтительными являются соединения, имеющие формулу (I) или (IA), где

(i) А выбран из

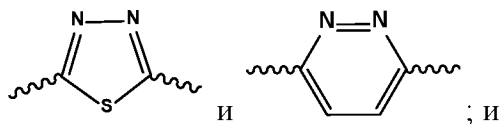


10

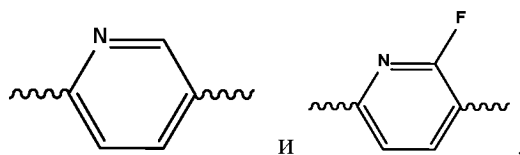
В выбран из



(ii) В выбран из

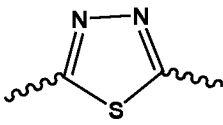
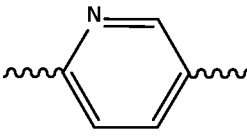
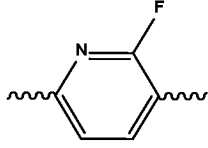


А выбран из

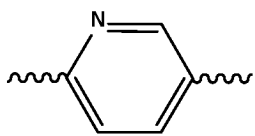
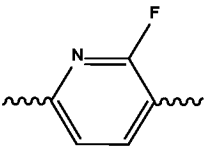
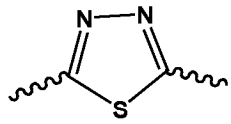


15

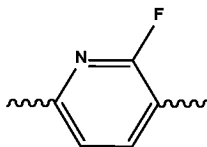
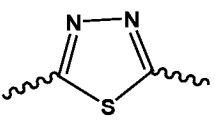
[18] Кроме того, предпочтительными являются соединения, имеющие формулу (I) или (IA), где

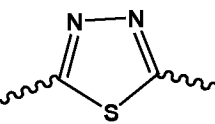
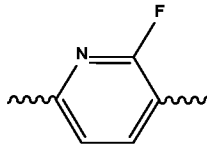
А представляет собой , и В представляет собой  или .

[19] Кроме того, предпочтительными являются соединения, имеющие формулу (I) или (IA), где

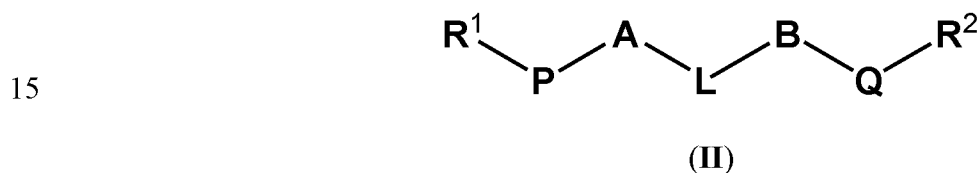
5 А представляет собой  или , и В представляет собой .

[20] Кроме того, предпочтительными являются соединения, имеющие формулу (I) или (IA), где

(i) А представляет собой , и В представляет собой  ;
10 или

(ii) А представляет собой , и В представляет собой .

[21] Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к соединению формулы (II):



или его таутомеру, пролекарству, N-оксиду, стереоизомеру, фармацевтически приемлемому сложному эфиру или фармацевтически приемлемой соли,

где

L представляет собой $-L_1-L_2-L_3-$;

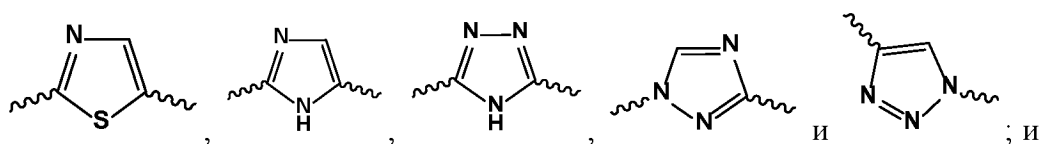
L_1 отсутствует или независимо выбран из замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила, замещенного или незамещенного C_{2-6} алкенила, замещенного или незамещенного C_{2-6} алкинила, O, S, $-S(=O)_q-$, $-C(=O)-$ и $-NR^x-$;

5 L_2 представляет собой замещенный или незамещенный C_{3-10} циклоалкил;

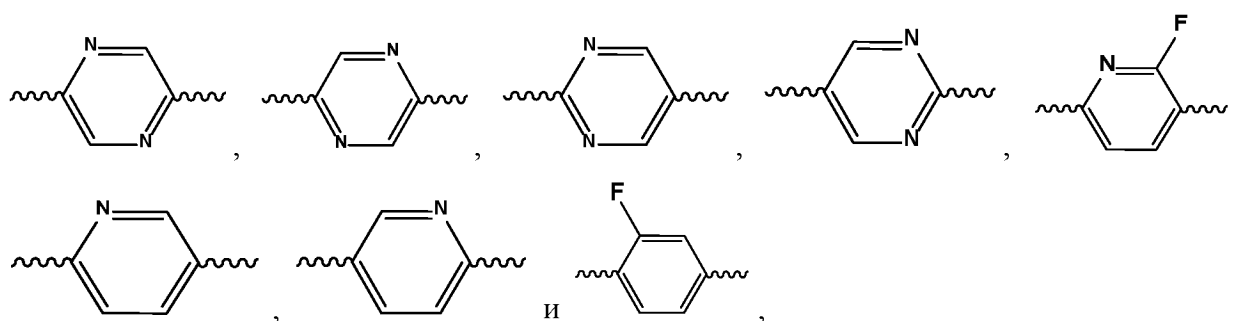
L_3 отсутствует или независимо выбран из замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила, замещенного или незамещенного C_{2-6} алкенила, замещенного или незамещенного C_{2-6} алкинила, O, S, $-S(=O)_q-$, $-C(=O)-$ и $-NR^x-$;

A и B выбраны из

10 (a) A выбран из

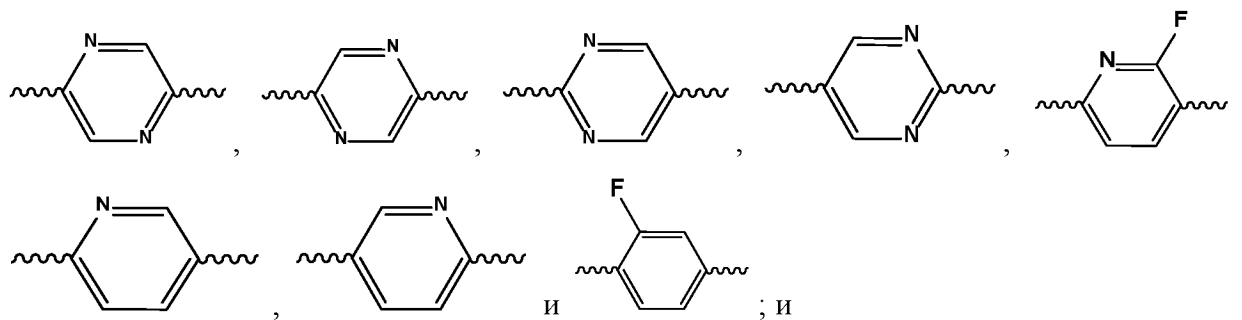


B выбран из

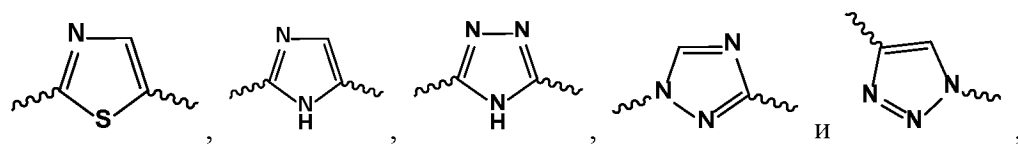


15 где каждый из A и B необязательно замещен одним или более R^3 ; или

(b) A выбран из

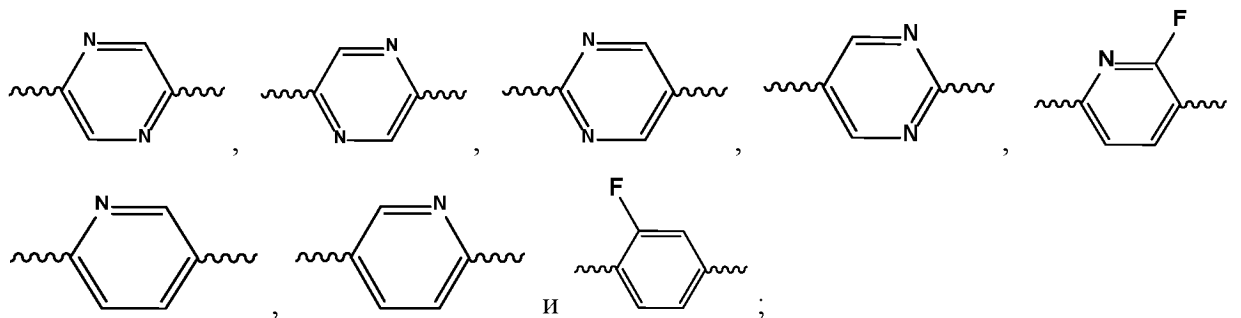


B выбран из



где каждый из А и В необязательно замещен одним или более R^3 ; или

(с) А и В оба независимо выбраны из



где каждый из А и В необязательно замещен одним или более R^3 ;

в каждом случае R^3 независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил, amino, замещенный или незамещенный C_{1-6} алкокси или замещенный или незамещенный C_{1-6} алкиламино;

10 Р и Q независимо выбраны из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного алкокси, $NR^x-C(=O)-(CR^xR^y)_r$ -, $-NH-C(=O)-C(R^xR^y)$ -, $-(CR^xR^y)_r-C(=O)-NR^x$ -, $-(CR^xR^y)-C(=O)-NH$ -, $-C(=O)NR^x-(CR^xR^y)_r$ -, $-C(=O)NH-C(R^xR^y)$ -, $-(CR^xR^y)_r-NR^x-C(=O)$ -, $-(CR^xR^y)-NH-C(=O)$ -, $-NR^x$ -, $-NR^xC(=O)$ -, $-NR^xC(S)$ -, $-NR^xS(=O)_q$ -, $-C(=O)NR^x$ -, $-C(S)NR^x$ -, $-S(=O)_qNR^x$ -, $-NR^xC(=O)NR^x$ -, $NR^xC(S)NR^x$ -, $-C(=O)$ -, $-C(S)$ -, $-C(=O)ONR^x$ -, $=N-N(R^x)$ -, $-N(R^x)-N$ или $-NR^xC(=O)O$ -;

20 R^1 и R^2 независимо выбраны из водорода, галогена, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенилалкила, замещенного или незамещенного гетероцикла, замещенного или незамещенного гетероциклалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного гетероарилалкила, $-C(=O)OR^z$ -, $-C(=O)R^z$ -, $-C(S)R^z$ -, $-C(=O)NR^zR^z$ -, $-C(=O)ONR^zR^z$ -, $-NR^zR^z$ -, $-NR^zC(=O)NR^zR^z$ -, $-NR^zS(=O)R^z$ -, $-NR^zS(=O)_2R^z$ -, $=N-NR^zR^z$ -,

$\text{NR}^Z\text{C}(=\text{O})\text{OR}^Z$, $-\text{NR}^Z\text{C}(=\text{O})\text{R}^Z$, $-\text{NR}^X\text{C}(=\text{S})\text{R}^Y$, $-\text{NR}^Z\text{C}(=\text{S})\text{NR}^Z\text{R}^Z$, $-\text{SONR}^Z\text{R}^Z$, $-\text{SO}_2\text{NR}^Z\text{R}^Z$, $-\text{OR}^Z$, $-\text{OR}^Z\text{C}(=\text{O})\text{NR}^Z\text{R}^Z$, $-\text{OR}^Z\text{C}(=\text{O})\text{OR}^Z$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^Z$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^Z\text{R}^Z$, $-\text{R}^Z\text{NR}^Z\text{C}(=\text{O})\text{R}^Z$, $-\text{R}^Z\text{OR}^Z$, $-\text{R}^Z\text{C}(=\text{O})\text{OR}^Z$, $-\text{R}^Z\text{C}(=\text{O})\text{NR}^Z\text{R}^Z$, $-\text{R}^Z\text{C}(=\text{O})\text{R}^Z$, $-\text{R}^Z\text{OC}(=\text{O})\text{R}^Z$, $-\text{SR}^Z$, $-\text{SOR}^Z$, $-\text{SO}_2\text{R}^Z$, $-\text{CR}^X\text{R}^Y\text{C}(=\text{O})\text{R}^Z$ или $-\text{CR}^X\text{R}^Y\text{C}(=\text{S})\text{R}^Z$;

5 в каждом случае R^X , R^Y и R^Z независимо выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного гетероарилалкила,
 10 замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного гетероциклического кольца, замещенного гетероциклилалкильного кольца или замещенного или незамещенного amino, или любые два из R^X и R^Y , если они присоединены к одному атому, могут быть объединены с образованием (i) замещенного
 15 или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-14-членного кольца, которое может необязательно содержать один или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или различными и которые выбраны из O, NR^Z или S, или (ii) оксо- ($=\text{O}$), тио- ($=\text{S}$) или иминогруппы ($=\text{NR}^Z$);

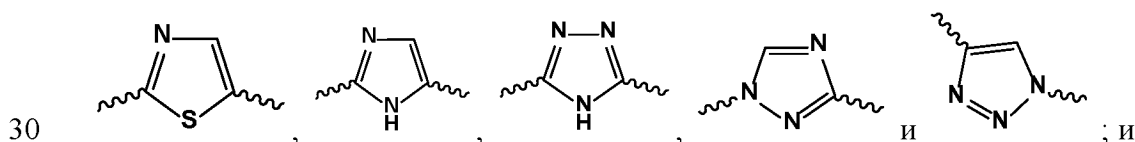
в каждом случае q независимо равен 0, 1 или 2; и

20 в каждом случае r независимо равен 0, 1 или 2.

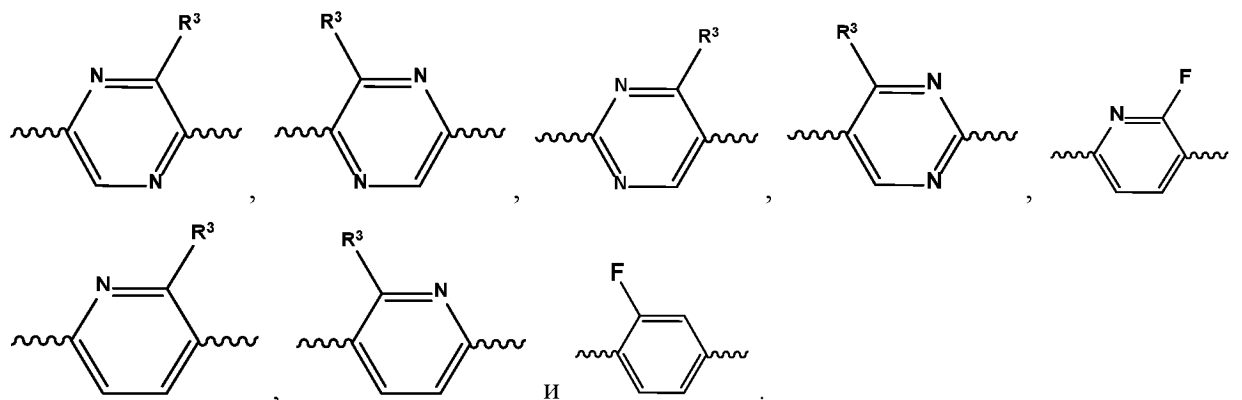
[22] Для исключения неверного толкования, если не указано иное, формулы следует рассматривать в направлении, показанном в тексте. Например, (a) если P представляет собой $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ в формуле (II) (т.е. $\text{R}^1\text{-P-A-L-B-Q-R}^2$), то соединение имеет формулу $\text{R}^1-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH-A-L-B-Q-R}^2$, или (b) если P представляет собой $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$, и Q представляет собой $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$ в формуле (II) (т.е. $\text{R}^1\text{-P-A-L-B-Q-R}^2$), то соединение имеет формулу $\text{R}^1-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH-A-L-B-NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{R}^2$.
 25

[23] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (II), где

A выбран из



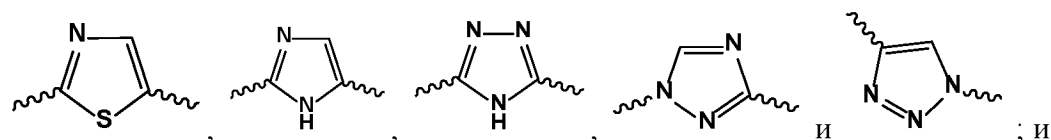
В выбран из



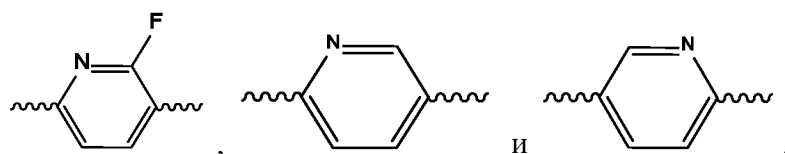
[24] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу

5 **(II)**, где

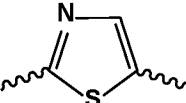
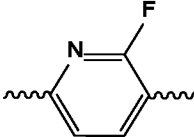
А выбран из

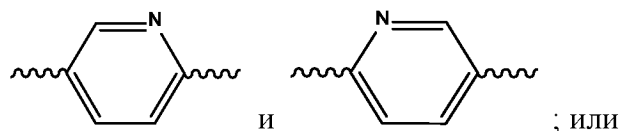


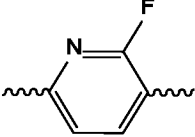
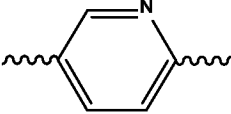
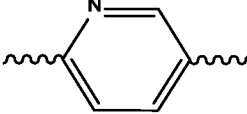
В выбран из

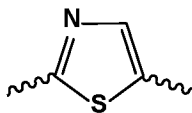


10 **[25]** Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу **(II)**, где

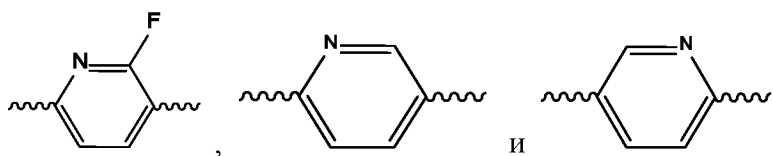
(i) А представляет собой , и В выбран из ,



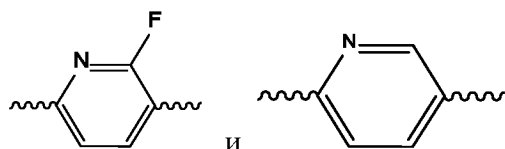
(ii) А выбран из , , и ; и В

15 представляет собой .

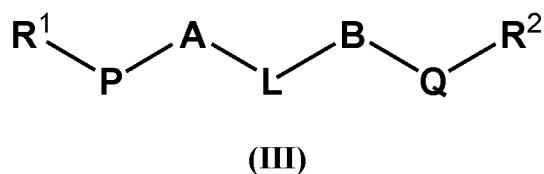
[26] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу **(II)**, где А и В оба независимо выбраны из



[27] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу **(II)**, где А и В оба независимо выбраны из



[28] Настоящее изобретение также относится к соединению формулы **(III)**:



или его таутомеру, пролекарству, N-оксиду, стереоизомеру, фармацевтически приемлемому сложному эфиру или фармацевтически приемлемой соли,

где

L представляет собой -L₁-L₂-L₃-; причем

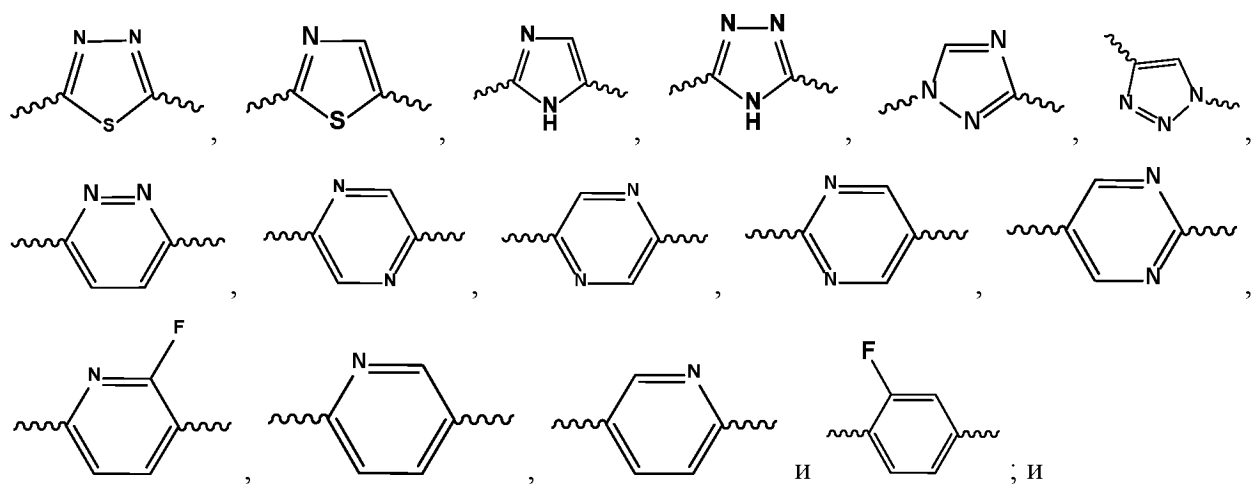
L₁ отсутствует или независимо выбран из замещенного или незамещенного C₁₋₆ алкила, замещенного или незамещенного C₂₋₆ алкенила, замещенного или незамещенного C₂₋₆ алкинила, O, S, -S(=O)_q-, -C(=O)- и -NR^x-;

L₂ представляет собой замещенный или незамещенный C₄₋₁₀ циклоалкил;

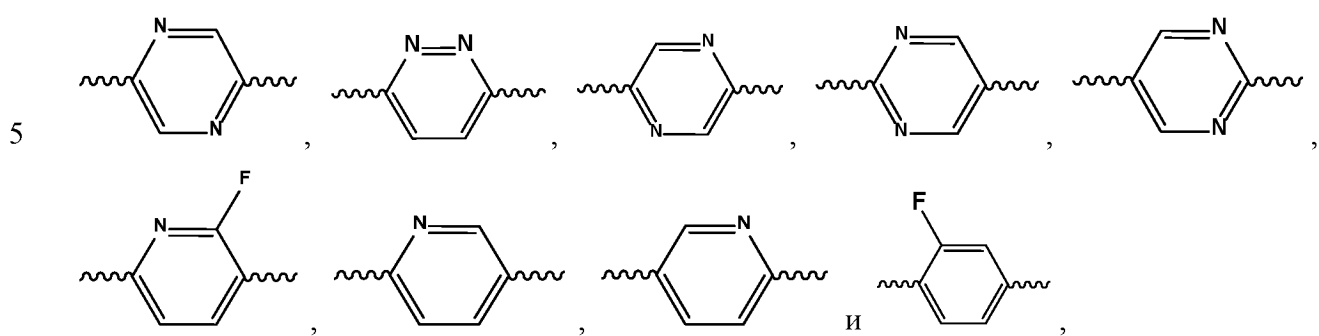
L₃ отсутствует или независимо выбран из замещенного или незамещенного C₁₋₆ алкила, замещенного или незамещенного C₂₋₆ алкенила, замещенного или незамещенного C₂₋₆ алкинила, O, S, -S(=O)_q-, -C(=O)- и -NR^x-;

А и В выбраны из

(i) А выбран из

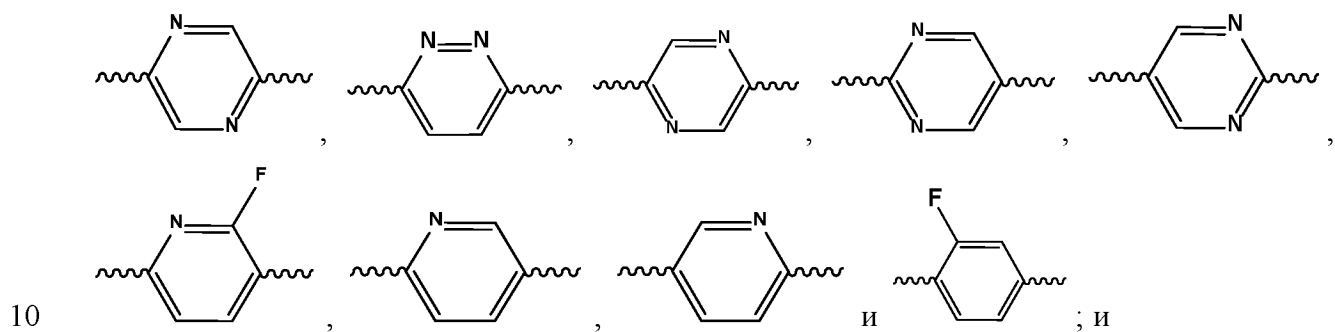


В выбран из

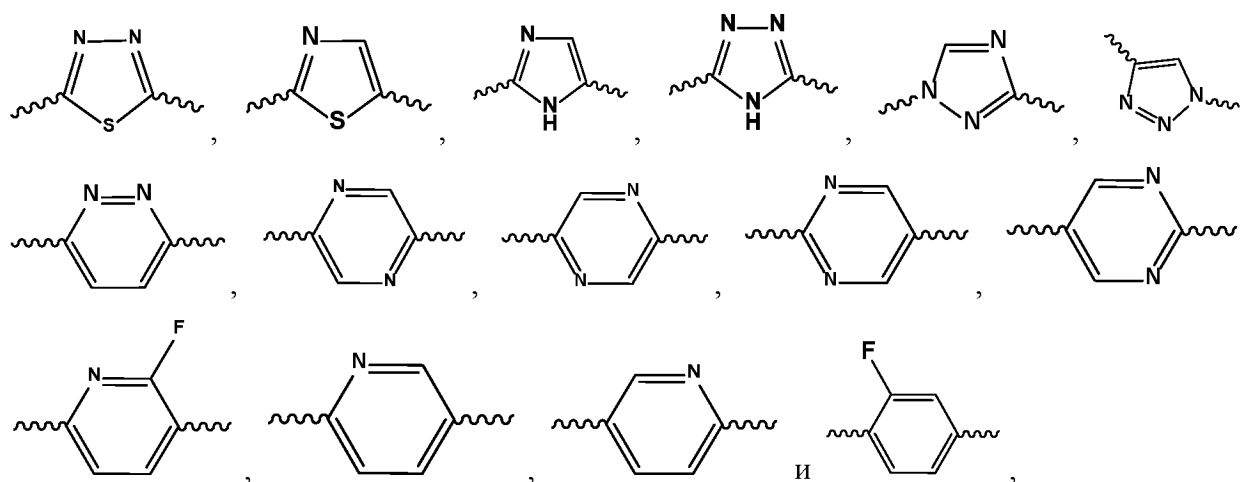


где каждый из А и В необязательно замещен одним или более R^3 ; или

(ii) А выбран из



В выбран из



где каждый из А и В необязательно замещен одним или более R^3 ;

- 5 в каждом случае R^3 независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил, amino, нитро или замещенный или незамещенный C_{1-3} алкокси;

Р и Q независимо выбраны из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного алкокси, $NR^x-C(=O)-(CR^xR^y)_r$ -, $-NH-C(=O)-C(R^xR^y)-$ -, $-(CR^xR^y)_r-C(=O)-NR^x$ -, $-(CR^xR^y)-C(=O)-NH$ -, $-C(=O)NR^x-(CR^xR^y)_r$ -, $-C(=O)NH-C(R^xR^y)-$ -, $-(CR^xR^y)_r-NR^x-C(=O)-$ -, $-(CR^xR^y)-NH-C(=O)-$ -, $-NR^x$ -, $-NR^xC(=O)-$ -, $-NR^xC(S)-$ -, $-NR^xS(=O)_q$ -, $-C(=O)NR^x$ -, $-C(S)NR^x$ -, $-S(=O)_qNR^x$ -, $-NR^xC(=O)NR^x$ -, $NR^xC(S)NR^x$ -, $-C(=O)-$ -, $-C(S)-$ -, $-C(=O)ONR^x$ -, $=N-N(R^x)-$ -, $-N(R^x)-N=$ или $-NR^xC(=O)O$ -;

- 15 R^1 и R^2 независимо выбраны из водорода, гидроксид, галогена, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенилалкила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного гетероциклилалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного гетероарилалкила, $-C(=O)OR^z$ -, $-C(=O)R^z$ -, $-C(S)R^z$ -, $-C(=O)NR^zR^z$ -, $-C(=O)ONR^zR^z$ -, $-NR^zR^z$ -, $-NR^zC(=O)NR^zR^z$ -, $-NR^zS(=O)R^z$ -, $-NR^zS(=O)_2R^z$ -, $=N-NR^zR^z$ -, $-NR^zC(=O)OR^z$ -, $-NR^zC(=O)R^z$ -, $-NR^xC(S)R^y$ -, $-NR^zC(S)NR^zR^z$ -, $-SONR^zR^z$ -, $-SO_2NR^zR^z$ -, $-OR^z$ -, $-OR^zC(=O)NR^zR^z$ -, $-OR^zC(=O)OR^z$ -, $-OC(=O)R^z$ -, $-OC(=O)NR^zR^z$ -, $-R^zNR^zC(=O)R^z$ -, $-R^zOR^z$ -, $-R^zC(=O)OR^z$ -, $-R^zC(=O)NR^zR^z$ -, $-R^zC(=O)R^z$ -, $-R^zOC(=O)R^z$ -, $-SR^z$ -, $-SOR^z$ -, $-SO_2R^z$ -, $-CR^xR^yC(=O)R^z$ или $-CR^xR^yC(S)R^z$;

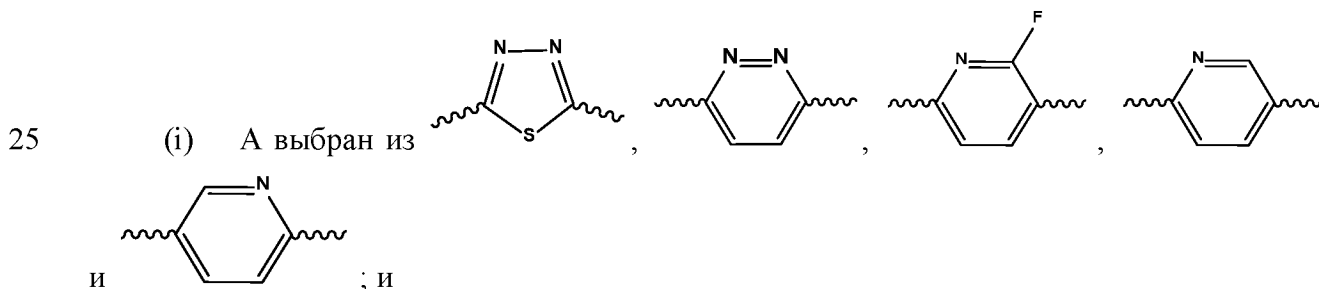
в каждом случае R^x , R^y и R^z независимо выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного гетероарилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного гетероциклического кольца, замещенного гетероциклилалкильного кольца или замещенного или незамещенного амина, или любые два R^x и R^y , если они присоединены к одному атому, могут быть объединены с образованием (i) замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-14-членного кольца, которое может необязательно содержать один или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или различными и выбраны из O, NR^z или S, или (ii) оксо- ($=O$), тио- ($=S$) или иминогруппы ($=NR^z$);

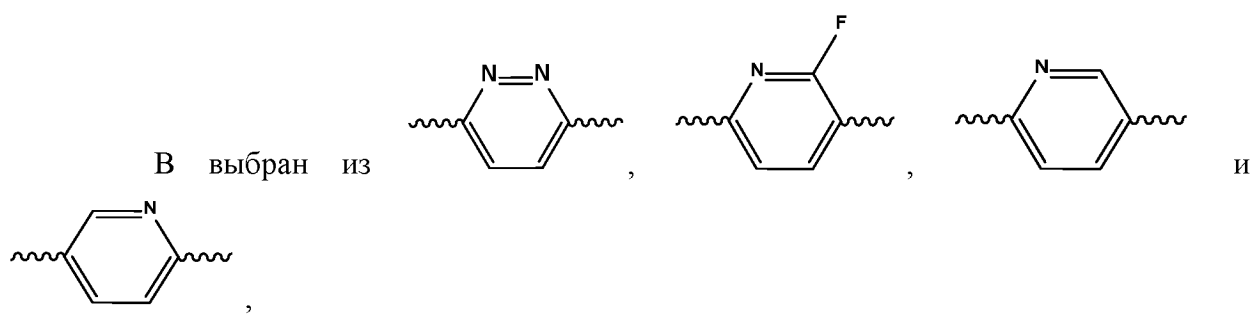
в каждом случае q независимо равен 0, 1 или 2; и

в каждом случае r независимо равен 0, 1 или 2.

[29] Для исключения неверного толкования, если не указано иное, формулы следует рассматривать в направлении, показанном в тексте. Например, (a) если P представляет собой $-CH_2-C(=O)-NH-$ в формуле (III) (т.е. $R^1-P-A-L-B-Q-R^2$), то соединение имеет формулу $R^1-CH_2-C(O)-NH-A-L-B-Q-R^2$, или (b) если P представляет собой $-CH_2-C(=O)-NH-$, и Q представляет собой $-NH-C(=O)-CH_2-$ в формуле (III) (т.е. $R^1-P-A-L-B-Q-R^2$), то соединение имеет формулу $R^1-CH_2-C(O)-NH-A-L-B-NH-C(=O)-CH_2-R^2$.

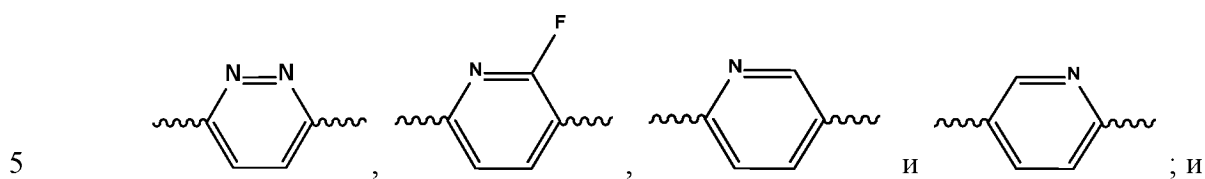
[30] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (III), где



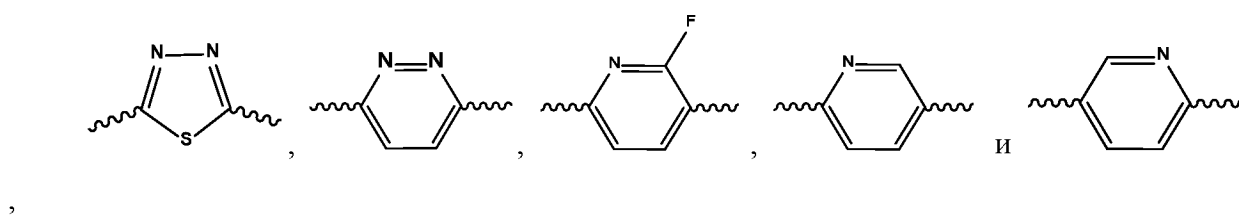


где каждый из А и В обязательно замещен одним или более R^3 ; или

(ii) А выбран из



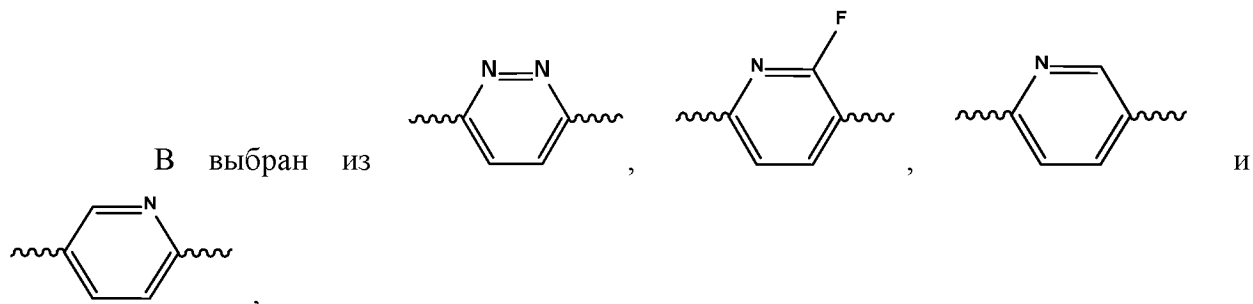
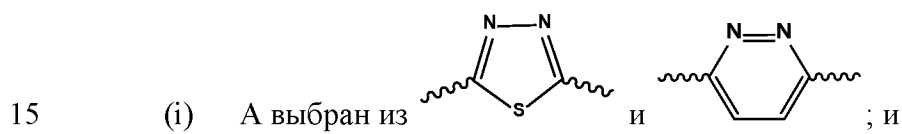
В выбран из



где каждый из А и В обязательно замещен одним или более R^3 ; и

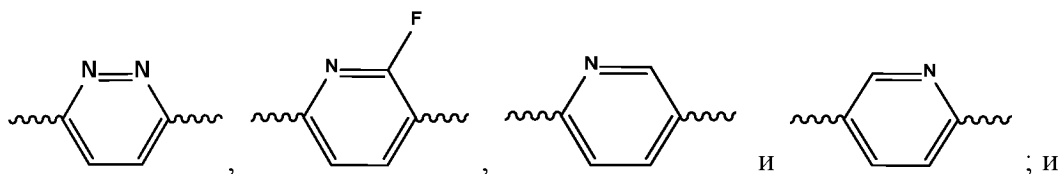
10 в каждом случае R^3 независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил, amino, нитро или замещенный или незамещенный C_{1-3} алкокси.

[31] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу **(III)**, где

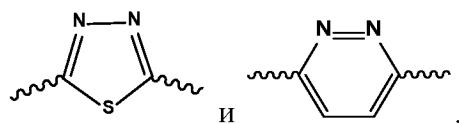


где каждый из А и В необязательно замещен одним или более R^3 ; или

(ii) А выбран из



В выбран из

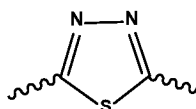


5

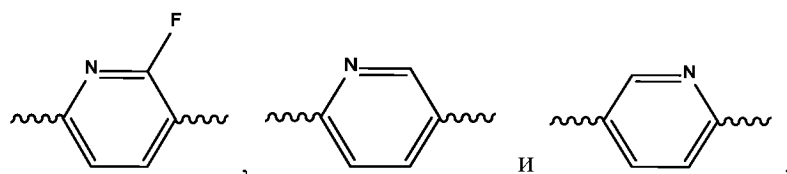
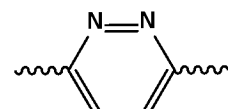
[32] где каждый из А и В необязательно замещен одним или более R^3 ; в каждом случае R^3 независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил, amino, нитро или замещенный или незамещенный C_{1-3} алкокси. Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (III), где

10

(i) А представляет собой

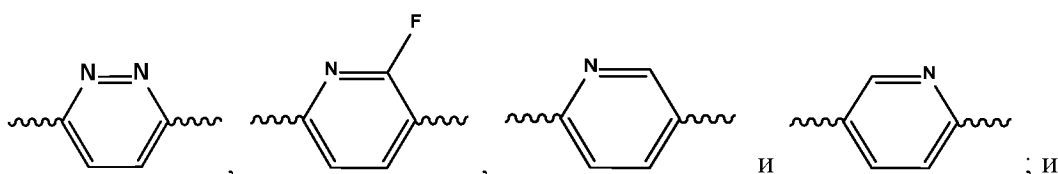


, и В выбран из



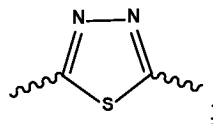
где каждый из А и В необязательно замещен одним или более R^3 ; или

(ii) А выбран из



15

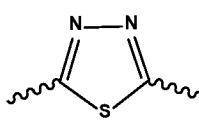
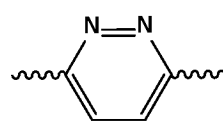
В представляет собой

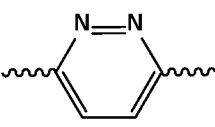
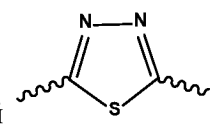


где каждый из А и В необязательно замещен одним или более R^3 ;

в каждом случае R^3 независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил, amino, нитро или замещенный или незамещенный C_{1-3} алкокси.

[33] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (III), где

(i) А представляет собой , и В представляет собой ; или

5 (ii) А представляет собой , и В представляет собой .

[34] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (I), (IA), (II) или (III), где каждый из Р и Q независимо выбран из $-NR^x C(=O)-(CR^x R^y)_r-$, $-(CR^x R^y)_r-C(=O)-NR^x-$, $-C(=O)NR^x-(CR^x R^y)_r-$, $-(CR^x R^y)_r-NR^x-C(=O)-$, $-NH-C(=O)-C(R^x R^y)-$, $-(CR^x R^y)-C(=O)-NH-$, $-NR^x C(=O)-$, $-NR^x C(=S)-$, $-NR^x S(=O)_q-$, $-C(=O)NR^z-$, $-C(=S)NR^z-$ или $-NR^x-$.

[35] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (I), (IA), (II) или (III), где каждый из Р и Q независимо выбран из $-NR^x C(=O)-(CR^x R^y)-$, $-(CR^x R^y)-C(=O)-NR^x-$, $-NR^x C(=O)-$ или $-NR^x-$, причем R^x и R^y независимо выбраны из водорода, замещенного или незамещенного C_{1-3} алкила, галогена, гидроксид и замещенного или незамещенного C_{1-3} алкокси.

[36] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (I), (IA), (II) или (III), где каждый из Р и Q независимо представляет собой $-NH-C(=O)-(CR^x R^y)-$, $-(CR^x R^y)-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$ или $-NH-$, причем R^x и R^y представляют собой водород.

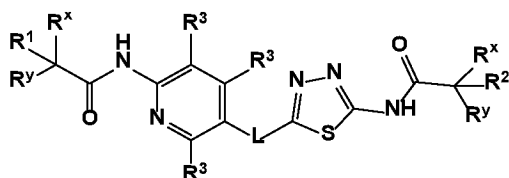
20 **[37]** Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (I), (IA), (II) или (III), где каждый из Р и Q независимо представляет собой $-NH-C(=O)-(CH_2)-$, $-(CH_2)-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$ или $-NH-$.

[38] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (I), (IA), (II) или (III), где Р представляет собой $-(CH_2)-C(=O)-NH-$, и Q представляет собой $-NH-C(=O)-CH_2-$, $-NH-C(=O)-$ или $-NH-$.

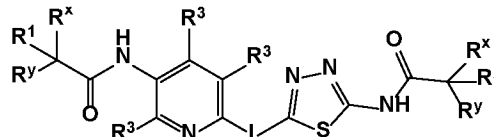
[39] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (I), (IA), (II) или (III), где Р представляет собой $-(CH_2)-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$ или $-NH-$, и Q представляет собой $-NH-C(=O)-CH_2-$.

[40] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (I), (IA), (II) или (III), где P представляет собой $-(CH_2)-C(=O)-NH-$, и Q представляет собой $-NH-C(=O)-CH_2-$.

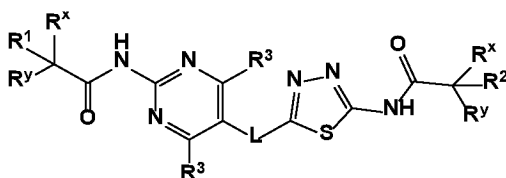
5 [41] Другой вариант реализации представляет собой соединение, имеющее формулу (IB), (IC), (ID) или (IE):



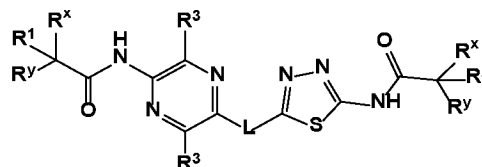
(IB)



(IC)



(ID)



(IE)

10 или его таутомер, пролекарство, N-оксид, стереоизомер, фармацевтически приемлемый сложный эфир или фармацевтически приемлемую соль,

где

в каждом случае R^3 независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил, amino, нитро или C_{1-3} алкокси;

15 и все другие переменные (L, R^1 , R^2 , R^x и R^y) такие, как определено выше для формул (I) и (IA).

[42] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE), где

20 L_1 отсутствует или представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил или NR^x , где R^x представляет собой водород или замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил;

L_2 представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-4} алкил или замещенный или незамещенный C_{2-4} алкинил; и

L_3 отсутствует или представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил или NR^x , где R^x представляет собой водород или замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил.

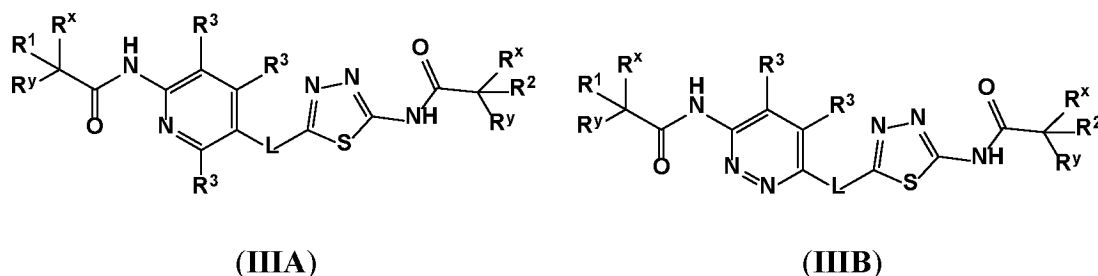
[43] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу
5 **(I)**, **(IA)**, **(IB)**, **(IC)**, **(ID)** или **(IE)**, где

L_1 отсутствует;

L_2 представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-4} алкил; и

L_3 отсутствует.

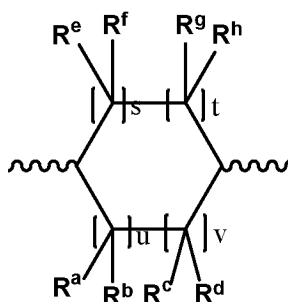
[44] Другой вариант реализации представляет собой соединение, имеющее
10 формулу **(IIIA)** или **(IIIB)**:



или его таутомер, пролекарство, N-оксид, стереоизомер, фармацевтически приемлемый сложный эфир или фармацевтически приемлемую соль,

15 где все переменные (L , R^1 , R^2 , R^3 , R^x и R^y) такие, как определено выше для формулы **(III)**.

[45] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу **(II)**, где L_2 выбран из



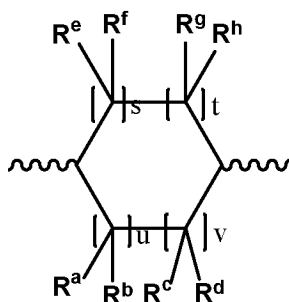
где

20 в каждом случае R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g и R^h независимо выбраны из водорода, нитро, гидроксид, циано, галогена, замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила, замещенного или незамещенного C_{2-6} алкенила, замещенного или незамещенного C_{2-6}

алкинила, замещенного или незамещенного C₃₋₆ циклоалкила, замещенного или незамещенного C₃₋₆ циклоалкилалкила и замещенного или незамещенного C₃₋₆ циклоалкенила; или любые два из R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g и R^h (такие как две группы, присоединенные к одному атому или к соседним атомам, или любые две группы, которые при объединении образуют химически стабильную структуру) могут быть объединены с образованием (i) замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-14-членного кольца, которое может необязательно содержать один или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или различными и которые выбраны из O, NR' (где R' представляет собой H или алкил) или S, или (ii) оксо- (=O), тио- (=S) или иминогруппы (=NR'); и

каждый из s, t, u и v равен 0, 1 или 2 при условии, что сумма s, t, u и v не равна 0 (т.е. s+t+u+v составляет по меньшей мере 1).

[46] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (III), (IIIА) или (IIIВ), где L₂ выбран из



где

в каждом случае R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g и R^h независимо выбраны из водорода, нитро, гидроксид, циано, галогена, замещенного или незамещенного C₁₋₆ алкила, замещенного или незамещенного C₂₋₆ алкенила, замещенного или незамещенного C₂₋₆ алкинила, замещенного или незамещенного C₃₋₆ циклоалкила, замещенного или незамещенного C₃₋₆ циклоалкилалкила и замещенного или незамещенного C₃₋₆ циклоалкенила, или любые два из R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g и R^h (такие как две группы, присоединенные к одному атому или соседним атомам, или любые две группы, которые при объединении образуют химически стабильную структуру) могут быть объединены с образованием (i) замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-14-членного кольца, которое может необязательно содержать один или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или различными и которые выбраны из O, NR' (где R'

представляет собой Н или алкил) или S, или (ii) оксо- (=O), тио- (=S) или иминогруппы (=NR'); и

каждый из s, t, u и v равен 0, 1 или 2 при условии, что сумма s, t, u и v не равна 0 или 1 (т.е. сумма s, t, u и v составляет по меньшей мере 2).

5 [47] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (II), (III), (IIIA) или (IIIB), где в каждом случае R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g и R^h независимо выбраны из водорода, гидроксигруппы, C_{1-3} алкила, или любые два из R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g и R^h , если они присоединены к одному атому, могут быть объединены с образованием оксо- (=O) или замещенной или незамещенной циклоалкильной группы.

10 [48] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (II), где каждый из R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g и R^h представляет собой водород, и сумма s, t, u и v составляет 1-4, например, 1, 2, 3 или 4.

15 [49] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (III), (IIIA) или (IIIB), где каждый из R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g и R^h представляет собой водород, и сумма s, t, u и v составляет от 2 до 4 (т.е. 2, 3 или 4).

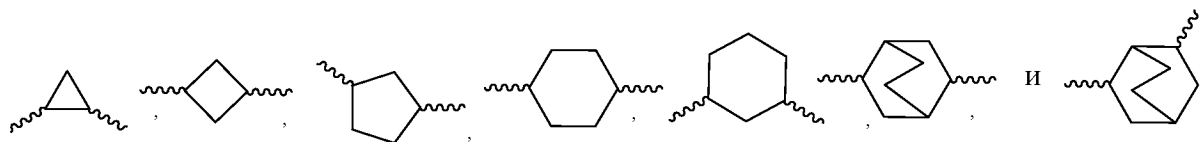
20 [50] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (II), (III), (IIIA) или (IIIB), где каждый из R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g и R^h представляет собой водород, и каждый из s, t, u и v равен 1.

25 [51] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (II), (III), (IIIA) или (IIIB), где каждый из R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g и R^h представляет собой водород, s равен 0, и каждый из t, u и v равен 1.

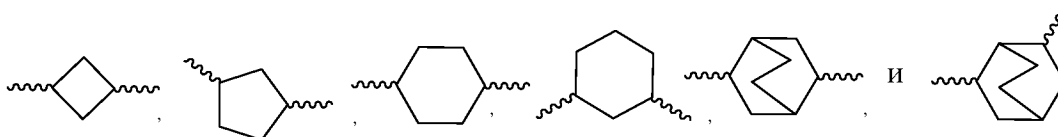
30 [52] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (II), (III), (IIIA) или (IIIB), где каждый из R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g и R^h представляет собой водород, s равен 0, каждый из t и v равен 1, и u равен 2.

35 [53] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (II), (III), (IIIA) или (IIIB), где каждый из R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g и R^h представляет собой водород, и s равен 0, t равен 1, и сумма u и v равна 1, 2 или 3.

40 [54] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (II), где L_2 выбран из



[55] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу **(II)**, **(III)**, **(IIIА)** или **(IIIВ)**, где L_2 выбран из



5 **[56]** Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу **(II)**, **(III)**, **(IIIА)** или **(IIIВ)**, где

L_1 отсутствует или представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил или NR^x , где R^x представляет собой водород или замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил;

10 L_2 представляет собой замещенный или незамещенный C_{4-8} циклоалкил; и

L_3 отсутствует или представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил или NR^x , где R^x представляет собой водород или замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил.

15 **[57]** Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу **(II)**, **(III)**, **(IIIА)** или **(IIIВ)**, где

L_1 отсутствует или представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил;

L_2 представляет собой замещенный или незамещенный C_{4-8} циклоалкил; и

L_3 отсутствует или представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил.

20 **[58]** Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу **(II)**, **(III)**, **(IIIА)** или **(IIIВ)**, где

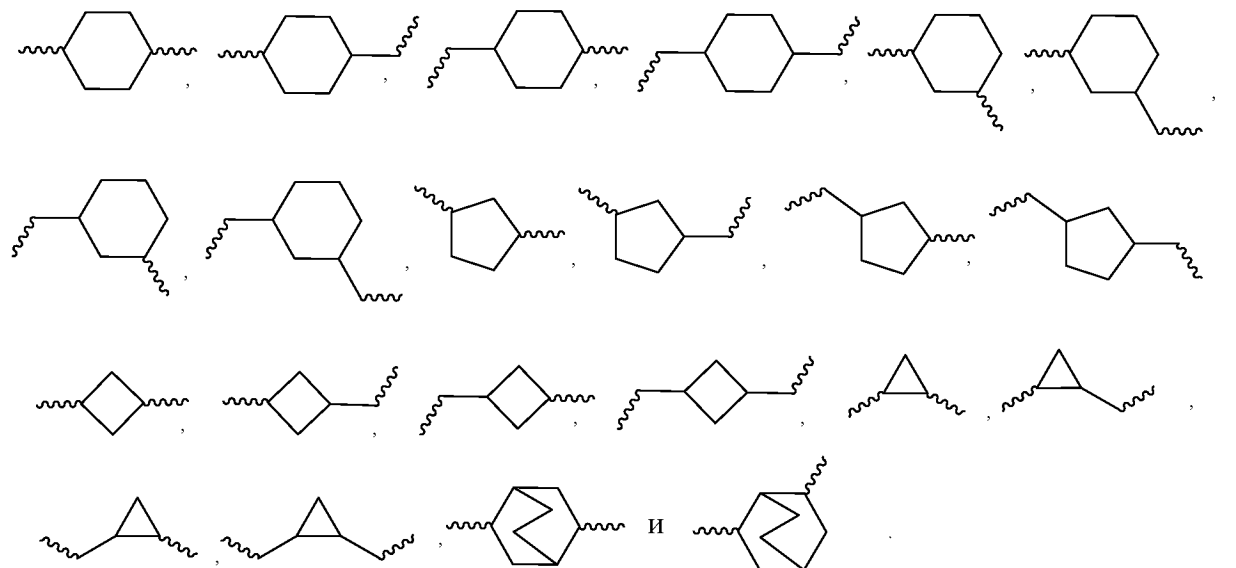
(i) L_1 и L_3 отсутствуют;

(ii) L_1 и L_3 представляют собой $-CH_2-$;

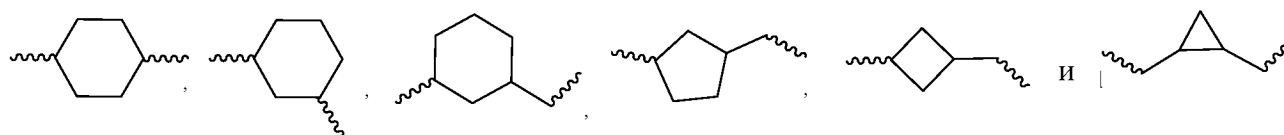
(iii) L_1 отсутствует, и L_3 представляет собой $-CH_2-$; или

(iv) L_1 представляет собой $-CH_2-$, и L_3 отсутствует.

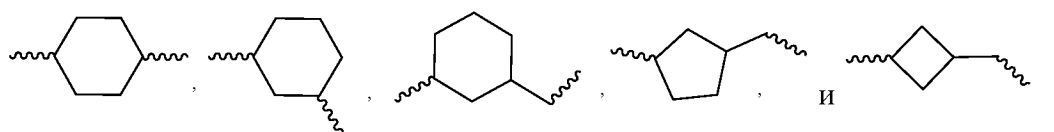
[59] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу **(II)**, где L (т.е. L₁-L₂-L₃) выбран из



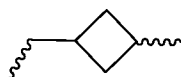
[60] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу **(II)**, где L (т.е. L₁-L₂-L₃) выбран из



[61] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу **(III)**, **(IIIА)** или **(IIIВ)**, где L (т.е. L₁-L₂-L₃) выбран из



[62] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу **(II)**, **(III)**, **(IIIА)** или **(IIIВ)**, где L (L₁-L₂-L₃) представляет собой



[63] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу **(I)**, **(IA)**, **(IB)**, **(IC)**, **(ID)** или **(IE)**, где в каждом случае R³ независимо выбран из галогена и замещенного или незамещенного C₁₋₃ алкила.

[64] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (II), (III), (IIIA) или (IIIB), где в каждом случае R^3 независимо выбран из водорода, галогена и замещенного или незамещенного C_{1-3} алкила.

5 [65] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE), где в каждом случае R^3 независимо выбран из фтора и метила.

[66] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (II), (III), (IIIA) или (IIIB), где в каждом случае R^3 независимо выбран из водорода, фтора или метила.

10 [67] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (II), (III), (IIIA) или (IIIB), где по меньшей мере один из R^1 или R^2 представляет собой водород.

[68] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (II), (III), (IIIA) или (IIIB), где каждый из R^1 и R^2 15 независимо выбран из галогена, замещенного или незамещенного алкила, $-NR^Z R^Z$, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного гетероциклилалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного гетероарилалкила.

20 [69] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (II), (III), (IIIA) или (IIIB), где каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из $-NR^Z R^Z$, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила.

[70] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу 25 (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (II), (III), (IIIA) или (IIIB), где каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из замещенного и незамещенного арила.

[71] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (II), (III), (IIIA) или (IIIB), где каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из замещенного и незамещенного гетероарила.

30 [72] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (II), (III), (IIIA) или (IIIB), где

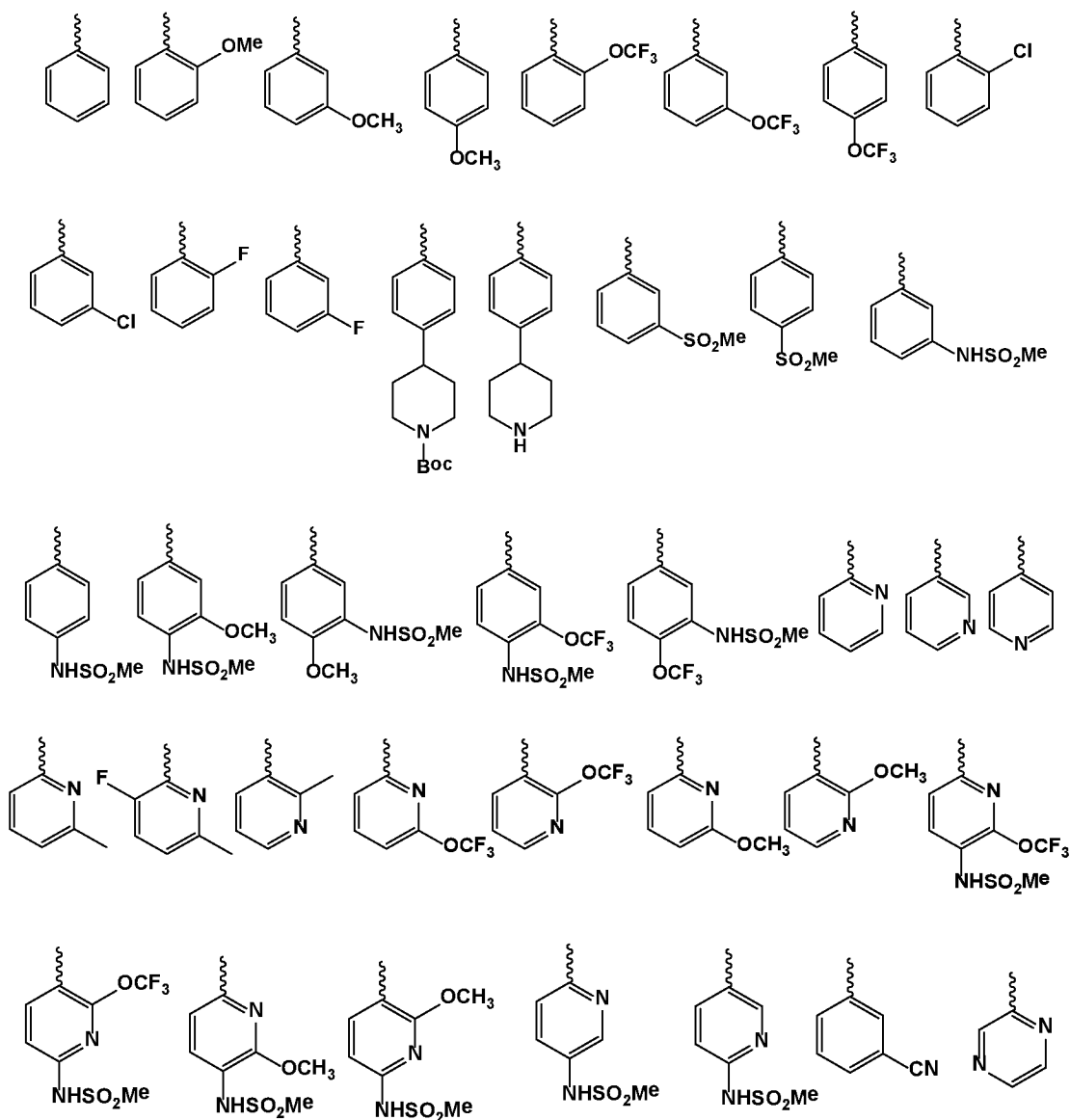
(i) R^1 представляет собой замещенный или незамещенный арил, и R^2 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил;

(ii) R^1 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил, и R^2 представляет собой замещенный или незамещенный арил;

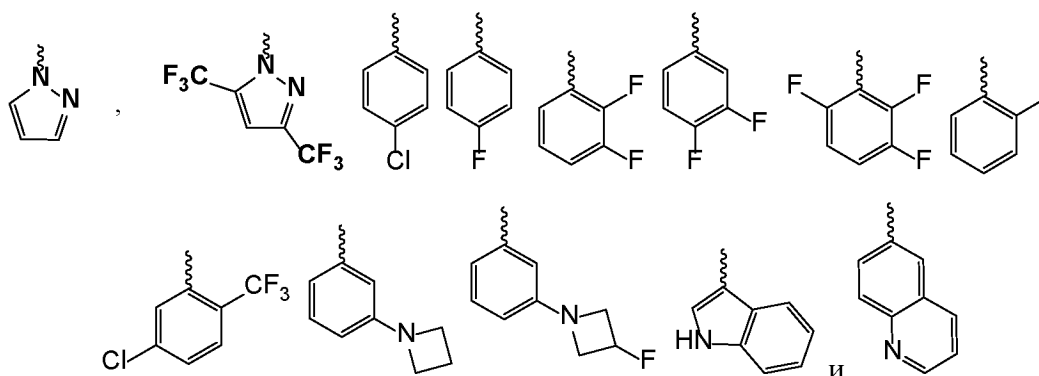
5 (iii) R^1 и R^2 оба независимо представляют собой замещенный или незамещенный арил; или

(iv) R^1 и R^2 оба независимо представляют собой замещенный или незамещенный гетероарил.

[73] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу
10 (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (II), (III), (IIIА) или (IIIВ), где каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из



15



[74] Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (II), (III), (IIIА) или (IIIВ), где R^x и R^y представляют собой водород.

[75] Типовые соединения согласно настоящему изобретению включают соединения, перечисленные ниже (см. также таблицы 1 и 2), и их фармацевтически приемлемые соли. Настоящее изобретение не следует рассматривать как ограниченное указанными соединениями.

- 10 1. 2-(2-хлорфенил)-N-{5-[4-(5-(2-(2-метоксифенил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бут-1-инил]пиридин-2-ил}ацетамид
2. 2-(2-хлорфенил)-N-{5-[4-(5-(2-(2-метоксифенил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил]пиридин-2-ил}ацетамид
3. 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид
- 15 4. 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(4-(5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридин-2-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид
5. 2-(пиридин-3-ил)-N-(5-(4-(5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридин-2-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид
- 20 6. 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(4-(5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пирозин-2-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид
7. 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(4-(2-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиримидин-5-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид
8. 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(4-(5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)ацетамид
- 25 9. N-(6-метил-5-(4-(5-(2-(пиридин-2-ил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид
10. 2-(пиридин-3-ил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид

11. 2-(пиридин-3-ил)-N-(5-(4-(5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)-1,3,4-
тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)ацетамид
12. 2-(2-хлорфенил)-N-(5-(4-(6-(2-(пиридин-3-ил)ацетамидо)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-
тиадиазол-2-ил)ацетамид
- 5 13. 2-(3-(метилсульфонил)фенил)-N-(5-(4-(6-(2-(пиридин-3-ил)ацетамидо)пиридин-3-
ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид
14. 2-(4-(метилсульфонил)фенил)-N-(5-(4-(6-(2-(пиридин-3-ил)ацетамидо)пиридин-3-
ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид
15. 2-(пиридин-3-ил)-N-(5-(4-(5-(2-(пиридин-3-ил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-
10 ил)бутил)пиридин-2-ил)ацетамид
16. 2-(3-(трифторметокси)фенил)-N-(5-(4-(5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)-
1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)ацетамид
17. 2-(3-цианофенил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридин-3-
ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид
- 15 18. 2-(3-хлорфенил)-N-(5-(4-(6-(2-(пиридин-3-ил)ацетамидо)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-
тиадиазол-2-ил)ацетамид
19. 2-(2-фторфенил)-N-(5-(4-(6-(2-(пиридин-3-ил)ацетамидо)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-
тиадиазол-2-ил)ацетамид
20. 2-(3-фторфенил)-N-(5-(4-(6-(2-(пиридин-3-ил)ацетамидо)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-
20 тиадиазол-2-ил)ацетамид
21. N-(6-фтор-5-(4-(5-(2-(пиридин-3-ил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-
ил)бутил)пиридин-2-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид
22. 2-(пиридин-4-ил)-N-(5-(4-(5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)-1,3,4-
тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)ацетамид
- 25 23. 2-хлор-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридин-3-ил)бутил)-
1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропанамид
24. 2-хлор-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридин-3-ил)бутил)-
1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутанамид
25. 2-(2-хлорфенил)-N-(5-(4-(5-(2-(пиридин-2-ил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-
30 ил)бутил)пиридин-2-ил)ацетамид
26. 2-(2-хлорфенил)-N-(5-(4-(5-(2-(пиридин-3-ил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-
ил)бутил)пиридин-2-ил)ацетамид
27. N-(5-(4-(5-(2-(1H-пирозол-1-ил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-
ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид

28. 2-(пиразин-2-ил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид
29. N-(6-фтор-5-(4-(5-(2-(пиридин-2-ил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид
- 5 30. 2-(3-(метилсульфонамидо)фенил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)-ацетамидо)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид
31. 2-(4-(метилсульфонамидо)фенил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)-ацетамидо)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид
32. N-(6-фтор-5-(4-(5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)-2-(пиридин-2-ил)ацетамид
- 10 33. Трет-бутил-4-(4-(2-оксо-2-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)-пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-иламино)этил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат
34. Гидрохлорид 2-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)-фенил)ацетамидо)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида
- 15 35. 2-(3,5-бис(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)-фенил)ацетамидо)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид
36. Гидрохлорид 2-(3-(пиперидин-4-ил)фенил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)-фенил)ацетамидо)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида
- 20 37. 3-фтор-6-метил-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиколинамид
38. N-(6-фтор-5-(4-(5-(2-(пиридин-3-ил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)-2-(пиридин-2-ил)ацетамид
39. N-(6-фтор-5-(4-(5-(2-(3-(метилсульфонамидо)фенил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид
- 25 40. N,N'-(5,5'-(бутан-1,4-диил)бис(пиридин-5,2-диил))бис(2-(3-(трифторметокси)фенил)-ацетамид)
41. N-(5-(4-(3-фтор-4-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)фенил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-(пиридин-2-ил)ацетамид
- 30 42. N-(5-(4-(3-фтор-4-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)фенил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-(пиридин-3-ил)ацетамид

Таблица 1

Пр.	Структура	Пр.	Структура
-----	-----------	-----	-----------

1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	

31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	

101. *N,N'*-(5,5'-(циклогексан-1,4-диил)бис(1,3,4-тиадиазол-5,2-диил))бис(2-фенилацетамид)

5 102. *N,N'*-(5,5'-(циклогексан-1,4-диил)бис(1,3,4-тиадиазол-5,2-диил))бис(2-(пиридин-3-ил)ацетамид)

103. *N,N'*-(5,5'-(циклогексан-1,4-диил-бис(метилен))бис(1,3,4-тиадиазол-5,2-диил))бис(2-(пиридин-3-ил)ацетамид)

104. *N,N'*-(5,5'-(циклогексан-1,4-диил-бис(метилен))бис(1,3,4-тиадиазол-5,2-диил))бис(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид)

10 105. 2-(пиридин-2-ил)-*N*-(5-((4-((5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)циклогексил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид

106. *N,N'*-(5,5'-(циклогексан-1,4-диил-бис(метилен))бис(1,3,4-тиадиазол-5,2-диил))бис(2-(пиридин-2-ил)ацетамид)

15 107. 2-(пиридин-2-ил)-*N*-(5-(3-((6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)-пиридин-3-ил)метил)циклобутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид

108. 2-(пиридин-3-ил)-N-(5-(3-(((6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)-пиридин-3-ил)метил)циклобутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид

109. 2-(пиридин-3-ил)-N-(5-(((3-(5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклобутил)метил)пиридин-2-ил)ацетамид

5 110. 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(3-(((6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)-пиридазин-3-ил)метил)циклобутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид

Таблица 2

Пр.	Структура	Пр.	Структура
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	

10 [76] Другой вариант реализации настоящего изобретения представляет собой способ ингибирования глутаминазы у пациента путем введения пациенту эффективного количества по меньшей мере одного соединения согласно настоящему изобретению (например, соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (II), (III), (IIIА) или (IIIВ), такого как определено выше).

[77] Другой вариант реализации настоящего изобретения представляет собой способ лечения воспалительного, аутоиммунного или пролиферативного заболевания (например, путем ингибирования глутаминазы) путем введения пациенту, нуждающемуся в указанном лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения согласно настоящему изобретению. В одном из вариантов реализации соединение согласно настоящему изобретению ингибирует глутаминазу (т.е. эффективное количество соединения вводят для ингибирования глутаминазы).

[78] Другой вариант реализации настоящего изобретения представляет собой способ лечения воспалительного, аутоиммунного или пролиферативного заболевания (например, путем ингибирования глутаминазы) путем введения пациенту, нуждающемуся в указанном лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения согласно настоящему изобретению в комбинации (одновременно или последовательно) по меньшей мере с одним другим противовоспалительным, иммуномодулирующим или противораковым агентом. В одном из вариантов реализации соединение согласно настоящему изобретению ингибирует глутаминазу.

[79] Более конкретно, соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (II), (III), (IIIА) и (IIIВ) и их фармацевтически приемлемые сложные эфиры или соли можно вводить для лечения, предотвращения и/или ослабления заболеваний или нарушений, связанных с глутамином, в частности для ослабления заболеваний или нарушений, опосредованных глутамином, включая, но не ограничиваясь ими, воспалительные заболевания или нарушения, аутоиммунные заболевания или нарушения и рак и другие пролиферативные заболевания или нарушения.

[80] Соединения согласно настоящему изобретению подходят для лечения различных раковых заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими:

- 25 • карциному, включая карциному мочевого пузыря, груди, толстой кишки, почки, печени, легкого, включая мелкоклеточный рак легкого, пищевода, желчного пузыря, яичников, поджелудочной железы, желудка, шейки матки, щитовидной железы, простаты и кожи, включая плоскоклеточную карциному;
- 30 • гемопозитические опухоли лимфоидной природы, включая лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, волосатоклеточную лимфому и лимфому Беркитта;

- гемопозитические опухоли миелоидной природы, включая острый и хронический миелогенный лейкоз, миелодиспластический синдром и промиелоцитарный лейкоз;
- опухоли мезенхимального происхождения, включая фибросаркому и рабдомиосаркому;
- опухоли центральной и периферической нервной системы, включая астроцитому, нейробластому, глиому и шванномы; и
- другие опухоли, включая меланому, семиному, тератокарциному, остеосаркому, пигментную ксеродерму, кератоакантому, фолликулярный рак щитовидной железы и саркому Капоши.

[81] Вследствие ключевой роли глутаминазы и глутамина для регуляции клеточной пролиферации ингибиторы глутаминазы согласно настоящему изобретению могут действовать как обратимые цитостатические агенты и, таким образом, могут подходить для лечения любых болезненных процессов, которые отличаются нарушенной клеточной пролиферацией, например, доброкачественной гиперплазии простаты, семейного аденоматозного полипоза, нейрофиброматоза, атеросклероза, фиброза легких, артритического заболевания (например, артрита), псориаза, гломерулонефрита, рестеноза после ангиопластики или сосудистой хирургии, образования гипертрофических рубцов, воспалительной болезни кишечника, отторжения трансплантата, эндотоксического шока и грибковых инфекций.

[82] Соединения согласно настоящему изобретению подходят в качестве модуляторов апоптоза для лечения рака (включая но не ограничиваясь ими, типы, отмеченные выше в настоящем описании), вирусных инфекций (включая, но не ограничиваясь ими, герпесвирус, поксвирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус Синдбис и аденовирус), предотвращения развития СПИД у индивидуумов, пораженных ВИЧ, аутоиммунных заболеваний (включая, но не ограничиваясь ими, системную красную волчанку, аутоиммунный гломерулонефрит, ревматоидный артрит, псориаз, воспалительную болезнь кишечника и аутоиммунный сахарный диабет), нейродегенеративных нарушений (включая, но не ограничиваясь ими, болезнь Альцгеймера, слабоумие, связанное со СПИД, болезнь Паркинсона, амиотрофический боковой склероз, пигментный ретинит, атрофию скелетных мышц и мозжечковую дегенерацию), миелодиспластических синдромов, апластической анемии, ишемического повреждения, связанного с инфарктом миокарда, инсульта и реперфузионного

повреждения, аритмии, атеросклероза, заболеваний печени, вызванных токсинами или алкоголем, гематологических заболеваний (включая, но не ограничиваясь ими, хроническую анемию и апластическую анемию), дегенеративных заболеваний скелетно-мышечной системы (включая, но не ограничиваясь ими, остеопороз и артрит),
5 риносинусита при повышенной чувствительности к аспирину, кистозного фиброза, рассеянного склероза, заболеваний почки и боли при раке.

[83] Соединения согласно настоящему изобретению могут модулировать уровень синтеза РНК и ДНК в клетке. Указанные агенты, таким образом, подходят для лечения вирусных инфекций (включая, но не ограничиваясь ими, ВИЧ, вирус папилломы
10 человека, герпесвирус, поксвирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус Синдбис и аденовирус).

[84] Соединения согласно настоящему изобретению подходят для хемотерапии рака. Хемотерапию определяют как подавление развития инвазивного рака путем блокировки исходного мутагенного явления или блокировки развития предзлокачественных клеток, которые уже подверглись атаке, или подавления рецидива
15 опухоли. Соединения, описанные в настоящей заявке, также подходят для подавления ангиогенеза и метастазов опухоли. Один из вариантов реализации изобретения представляет собой способ подавления ангиогенеза или метастазов опухоли у пациента, нуждающегося в этом, путем введения эффективного количества одного или более соединений согласно настоящему изобретению.

[85] Другой вариант реализации настоящего изобретения представляет собой способ лечения системного иммунного заболевания (например, аутоиммунного
20 заболевания), заболевания или нарушения, сопровождающегося воспалением (например, астмы, хронической обструктивной болезни легких, ревматоидного артрита, воспалительной болезни кишечника, гломерулонефрита, нейровоспалительных заболеваний, рассеянного склероза, увеита и нарушений иммунной системы), рака или
25 другого пролиферативного заболевания, заболевания или нарушения печени или заболевания или нарушения почек. Способ включает введение эффективного количества одного или более соединений согласно настоящему изобретению.

[86] Примеры иммунных нарушений включают, но не ограничиваются ими, псориаз, ревматоидный артрит, васкулит, воспалительную болезнь кишечника, дерматит, остеоартрит, астму, воспалительную болезнь мышц, аллергическое заболевание
30 (например, аллергический ринит), вагинит, интерстициальный цистит, склеродерму, остеопороз, экзему, отторжение алло- или ксенотрансплантата (органа, костного мозга,

стволовых клеток и других клеток и тканей), болезнь «трансплантат-против-хозяина», красную волчанку, воспалительное заболевание, диабет I типа, фиброз легких, дерматомиозит, синдром Шегрена, тиреоидит (например, тиреоидит Хашимото и аутоиммунный тиреоидит), тяжелую миастению, аутоиммунную гемолитическую анемию, 5 рассеянный склероз, кистозный фиброз, хронический рецидивирующий гепатит, первичный цирроз печени, аллергический конъюнктивит и атопический дерматит.

[87] В одном из вариантов реализации соединения, описанные в настоящей заявке, применяют в качестве иммунодепрессантов для предотвращения отторжения трансплантата, отторжения алло- или ксенотрансплантата (органа, костного мозга, 10 стволовых клеток, других клеток и тканей) и болезни «трансплантат-против-хозяина». В других вариантах реализации отторжение трансплантата происходит при трансплантации ткани или органа. В дополнительных вариантах реализации болезнь «трансплантат-против-хозяина» возникает при трансплантации костного мозга или стволовых клеток. Один из вариантов реализации представляет собой способ предотвращения или снижения 15 риска отторжения трансплантата, отторжения алло- или ксенотрансплантата (органа, костного мозга, стволовых клеток, других клеток и тканей) или болезни «трансплантат-против-хозяина» путем введения эффективного количества одного или более соединений согласно настоящему изобретению.

[88] Соединения согласно настоящему изобретения также применяют в комбинации (вводят совместно или последовательно) с известными способами лечения 20 рака, такими как лучевая терапия, или совместно с цитостатическими, цитотоксическими или противораковыми агентами, включая, но не ограничиваясь ими, например, агенты, воздействующие на ДНК, такие как цисплатин или доксорубин; ингибиторы топоизомеразы II, такие как этопозид; ингибиторы топоизомеразы I, такие как СРТ-11 или топотекан; агенты, взаимодействующие с тубулином, такие как паклитаксел, доцетаксел 25 или природные или синтетические эпотилоны (например, иксабепилон); гормональные агенты, такие как тамоксифен; ингибиторы тимидилатсинтазы, такие как 5-фторурацил; и антиметаболиты, такие как метотрексат, другие ингибиторы тирозинкиназ, такие как Iressa и OSI-774; ингибиторы ангиогенеза; ингибиторы EGF; ингибиторы VEGF; 30 ингибиторы CDK; ингибиторы SRC; ингибиторы c-Kit; ингибиторы Her1/2 и моноклональные антитела к рецепторам факторов роста, такие как эрбитукс (EGF) и герцептин (Her2), а также другие модуляторы протеинкиназ.

[89] Соединения согласно настоящему изобретению также применяют в комбинации (вводят совместно или последовательно) с одним или более стероидными

противовоспалительными препаратами, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или производными с иммуноселективным противовоспалительным действием (ImSAID).

5 [90] В изобретении дополнительно предложена фармацевтическая композиция, содержащая одно или более соединений согласно настоящему изобретению (таких как соединение, имеющее формулу (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (II), (III), (IIIА) или (IIIВ)) совместно с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать один или более активных ингредиентов, указанных выше, таких как другие стероидные противовоспалительные препараты, 10 нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), производные с иммуноселективным противовоспалительным действием (ImSAID) или противораковые агенты.

[91] В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество одного или более соединений 15 формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (II), (III), (IIIА) или (IIIВ).

[92] Другой вариант реализации представляет собой способ лечения аутоиммунных нарушений у пациента, нуждающегося в этом, путем введения терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению. Например, соединения согласно настоящему изобретению являются эффективными для 20 лечения астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), ревматоидного артрита, псориаза, волчанки и экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЭАЭ).

[93] Другой вариант реализации представляет собой способ лечения аллергического ринита у пациента, нуждающегося в этом, путем введения терапевтически 25 эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению.

[94] Другой вариант реализации представляет собой способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, путем введения терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению. Например, соединения согласно настоящему изобретению являются эффективными для лечения гемопоэтических 30 опухолей лимфоидной природы, лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, В-клеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, волосатоклеточной лимфомы и лимфомы Беркитта; гемопоэтических опухолей миелоидной природы, острого миелогенного лейкоза,

хронического миелогенного лейкоза, миелодиспластического синдрома и промиелоцитарного лейкоза. Соединения согласно настоящему изобретению также являются эффективными для лечения карциномы мочевого пузыря, карциномы груди, карциномы толстой кишки, карциномы почки, карциномы печени, карциномы легкого, мелкоклеточного рака легкого, рака пищевода, рака желчного пузыря, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака желудка, рака шейки матки, рака щитовидной железы, рака простаты, рака кожи, плоскоклеточной карциномы, опухолей мезенхимального происхождения, фибросаркомы, рабдомиосаркомы, опухолей центральной и периферической нервной системы, астроцитомы, нейробластомы, глиомы, шванномы, меланомы, семиномы, тератокарциномы, остеосаркомы, пигментной ксенодермы, кератоакантомы, фолликулярного рака щитовидной железы и саркомы Капоши.

[95] Другой вариант реализации представляет собой способ лечения лейкоза у пациента, нуждающегося в этом, путем введения терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению. Например, соединения согласно настоящему изобретению являются эффективными для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), неходжкинской лимфомы (НХЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), множественной миеломы (ММ), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (МЛЛ) и индолентной неходжкинской лимфомы (И-НХЛ).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[01] Согласно настоящему описанию следует использовать следующие определения, если не указано иное. Кроме того, многие группы, определенные в настоящем описании, могут быть необязательно замещены. Перечень заместителей в определении является примерным, и его не следует рассматривать как ограничивающий заместители, определенные где-либо в настоящем описании.

[02] Термин «алкил», если конкретно не указано иное, относится к радикалу с линейной или разветвленной углеводородной цепью, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенных фрагментов, включающему от одного до восьми атомов углерода, который присоединен к остатку молекулы посредством простой связи, например, к метилу, этилу, н-пропилу, 1-метилэтилу (изопропилу), н-бутилу, н-пентилу и 1,1-диметилэтилу (трет-бутилу). Термин «C₁₋₃ алкил» относится к алкильной группе, такой как определено выше, содержащей не более 3 атомов углерода. Термин «C₁₋₆ алкил» относится к алкильной группе, такой как определено выше,

содержащей не более 6 атомов углерода. В соответствующих случаях термин «алкил» относится к радикалу с углеводородной цепью, такому как отмечено выше, который является двухвалентным.

5 **[03]** Термин «алкенил», если конкретно не указано иное, относится к алифатической углеводородной группе, содержащей одну или более углерод-углеродных двойных связей, которая может представлять собой линейную или разветвленную цепь, содержащую от примерно 2 до примерно 10 атомов углерода, например, к этенилу, 1-пропенилу, 2-пропенилу (аллилу), изопропенилу, 2-метил-1-пропенилу, 1-бутенилу и 2-бутенилу. Термин «C₂₋₆ алкенил» относится к алкенильной группе, такой как определено
10 выше, содержащей не более 6 атомов углерода. В соответствующих случаях термин «алкенил» относится к углеводородной группе, такой как отмечено выше, которая является двухвалентной.

[04] Термин «алкинил», если конкретно не указано иное, относится к линейному или разветвленному гидрокарбильному радикалу, содержащему по меньшей
15 мере одну углерод-углеродную тройную связь и включающему от 2 до 12 атомов углерода (при этом согласно настоящему изобретению предпочтительными являются радикалы, содержащие от 2 до 10 атомов углерода), например, к этинилу, пропинилу и бутинилу. Термин «C₂₋₆ алкинил» относится к алкинильной группе, такой как определено выше, содержащей не более 6 атомов углерода. В соответствующих случаях термин «алкинил»
20 относится к гидрокарбильному радикалу, такому как отмечено выше, который является двухвалентным.

[05] Термин «алкокси», если конкретно не указано иное, обозначает алкильную, циклоалкильную или циклоалкилалкильную группу, такую как определено
25 выше, присоединенную через кислородный мостик к остатку молекулы. Термин «замещенный алкокси» относится к алкоксигруппе, где алкильный фрагмент является замещенным (т.е. -O-(замещенный алкил)). Например, «алкокси» относится к группе -O-алкил, содержащей от 1 до 8 атомов углерода, имеющей линейную, разветвленную, циклическую конфигурацию и их комбинации, присоединенной к исходной структуре через атом кислорода. Примеры включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси,
30 циклопропилокси и циклогексилокси. В соответствующих случаях термин «алкокси» относится к группе, такой как указано выше, которая является двухвалентной.

[06] Термин «циклоалкил», если конкретно не указано иное, обозначает неароматическую моно- или полициклическую систему колец, содержащую от примерно

3 до 12 атомов углерода, такую как циклопропил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил. Примеры полициклических циклоалкильных групп включают пергидронафтил, адамантил и норборнильные группы, мостиковые циклические группы и спиробициклические группы, например, спиро(4,4)нон-2-ил. Термин «C₃₋₆ циклоалкил»
5 относится к циклоалкильной группе, такой как определено выше, содержащей не более 6 атомов углерода. Термин «C₃₋₁₀ циклоалкил» относится к циклоалкильной группе, такой как определено выше, содержащей от 3 до 10 атомов углерода. Термин «C₄₋₁₀ циклоалкил» относится к циклоалкильной группе, такой как определено выше, содержащей от 4 до 10 атомов углерода. В соответствующих случаях термин «циклоалкил» относится к системе
10 колец, такой как указано выше, которая является двухвалентной.

[07] Термин «циклоалкилалкил», если конкретно не указано иное, относится к радикалу, включающему циклическое кольцо, содержащее от примерно 3 до 8 атомов углерода, непосредственно присоединенное к алкильной группе, которая в свою очередь присоединена к основной структуре через любой атом углерода алкильной группы,
15 такому как циклопропилметил, циклобутилэтил и цикlopентилэтил.

[08] Термин «циклоалкенил», если конкретно не указано иное, относится к радикалам, включающим циклическое кольцо, содержащее от примерно 3 до 8 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, таким как циклопропенил, циклобутенил и цикlopентенил. Термин «циклоалкенилалкил» относится
20 к циклоалкенильной группе, непосредственно присоединенной к алкильной группе, которая в свою очередь присоединена к основной структуре через любой атом углерода алкильной группы.

[09] Термин «арил», если конкретно не указано иное, относится к ароматическим радикалам, содержащим от 6 до 20 атомов углерода, таким как фенил, нафтил, тетрагидронафтил, инданил и бифенил.
25

[10] Термин «арилалкил», если конкретно не указано иное, относится к арильной группе, такой как определено выше, непосредственно связанной с алкильной группой, такой как определено выше, например, к -CH₂C₆H₅ и -C₂H₅C₆H₅.

[11] Термин «гетероциклическое кольцо», если конкретно не указано иное,
30 относится к неароматическому 3-15-членному кольцевому радикалу, состоящему из атомов углерода и по меньшей мере одного гетероатома, выбранного из азота, фосфора, кислорода и серы. Для задач настоящего изобретения гетероциклический кольцевой радикал может представлять собой моно-, би-, три- или тетрациклическую систему колец,

которая может включать системы конденсированных, мостиковых или спиро-колец, и атомы азота, фосфора, углерода, кислорода или серы в гетероциклическом кольцевом радикале могут быть необязательно окислены до различных степеней окисления. Кроме того, атом азота необязательно может быть четвертичным. Гетероциклический кольцевой радикал может быть присоединен к основной структуре через любой гетероатом или атом углерода.

[12] Термин «гетероциклил», если конкретно не указано иное, относится к гетероциклическому кольцевому радикалу, такому как определено выше. Гетероциклильный кольцевой радикал может быть присоединен к основной структуре через любой гетероатом или атом углерода.

[13] Термин «гетероциклилалкил», если конкретно не указано иное, относится к гетероциклическому кольцевому радикалу, такому как определено выше, непосредственно связанному с алкильной группой. Гетероциклилалкильный радикал может быть присоединен к основной структуре через любой атом углерода в алкильной группе. Примеры указанных гетероциклоалкильных радикалов включают, но не ограничиваются ими, диоксоланил, тиенил, [1,3]дитианил, дикагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотиоморфолинил и 1,1-диоксотиоморфолинил.

[14] Термин «гетероарил», если конкретно не указано иное, относится к необязательно замещенному 5-14-членному ароматическому кольцу, содержащему один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, в качестве атомов кольца. Гетероарил может представлять собой моно-, би- или трициклическую систему колец. Примеры указанных «гетероциклических колец» или «гетероарильных» радикалов включают, но не ограничиваются ими, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пирролил, фуранил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, бензофуранил, индолил, бензотиазолил, бензоксазолил, карбазолил, хинолил, изохинолил, азетидинил, акридинил, бензодиоксолил, бензодиоксанил, бензофуранил, карбазолил, циннолинил, диоксоланил, индолизинил, нафтиридинил, пергидроазепинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, хиназолинил, хиноксалинил, тетразолил, тетрагидроизохинолил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-

оксопирролидинил, 2-оксазепинил, азепинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиридазинил, оксазолинил, оксазолидинил, триазолил, инданил, изоксазолил, изоксазолидинил, морфолинил, тиазолинил, тиазолидинил, изотиазолил, хинуклидинил, изотиазолидинил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, декагидроизохинолил, бензимидазолил, тиадиазолил, бензопиранил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тиенил, бензотиенил, тиаморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид, тиаморфолинилсульфон, диоксафосфоланил, оксадиазолил, хроманил и изохроманил. Гетероарильный кольцевой радикал может быть присоединен к основной структуре через любой гетероатом или атом углерода. Термин «замещенный гетероарил» также включает системы колец, замещенные одним или более оксидными (-O-) заместителями, такие как N-оксиды пиридинила.

[15] Термин «гетероарилалкил», если конкретно не указано иное, относится к гетероарильному кольцевому радикалу, такому как определено выше, непосредственно присоединенному к алкильной группе. Гетероарилалкильный радикал может быть присоединен к основной структуре через любой атом углерода алкильной группы.

[16] Термин «циклическое кольцо» относится к циклическому кольцу, содержащему от 3 до 10 атомов углерода.

[17] Термин «замещенный», если конкретно не указано иное, относится к замещению каким-либо одним или любой комбинацией следующих заместителей, которые могут быть одинаковыми или различными и независимо выбраны из водорода, гидроксид, галогена, карбоксила, циано, нитро, оксо (=O), тио (=S), замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкенилалкила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного гетероарилалкила, замещенного или незамещенного гетероциклического кольца, замещенного гетероциклилалкильного кольца, замещенного или незамещенного гуанидина, -COOR^x, -C(O)R^x, -C(S)R^x, -C(O)NR^xR^y, -C(O)ONR^xR^y, -NR^yR^z, -NR^xCONR^yR^z, -N(R^x)SOR^y, -N(R^x)SO₂R^y, -(=N-N(R^x)R^y), -NR^xC(O)OR^y, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y-, -NR^xC(S)R^y, -NR^xC(S)NR^yR^z, -SONR^xR^y-, -SO₂NR^xR^y-, -OR^x, -OR^xC(O)NR^yR^z, -OR^xC(O)OR^y-, -OC(O)R^x, -OC(O)NR^xR^y, -R^xNR^yC(O)R^z, -R^xOR^y, -R^xC(O)OR^y, -R^xC(O)NR^yR^z, -R^xC(O)R^x, -R^xOC(O)R^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x и -ONO₂, где R^x, R^y и R^z в каждой из указанных выше групп могут

представлять собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкокси, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арилалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный циклоалкилалкил, замещенный или незамещенный циклоалкенил, замещенный или незамещенный амина, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный гетероарилалкил, замещенное или незамещенное гетероциклическое кольцо или замещенное гетероциклилалкильное кольцо, или любые два из R^x , R^y и R^z могут быть объединены с образованием замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может необязательно содержать гетероатомы, которые могут быть одинаковыми или различными и которые выбраны из O, NR^x (например, R^x может представлять собой водород или C_{1-6} алкил) или S. Заместители или комбинации заместителей, охваченные настоящим изобретением, предпочтительно представляют собой заместители, которые обеспечивают образование стабильного или разрешенного с точки зрения химии соединения. Термин «стабильный», используемый в настоящем описании, относится к соединениям или структуре, которые по существу не изменяются в условиях, в которых проводят их получение, детектирование и предпочтительно выделение, очистку и введение в состав фармацевтической композиции. Заместители в вышеуказанных «замещенных» группах не могут быть дополнительно замещены. Например, если заместитель «замещенного алкила» представляет собой «замещенный арил», то заместитель «замещенного арила» не может представлять собой «замещенный алкенил».

[18] Термин «галоген-», «галогенид» или в качестве альтернативы «галоген» обозначает фтор, хлор, бром или йод. Термины «галогеналкил», «галогеналкенил», «галогеналкинил» и «галогеналкокси» включают алкильные, алкенильные, алкинильные и алкокси-структуры, которые замещены одной или более галогеновыми группами или их комбинациями. Например, термины «фторалкил» и «фторалкокси» включают галогеналкил и галогеналкоксигруппы, соответственно, в которых галоген представляет собой фтор.

[19] Термин «защитная группа» или «PG» относится к заместителю, который применяют для блокировки или защиты конкретной функциональной группы. Другие функциональные группы в соединении могут сохранять реакционную активность. Например, «аминозащитная группа» представляет собой заместитель, присоединенный к аминогруппе, который блокирует или защищает функциональную аминогруппу в

соединении. Подходящие аминозащитные группы включают, но не ограничиваются ими, ацетил, трифторацетил, трет-бутоксикарбонил (BOC), бензилоксикарбонил (Cbz) и 9-флуоренилметиленоксикарбонил (Fmoc). Аналогично, «гидроксизащитная группа» относится к заместителю гидроксигруппы, который блокирует или защищает функциональную гидроксигруппу. Подходящие гидроксизащитные группы включают, но не ограничиваются ими, ацетил и силил. «Карбоксизащитная группа» относится к заместителю карбоксигруппы, который блокирует или защищает функциональную карбоксигруппу. Подходящие карбоксизащитные группы включают, но не ограничиваются ими, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$, цианоэтил, 2-(триметилсилил)этил, 2-(триметилсилил)этоксиметил, 2-(п-толуолсульфонил)этил, 2-(п-нитрофенилсульфонил)этил, 2-(дифенилфосфино)этил и нитроэтил. Общее описание защитных групп и их применения см. в T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

[20] Определенные соединения, описанные в настоящей заявке, содержат один или более асимметрических центров и, таким образом, могут включать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (R)- или (S)-. Подразумевается, что химические частицы, фармацевтические композиции и способы согласно настоящему изобретению включают все указанные возможные изомеры, включая рацемические смеси, оптически чистые формы и промежуточные смеси. Неограничивающие примеры промежуточных смесей включают смеси изомеров в отношении 10:90, 13:87, 17:83, 20:80 или 22:78. Оптически активные (R)- и (S)-изомеры можно получать при помощи хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделять при помощи традиционных способов. Если соединения, описанные в настоящей заявке, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и, если конкретно не указано иное, предполагается, что соединения включают E- и Z-геометрические изомеры.

[21] Термин «таутомеры» относится к соединениям, которые характеризуются относительно простым взаимным превращением изомерных форм в состоянии равновесия. Предполагается, что указанные формы охвачены настоящим изобретением. «Таутомеры» представляют собой изомеры с различной структурой, которые превращаются друг в друга путем таутомеризации. «Таутомеризация» является формой изомеризации и включает прототропную таутомеризацию или таутомеризацию протонного сдвига, которую рассматривают как элемент кислотно-основной химии. «Прототропная таутомеризация» или «таутомеризация протонного сдвига» включает

миграцию протона, сопровождаемую изменениями порядка связей, и часто взаимную замену простой связи и соседней двойной связи. Если таутомеризация является возможной (например, в растворе), то можно достигать химического равновесия таутомеров. Примером таутомеризации является кето-енольная таутомеризация.

5 Конкретным примером кето-енольной таутомеризации является взаимное превращение таутомеров пентан-2,4-диона и 4-гидроксипент-3-ен-2-она. Другим примером таутомеризации является кето-фенольная таутомеризация. Конкретным примером кето-фенольной таутомеризации является взаимное превращение таутомеров пиридин-4(1H)-она и пиридин-4-ола.

10 [22] Определенные соединения, описанные в настоящей заявке, могут содержать конформационные стереоизомеры, которые образуются при стереоизомерии, при которой изомеры могут превращаться друг в друга исключительно путем вращения относительно формально простых связей. Указанные изомеры в общем случае называют конформационными изомерами или конформерами, также их можно называть
15 ротамерами. Типы конформационных изомеров связаны с пространственной ориентацией заместителей относительно двух соседних атомов. Конформационная изомерия включает конформационные кольцевые изомеры, такие как конформации циклогексана (конформеры «кресло» и «ванна») и «сложенные» конформации циклобутана (или «бабочка»). «Атропизомеры» относятся к конформационным стереоизомерам, которые
20 образуются, если вращение относительно простой связи в молекуле запрещено или значительно затруднено из-за стерических взаимодействий с другими фрагментами молекулы, и заместители при обоих концах простой связи являются асимметрическими. Если барьер вращения относительно простой связи является достаточно высоким, и взаимное превращение конформаций является достаточно медленным, то можно
25 проводить разделение и выделение изомерных частиц. Предполагается, что указанные изомеры охвачены настоящим изобретением.

[23] «Уходящая группа или атом» представляет собой любую группу или атом, которая(-ый) в реакционных условиях отщепляется от исходного вещества и тем самым ускоряет взаимодействие на конкретном участке. Подходящие примеры указанных
30 групп, если конкретно не указано иное, представляют собой атомы галогенов и мезилокси-, п-нитробензолсульфонилокси- и тозиллоксигруппы.

[24] Термин «пролекарство» относится к соединению, которое является неактивным предшественником соединения и превращается в активную форму в организме в результате обычных метаболических процессов. Разработка пролекарств

обсуждается в общем случае в Hardma, et al. (ред.), Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9-е изд., pp. 11-16 (1996). Подробное обсуждение предложено в Higuchi, et al., Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ASCD Symposium Series, и Roche (ред.), Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987). Для иллюстрации, пролекарства могут превращаться в фармакологически активную форму посредством гидролиза, например, сложноэфирной или амидной линкерной группы, для встраивания или введения функциональной группы в конечный продукт. Пролекарства могут подходить для взаимодействия с эндогенным соединением для образования водорастворимого конъюгата, который дополнительно усиливает фармакологические свойства соединения, например, период полувыведения из кровотока. В качестве альтернативы пролекарства могут подходить для ковалентной модификации по функциональной группе с применением, например, глюкуроновой кислоты, сульфата, глутатиона, аминокислот или ацетата. Получаемый конъюгат может быть неактивным и выводится с мочой или приобретает повышенную активность по сравнению с исходным соединением. Высокомолекулярные конъюгаты также могут выводиться в желчь, подвергаться ферментному расщеплению и высвобождаться обратно в кровоток, что тем самым эффективно увеличивает биологический период полувыведения вводимого исходного соединения.

[25] Термин «сложный эфир» относится к соединению, которое образуется в результате взаимодействия кислоты со спиртом при отщеплении воды. Сложный эфир может быть представлен общей формулой $RCOOR'$.

[26] Предполагается, что указанные пролекарства и сложные эфиры включены в объем настоящего изобретения.

[27] Кроме того, настоящее изобретение также включает соединения, которые отличаются исключительно наличием одного или более атомов, обогащенных одним из изотопов, например, заменой водорода на дейтерий или тритий или заменой углерода на углерод, обогащенный ^{13}C или ^{14}C .

[28] Соединения согласно настоящему изобретению также могут содержать изотопы одного или более атомов, составляющих указанные соединения, относительное содержание которых отличается от природного. Например, соединения могут быть мечены радиоактивными изотопами, такими как, например, тритий (3H), йод-125 (^{125}I) или углерод-14 (^{14}C). Все изотопные формы соединений согласно настоящему

изобретению, которые могут быть радиоактивными или нерадиоактивными, включены в объем настоящего изобретения.

[29] Фармацевтически приемлемые соли, составляющие часть настоящего изобретения, включают соли, полученные из неорганических оснований, таких как Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn и Mn; соли органических оснований, таких как N,N'-диацетилэтилендиамин, глюкамин, триэтиламин, холин, гидроксид, дициклогексиламин, метформин, глицинол и фенилглицинол; соли природных аминокислот, таких как глицин, аланин, валин, лейцин, изолейцин, норлейцин, тирозин, цистин, цистеин, метионин, пролин, гидроксипролин, гистидин, орнитин, лизин, аргинин и серин; четвертичные аммонийные соли соединений согласно настоящему изобретению с алкилгалогенидами, алкилсульфатами, такими как MeI и (Me)₂SO₄; соли искусственных аминокислот, таких как D-изомеры или замещенные аминокислоты; соли гуанидина; и замещенного гуанидина, где заместители выбраны из нитро, amino, алкила, алкенила, алкинила, соли аммония или замещенного аммония и соли алюминия. В соответствующих случаях соли могут включать соли присоединения кислот, представляющие собой сульфаты, нитраты, фосфаты, перхлораты, бораты, гидрогалогениды (например, гидрохлориды), ацетаты, тартраты, малеаты, цитраты, фумараты, сукцинаты, пальмоаты, метансульфонаты, бензоаты, салицилаты, бензолсульфонаты, аскорбаты, глицерофосфаты и кетоглутараты.

[30] Предполагается, что при использовании диапазонов для описания физических свойств, таких как молекулярная масса, или химических свойств, таких как химические формулы, включены все комбинации и подкомбинации диапазонов и конкретные варианты реализации. Термин «примерно», если его используют в отношении числа или числового диапазона, означает, что описываемое число или числовой диапазон указан приблизительно с поправкой на ошибку эксперимента (или статистическую экспериментальную ошибку), и, таким образом, число или числовой диапазон может отличаться, например, от 1% до 15%, от указанного числа или числового диапазона. Термин «содержащий» (и родственные термины, такие как «содержать» или «содержит» или «имеющий» или «включающий») включает варианты реализации, например, варианты реализации какого-либо состава вещества, композиции, способа или процесса и т.д., которые «состоят из» или «состоят по существу из» описанных отличительных признаков.

[31] Следующие сокращения и термины имеют указанные значения: СПИД = синдром приобретенного иммунодефицита; ВИЧ = вирус иммунодефицита человека;

сокращения, используемые в настоящем описании, имеют значения, традиционные в области химии и биологии.

[32] Термин «пролиферация клеток» относится к явлению, при котором в результате деления происходит изменение количества клеток. Указанный термин также охватывает рост клеток, при котором происходит изменение морфологии клеток (например, увеличение размера), соответствующее сигналу пролиферации.

[33] Термины «совместное введение», «вводили в комбинации с» и грамматические эквиваленты, используемые в настоящем описании, охватывают введение двух или более агентов животному, при котором оба агента и/или их метаболиты присутствуют в организме животного одновременно. Совместное введение включает одновременное введение в составе отдельных композиций, введение в различные моменты времени в составе отдельных композиций или введение в составе композиции, в которой присутствуют оба агента.

[34] Термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения, описанного в настоящей заявке, которое является достаточным для предполагаемого применения, включая, но не ограничиваясь ими, лечение заболевания, такого как определено далее. Терапевтически эффективное количество может быть различным в зависимости от предполагаемого применения (*in vitro* или *in vivo*) или субъекта и болезненного состояния, подвергающегося лечению, например, массы и возраста субъекта, тяжести болезненного состояния, способа введения и т.д., и может быть легко определено специалистами в данной области техники. Термин также относится к дозе, которая вызывает конкретный ответ в клетках-мишенях, например, снижает адгезию тромбоцитов и/или миграцию клеток. Конкретная доза может быть различной в зависимости от конкретных выбранных соединений, используемой схемы лечения, возможного введения в комбинации с другими соединениями, времени введения, ткани, в которую проводят введение, и физической системы доставки, в которой проводят введение. В одном из вариантов реализации количество вводимого соединения находится в диапазоне от примерно 0,1 мг до 5 г, от примерно 1 мг до 2,0 г, от примерно 100 мг до 1,5 г, от примерно 200 мг до 1,5 г, от примерно 400 мг до 1,5 г и от примерно 400 мг до 1,0 г.

[35] Согласно настоящему описанию термины «лечение», «лечить» или «ослабление» используют взаимозаменяемо. Указанные термины относятся к способу достижения благоприятного или желаемого результата, включая, но не ограничиваясь

ими, терапевтическое благоприятное действие и/или профилактическое благоприятное действие. Под терапевтическим благоприятным действием понимают устранение или ослабление основного заболевания, подвергающегося лечению. Также, терапевтическое благоприятное действие обеспечивают путем устранения или ослабления одного или более физиологических симптомов, связанных с основным нарушением, в результате которого у пациента наблюдают улучшение, несмотря на то, что у пациента может сохраняться основное нарушение. В случае профилактического благоприятного действия композиции можно вводить пациенту, подверженному риску развития конкретного заболевания, или пациенту, который сообщает об одном или более физиологических симптомах заболевания, даже если диагноз указанного заболевания не поставлен.

[36] «Терапевтическое действие» согласно настоящему описанию охватывает терапевтическое благоприятное действие и/или профилактическое благоприятное действие, такое как описано выше. Профилактическое действие включает отсрочку или устранение заболевания или состояния, отсрочку или устранение симптомов заболевания или состояния, замедление, остановку или обращение вспять прогрессирования заболевания или состояния или любую их комбинацию.

[37] Термин «субъект» или «пациент» относится к животному, такому как млекопитающее, например, к человеку. Способы, описанные в настоящей заявке, могут подходить для терапии человека и ветеринарных применений (например, у собак, кошек, коров, овец, свиней, лошадей, коз, курицы, индейки, утки и гусей).

[38] В некоторых вариантах реализации пациент представляет собой млекопитающее, и в некоторых вариантах реализации пациент представляет собой человека.

[39] «Лучевая терапия» обозначает воздействие на пациента источниками излучения, такими как радионуклиды, испускающие альфа-частицы (например, радионуклиды актиния и тория), источники излучения с низкой линейной передачей энергии (LET) (т.е. источники бета-излучения), источники электронов внутренней конверсии (например, стронций-89 и самарий-153-EDTMP) или высокоэнергетическое излучение, включая без ограничений рентгеновские лучи, гамма-лучи и нейтроны, с применением традиционных способов и композиций, известных практикующим специалистам.

[40] Термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» включает, но не ограничивается ими, любые и все растворители, диспергирующую среду,

покрытия, противобактериальные и противогрибковые агенты, изотонические агенты и агенты, задерживающие всасывание, один или более подходящих разбавителей, наполнители, соли, разрыхлители, связывающие вещества, смазывающие вещества, глиданты, увлажнители, матрицы с контролируемым высвобождением, красители/вкусоароматические добавки, буферы, стабилизаторы, агенты, увеличивающие растворимость, и их комбинации. За исключением тех случаев, когда какая-либо традиционная(-ый) среда или агент является несовместимой(-ым) с активным ингредиентом, подразумевается ее(его) применение в терапевтических композициях согласно настоящему изобретению. В состав композиций также можно включать вспомогательные активные ингредиенты.

[41] «Воспалительный ответ» согласно настоящему описанию характеризуется покраснением, жжением, отеком и болью (т.е. воспалением) и, как правило, включает повреждение или разрушение ткани. Воспалительный ответ, как правило, представляет собой локализованный защитный ответ, возникающий в результате повреждения или разрушения тканей, который служит для нарушения, разбавления или отделения (секвенирования) агента, вызывающего повреждение и поврежденной ткани. Воспалительные ответы в значительной степени связаны с поступлением лейкоцитов и/или хемотаксисом лейкоцитов (например, нейтрофилов). Воспалительные ответы могут возникать в результате инфицирования патогенными организмами и вирусами, неинфекционными причинами, такими как травма или реперфузия после инфаркта миокарда или инсульта, иммунных ответов на чужеродные антигены и аутоиммунными заболеваниями. Воспалительные ответы, поддающиеся лечению с применением способов и соединений согласно настоящему изобретению, охватывают состояния, связанные с реакциями специфической защитной системы, а также состояния, связанные с реакциями неспецифической защитной системы.

[42] Терапевтические способы согласно настоящему изобретению включают способы ослабления состояний, связанных с активацией воспалительных клеток. «Активация воспалительных клеток» относится к инициированию пролиферативного клеточного ответа под действием стимула (включая, но не ограничиваясь ими, цитокины, антигены или аутоантитела), выработке растворимых медиаторов (включая, но не ограничиваясь ими, цитокины, радикалы кислорода, ферменты, простаноиды или вазоактивные амины) или экспрессии новых медиаторов или повышенного числа медиаторов (включая, но не ограничиваясь ими, основные антигены тканевой совместимости или молекулы клеточной адгезии) на поверхности клеток воспаления

(включая, но не ограничиваясь ими, моноциты, макрофаги, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, гранулоциты (полиморфонуклеарные лейкоциты, включая нейтрофилы, базофилы и эозинофилы), мастоциты, дендритные клетки, клетки Лангерганса и клетки эндотелия). Специалистам в данной области техники следует понимать, что активация одного из указанных фенотипов или их комбинации в указанных клетках может быть связана с инициированием, сохранением или усилением воспалительного состояния.

[43] «Аутоиммунное заболевание» согласно настоящему описанию относится к любой группе нарушений, при которых повреждение ткани связано с гуморальным или клеточным ответом на собственные компоненты организма. «Отторжение трансплантата» (или «отторжение после трансплантации») согласно настоящему описанию относится к любому иммунному ответу, направленному на трансплантируемую ткань (включая органы или клетки (например, костный мозг)), характеризующемуся потерей функции трансплантированной и окружающих тканей, болью, отеком, лейкоцитозом и тромбоцитопенией. «Аллергическое заболевание» согласно настоящему описанию относится к любым симптомам, повреждению ткани или потере функции ткани, вызванным аллергией. «Артритическое заболевание» согласно настоящему описанию относится к любому заболеванию, которое характеризуется очагами воспаления в суставах, имеющего различную этиологию. «Дерматит» согласно настоящему описанию относится к любому из крупного семейства заболеваний кожи, которое характеризуется воспалением кожи различной этиологии.

[44] Способы согласно настоящему изобретению можно применять в отношении клеточных популяций *in vivo* или *ex vivo*. «*In vivo*» обозначает в организме живого индивидуума, в организме животного или человека или в организме субъекта. В соответствии с указанным контекстом способы согласно настоящему изобретению можно применять для терапии или профилактики у индивидуума. «*Ex vivo*» или «*in vitro*» означает вне организма живого индивидуума. Примеры клеточных популяций *ex vivo* включают клеточные культуры *in vitro* и биологические образцы, включая, но не ограничиваясь ими, образцы биологических жидкостей или тканей, полученные у индивидуумов. Указанные образцы можно получать при помощи способов, известных в данной области техники. Типовые образцы биологических жидкостей включают кровь, спинномозговую жидкость, мочу и слюну. Типовые образцы тканей включают опухоли и биопсию. В соответствии с указанным контекстом изобретение можно применять для различных задач, включая терапевтические и экспериментальные задачи. Например, изобретение можно применять *ex vivo* или *in vitro* для определения оптимальной схемы

и/или дозировки при введении ингибитора глутаминазы для данного показания, типа клеток, индивидуума и других параметров. Информацию, полученную при указанном применении, можно применять для экспериментальных или диагностических задач или в клинике для создания протоколов лечения *in vivo*. Другие способы применения *ex vivo*, для которых может подходить изобретение, описаны ниже или будут очевидны специалистам в данной области техники.

Фармацевтические композиции

[45] В изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая одно или более соединений согласно настоящему изобретению. Фармацевтическая композиция может содержать один или более дополнительных активных ингредиентов, таких как описано в настоящей заявке. Фармацевтическую композицию можно вводить при любом из нарушений, описанных в настоящей заявке.

[46] Предложенные фармацевтические композиции, как правило, получают для обеспечения терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. При желании, фармацевтические композиции содержат соединение согласно настоящему изобретению в качестве активного ингредиента и один или более фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ, таких как инертные твердые разбавители и наполнители, разбавители, включая, стерильный водный раствор и различные органические растворители, агенты, увеличивающие проницаемость, агенты, увеличивающие растворимость, и адъюванты.

[47] Фармацевтические композиции можно вводить отдельно или в комбинации с одним или более другими агентами, которые также, как правило, вводят в виде фармацевтических композиций. При желании, предложенные соединения и другой(-ие) агент(-ы) можно смешивать в препарате, или оба компонента можно вводить в состав отдельных препаратов для применения в комбинации по отдельности или одновременно.

[48] Способы включают введение соединения согласно настоящему изобретению как такового или в комбинации, такой как описано в настоящей заявке, и в каждом случае включают применение одного или более подходящих разбавителей, наполнителей, солей, разрыхлителей, связывающих веществ, смазывающих веществ, глидантов, увлажнителей, матриц с контролируемым высвобождением,

красителей/вкусоароматических добавок, носителей, вспомогательных веществ, буферов, стабилизаторов, агентов, увеличивающих растворимость и их комбинации.

[49] Способы получения различных фармацевтических композиций известны в данной области техники. См., например, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, ред., Handbook of Clinical Drug Data, десятое издание, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, ред., Principles of Drug Action, третье издание, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ред., Basic and Clinical Pharmacology, девятое издание, McGraw Hill, 2003; Goodman and Gilman, ред., The Pharmacological Basis of Therapeutics, десятое издание, McGraw Hill, 2001; Remingtons Pharmaceutical Sciences, 20-е изд., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, тридцать второе издание (The Pharmaceutical Press, London, 1999), содержание всех из которых включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылок.

[50] Соединения или фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить при помощи любого способа, который обеспечивает доставку соединений к месту действия, такого как пероральный способ, введение в двенадцатиперстную кишку, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутримышечную, внутрисосудистую, интраперитонеальную инъекцию или инфузию), местное введение (например, чрескожное применение), ректальное введение, местную доставку с применением катетера или стента или путем ингаляции. Соединения также можно вводить внутрь жировых тканей или интратекально.

[51] Композиции можно вводить в твердой, полутвердой, жидкой или газообразной форме или в виде сухого порошка, такого как лиофилизированная форма. Фармацевтические композиции могут быть упакованы в формы, подходящие для доставки, включая, например, твердые лекарственные формы, такие как капсулы, сашеты, желатиновые капсулы, пакетики, таблетки, капсулы, суппозитории, гранулы, пилюли, формованные пастилки и пастилы. Тип упаковки в общем случае зависит от предполагаемого способа введения. Кроме того, подразумеваются имплантируемые составы с замедленным высвобождением, а также чрескожные составы.

30 **Способ лечения**

[52] В изобретении также предложены способы применения соединений или фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению для лечения

болезненных состояний, включая, но не ограничиваясь ими, заболевания, связанные с повышенной экспрессией глутаминазы и/или избытком глутамина.

[53] Способы лечения, предложенные в настоящем описании, включают введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению. В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения воспалительного нарушения, включая аутоиммунные заболевания, у млекопитающего. Способ включает введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению.

[54] Следует понимать, что способы лечения согласно настоящему изобретению являются эффективными в области медицины человека и ветеринарной медицины. Таким образом, индивидуум, подвергающийся лечению, может представлять собой млекопитающее, предпочтительно человека или другое животное. Для ветеринарных задач индивидуумы включают, но не ограничиваются ими, сельскохозяйственных животных, включая коров, овец, свиней, лошадей и коз; домашних животных, таких как собаки и кошки; экзотических и/или зоопарковых животных; лабораторных животных, включая мышей, крыс, кроликов, морских свинок и хомяков; и домашнюю птицу, такую как курица, индейка, утка и гусь.

[55] В некоторых вариантах реализации способ лечения воспалительных или аутоиммунных заболеваний включает введение субъекту (например, млекопитающему) терапевтически эффективного количества одного или более соединений согласно настоящему изобретению, ингибирующих глутаминазу. Указанное ингибирование глутаминазы может быть эффективным для лечения любых заболеваний или состояний, описанных в настоящей заявке. Например, ингибирование глутаминазы может подавлять воспалительные ответы, связанные с воспалительными заболеваниями, аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с нежелательным иммунным ответом, включая, но не ограничиваясь ими, астму, эмфизему, аллергию, дерматит, ревматоидный артрит, псориаз, красную волчанку или болезнь «трансплантат-против-хозяина». Ингибирование глутаминазы может дополнительно обеспечивать снижение воспалительного или нежелательного иммунного ответа в отсутствие сопутствующего снижения способности ослаблять бактериальную вирусную и/или грибковую инфекцию.

[56] В других вариантах реализации в настоящем изобретении предложены способы применения соединений или фармацевтических композиций для лечения респираторных заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими, заболевания,

поражающие доли легкого, плевральную полость, бронхиальные трубки, трахею, верхние дыхательные пути или дыхательные нервы и мышцы. Например, предложены способы лечения обструктивной болезни легких. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой широкий термин, определяющий группу заболеваний дыхательных путей, характеризующихся обструкцией или ограничением поступления воздуха. Состояния, включенные в указанный широкий термин, включают хронический бронхит, эмфизему и бронхоэктазию.

[57] В другом варианте реализации соединения, описанные в настоящей заявке, применяют для лечения астмы. Также соединения или фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, можно применять для лечения эндотоксемии и сепсиса. В одном из вариантов реализации соединения или фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, применяют для лечения ревматоидного артрита (РА). В другом варианте реализации соединения или фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, применяют для лечения контактного или атопического дерматита. Контактный дерматит включает ирритантный дерматит, фототоксический дерматит, аллергический дерматит, фотоаллергический дерматит, контактную крапивницу, системный контактный дерматит и т.д. Ирритантный дерматит может возникать при чрезмерном нанесении вещества на кожу или при чувствительности кожи к определенному веществу. Атопический дерматит, иногда называемый экземой, представляет собой один из видов дерматита, атопическое заболевание кожи.

[58] Изобретение также относится к способу лечения гиперпролиферативного нарушения у млекопитающего, включающему введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарства, сольвата, гидрата или производного. В некоторых вариантах реализации указанный способ относится к лечению ракового заболевания, такого как острый миелоидный лейкоз, рак вилочковой железы, мозга, легкого, плоскоклеточный рак, рак кожи, глаза, ретинобластома, внутриглазная меланома, рак полости рта и ротоглотки, мочевого пузыря, кишечника, желудка, поджелудочной железы, мочевого пузыря, груди, шейки матки, головы, шеи, почки, печени, яичников, простаты, колоректальный рак, рак пищевода, яичек, гинекологический рак, рак щитовидной железы, ЦНС, ПНС, рак, связанный со СПИД (например, лимфома и саркома Капоши) или рак, вызванный вирусом. В некоторых вариантах реализации указанный способ относится к лечению гиперпролиферативного заболевания, отличного от рака, такого как доброкачественная

гиперплазия кожи (например, псориаз), рестеноз или гипертрофия простаты (например, доброкачественная гипертрофия простаты (ВРН)).

5 [59] Изобретение также относится к способу лечения заболеваний, связанных с васкулогенезом или ангиогенезом, у млекопитающего, включающему введение
указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения
согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации указанный способ
предназначен для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из ангиогенеза
опухоли, хронического воспалительного заболевания, такого как ревматоидный артрит,
атеросклероз, воспалительная болезнь кишечника, заболевания кожи, такого как псориаз,
10 экзема и склеродерма, диабета, диабетической ретинопатии, ретинопатии недоношенных,
возрастной макулярной дегенерации, гемангиомы, глиомы, меланомы, саркомы Капоши и
рака яичников, груди, легкого, поджелудочной железы, простаты, толстой кишки и
плоскоклеточного рака.

15 [60] Пациенты, которых можно подвергать лечению с применением
соединений согласно настоящему изобретению в соответствии со способами согласно
настоящему изобретению, включают, например, пациентов, у которых диагностирован
псориаз; рестеноз; атеросклероз; ВРН; рак груди, такой как протоковая карцинома
молочной железы, медуллярная карцинома, коллоидная карцинома, тубулярная
карцинома и воспалительный рак груди; рак яичников, включая опухоли эпителия
20 яичников, такие как аденокарцинома яичников и аденокарцинома, мигрировавшая из
яичников в брюшную полость; рак матки; рак шейки матки, такой как аденокарцинома
эпителия шейки матки, включая плоскоклеточную карциному и аденокарциному; рак
простаты, такой как рак простаты, выбранный из: аденокарциномы или аденокарциномы,
мигрировавшей в кость; рак поджелудочной железы, такой как плоскоклеточная
25 карцинома протоков поджелудочной железы и аденокарцинома протоков поджелудочной
железы; рак мочевого пузыря, такой как переходно-клеточная карцинома мочевого
пузыря, уротелиальная карцинома (переходно-клеточная карцинома), опухоли
уротелиальных клеток, выстилающих мочевой пузырь, плоскоклеточная карцинома,
аденокарцинома и мелкоклеточный рак; лейкоз, такой как острый миелоидный лейкоз
30 (ОМЛ), острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз,
хронический миелоидный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, миелодисплазия,
миелопролиферативные нарушения, острый миелогенный лейкоз (ОМЛ), хронический
миелогенный лейкоз (ХМЛ), мастоцитоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ),
множественная миелома (ММ) и миелодиспластический синдром (МДС); рак кости; рак

легкого, такой как немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), который разделяют на плоскоклеточную карциному, аденокарциному и крупноклеточную недифференцированную карциному, и мелкоклеточный рак легкого; рак кожи, такой как базальноклеточная карцинома, меланома, плоскоклеточная карцинома и актинозный кератоз, который представляет собой состояние кожи, развивающееся в некоторых случаях в плоскоклеточную карциному; глазная ретинобластома; кожная или внутриглазная (глазная) меланома; первичный рак печени (рак, начинающий развиваться в печени); рак почки; рак щитовидной железы, например, папиллярный, фолликулярный, медулярный и анапластический; лимфома, связанная со СПИД, такая как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома; В-клеточная иммунобластная лимфома и мелкоклеточная лимфома с нерасщепленными ядрами; саркома Капоши; раковые заболевания, вызванные вирусами, включая вирус гепатита В (ВГВ), вирус гепатита С (ВГС), и печеночноклеточная карцинома; лейкоз/лимфома, вызванный(-ая) лимфотропным вирусом человека 1 типа (HTLV-1) и Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых; и рак, вызванный вирусом папилломы человека (ВПЧ) и рак шейки матки; раковые заболевания центральной нервной системы (ЦНС), такие как первичная опухоль мозга, включая глиомы (астроцитому, анапластическую астроцитому или мультиформную глиобластому), олигодендроглиому, эпендимому, менингиому, лимфома, шваннома и медуллобластома; раковые заболевания периферической нервной системы (ПНС), такие как акустическая неврома и злокачественная опухоль оболочек периферических нервов (MPNST), включая нейрофибромы и шванномы, злокачественная фиброзная цитома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, злокачественная менингиома, злокачественная мезотелиома и злокачественная смешанная мюллерова опухоль; рак полости рта и ротоглотки, такой как гипофарингеальный рак, рак гортани, рак носоглотки и рак ротоглотки; рак желудка, такой как лимфома, стромальные опухоли ЖКТ и карциноидные опухоли; рак яичек, такой как герминогенные опухоли (GCT), включая семиномы и несеминомы, и гонадальные стромальные опухоли, включая опухоли из клеток Лейдига и опухоли из клеток Сертоли; рак вилочковой железы, такой как тимома, карцинома вилочковой железы, болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома, карциноид или карциноидная опухоль; рак прямой кишки; и рак толстой кишки.

[61] Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложены способы нарушения функции лейкоцитов или нарушения функции остеокластов. Способ включает приведение лейкоцита или остеокласта в контакт с количеством соединения согласно настоящему изобретению, обеспечивающим нарушение функции.

[62] Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложены способы лечения офтальмологического заболевания путем введения одного или более соединений или фармацевтических композиций, описанных в настоящей заявке, в глаз субъекта.

[63] В изобретении дополнительно предложены способы ингибирования глутаминазы путем приведения глутаминазы в контакт с количеством соединения согласно настоящему изобретению, которое является достаточным для ингибирования активности фермента глутаминазы. В некоторых вариантах реализации в изобретении предложены способы ингибирования активности фермента глутаминазы путем приведения фермента глутаминазы в контакт с количеством соединения согласно настоящему изобретению, которое является достаточным для ингибирования активности фермента глутаминазы. В некоторых вариантах реализации в изобретении предложены способы ингибирования активности фермента глутаминазы. Указанное ингибирование может происходить в растворе, в клетке, экспрессирующей один или более ферментов глутаминаз, в ткани, содержащей клетку, экспрессирующую глутаминазу, или в организме, экспрессирующем глутаминазу. В некоторых вариантах реализации в изобретении предложены способы ингибирования активности глутаминазы у животного (включая млекопитающее, такое как человек) путем приведения указанного животного в контакт с количеством соединения согласно настоящему изобретению, которое является достаточным для ингибирования активности фермента глутаминазы у указанного животного.

[64] В следующей общей методике, которая является иллюстративной, но не ограничивающей, описанной в настоящей заявке, предложены способы и процессы получения и применения соединений согласно настоящему изобретению. Дополнительная модификация предложенной методики и новые дополнительные способы также можно предложить для достижения и реализации задач изобретения. Соответственно, следует понимать, что можно предложить другие варианты реализации, не выходящие за рамки объема и сущности изобретения, определенного настоящим описанием.

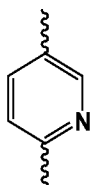
[65] Иллюстративные соединения согласно настоящему изобретению включают соединения, конкретно указанные выше в таблице 1, и их фармацевтически приемлемые соли. Настоящее изобретение не следует рассматривать как ограниченное исключительно указанными соединениями.

ОБЩИЕ СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ

[66] Соединения согласно настоящему изобретению можно получать при помощи следующих способов. Следует понимать, что если не указано иное, то переменные (например, R^1 , R^2 , P, Q, A, B и L), если их используют в формулах, приведенных ниже, представляют собой группы, описанные выше в отношении любой из формул (I), (II) и (III), определенных выше. Указанные способы аналогично можно применять в отношении других соединений формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (II), (III), (IIIА) и (IIIВ), таких как предложено выше в настоящем описании, с модификациями или без них.

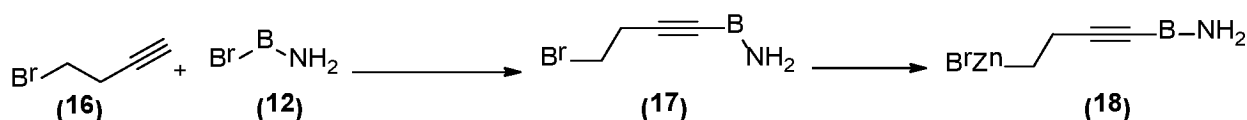
[67] **Схема 1:** На указанной схеме предложен способ получения соединения формулы (I), где R^1 и R^2 независимо представляют собой замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил, P и Q независимо представляют собой $-NR^x C(O)-(CR^x R^y)_t-$ или $-(CR^x R^y)_t-CO-NR^x-$, L представляет собой $-L_1-L_2-L_3-$, где L_2 представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил, L_1 и L_3 отсутствуют или

независимо выбраны из O, S, $-S(=O)_q-$, $-C(=O)-$ и $-NR^x$, A представляет собой

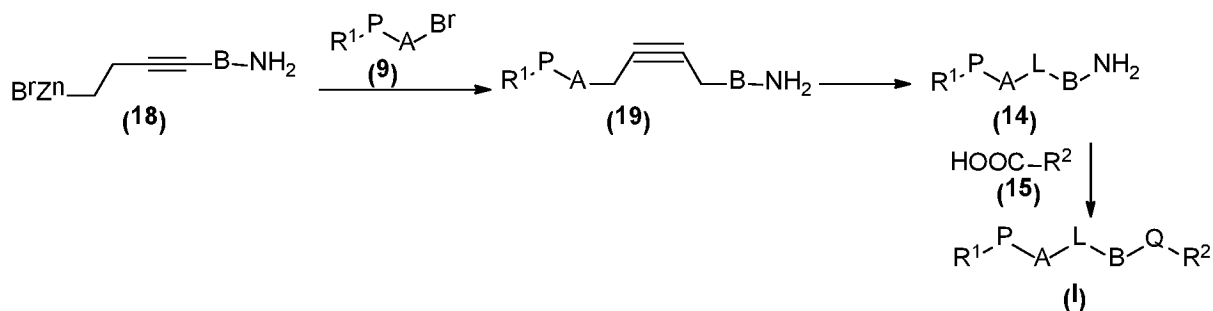


В представляет собой , r равен 0 или 1, и все другие переменные (включая R^x и R^y) такие, как описано выше для формулы (I).

Стадия-1



Стадия-2



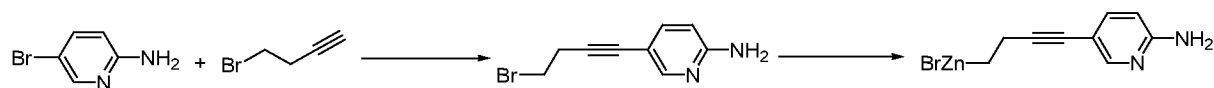
[68] **Стадия-1:** Можно проводить сочетание соединения формулы (12) с соединением формулы (16) для получения соединения формулы (17) в условиях реакции сочетания по Соногашира в присутствии палладиевого катализатора. Соединение

формулы (17) можно превращать с использованием цинка (Zn) и ТГФ или при помощи способов, описанных в Knochel *et al*, *Organozinc Reagents. A Practical Approach*, Oxford University Press, 1999, в соединение формулы (18).

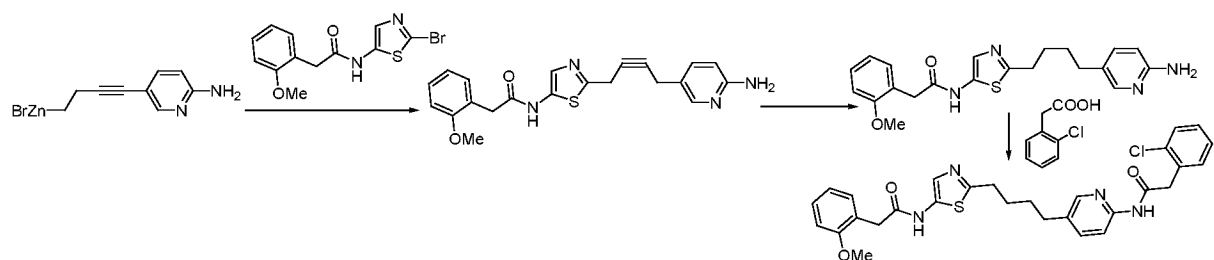
5 [69] Стадия-2: Можно проводить сочетание соединения формулы (18) с соединением формулы (9) для получения соединения формулы (19). Соединение формулы (19) можно превращать в соединение формулы (14), а затем можно проводить сочетание с соединением формулы (15) для получения соединения формулы (I). Указанная схема проиллюстрирована приведенным ниже примером.

Иллюстрация

10 Стадия-1

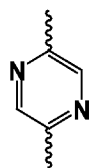


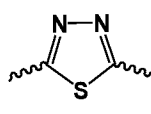
Стадия-2



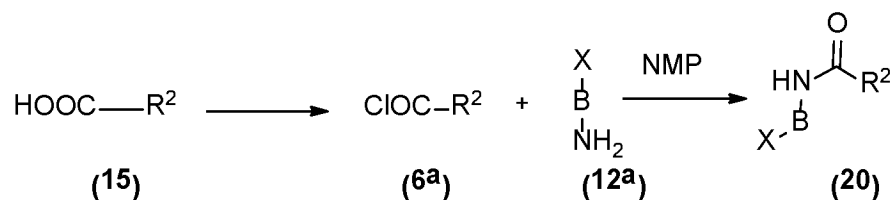
15 [70] Схема 2: На указанной схеме предложен способ получения соединения формулы (I), где R^1 и R^2 независимо представляют собой замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил, P и Q независимо представляют собой $-NR^x C(O)-(CR^x R^y)_r-$ или $-(CR^x R^y)_r-CO-NR^x-$, L представляет собой $-L_1-L_2-L_3-$, где L_2 представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил, L_1 и L_3 отсутствуют или

независимо выбраны из O, S, $-S(=O)_q-$, $-C(=O)-$ и $-NR^x$, В представляет собой

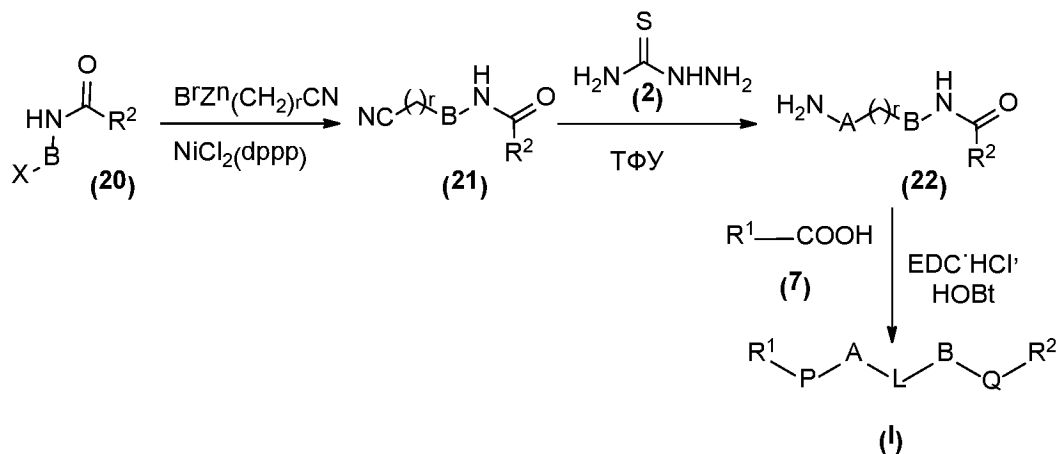


20 или , А представляет собой $-NR^x C(O)-(CR^x R^y)_r-$ или $-(CR^x R^y)_r-CO-NR^x-$, r равен 0 или 1, и все другие переменные (включая R^x и R^y) такие, как описано выше для формулы (I).

Стадия-1



Стадия-2

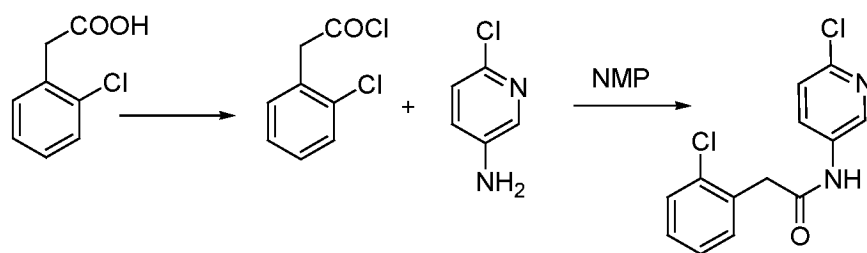


[71] **Стадия-1:** Соединение формулы (15) можно превращать в соединение формулы (6a), а затем проводить сочетание с соединением формулы (12a) для получения соединения формулы (20) в присутствии N-метилпирролидона (NMP).

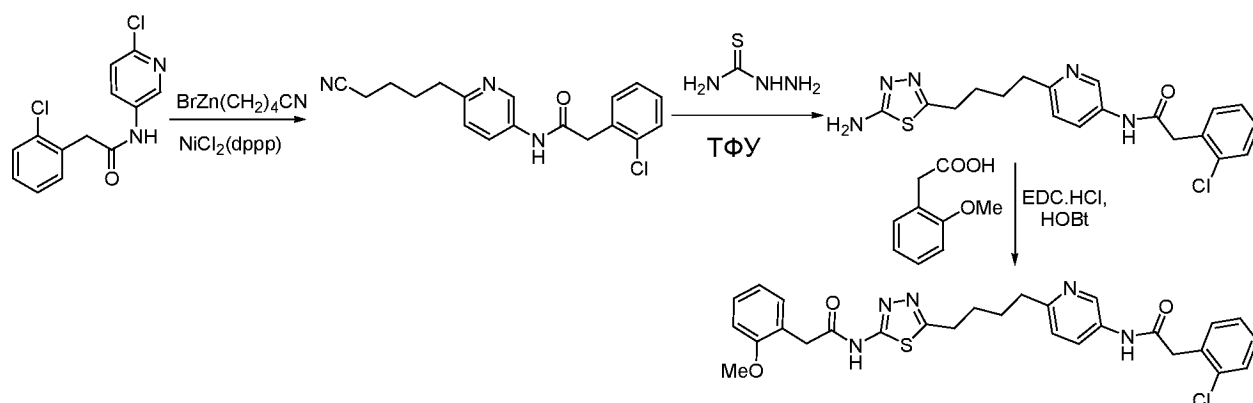
[72] **Стадия-2:** Соединение формулы (20) можно превращать в соединение формулы (21), где r равен 1, 2, 3 или 4, например, путем взаимодействия с $\text{BrZn}^n(\text{CH}_3)_n\text{CN}$ и NiCl_2 . Можно проводить взаимодействие соединения формулы (21) с соединением формулы (2) для получения соединения формулы (22), а затем проводить сочетание с соединением формулы (7) для получения соединения формулы (I). Указанная схема проиллюстрирована приведенным ниже примером.

Иллюстрация

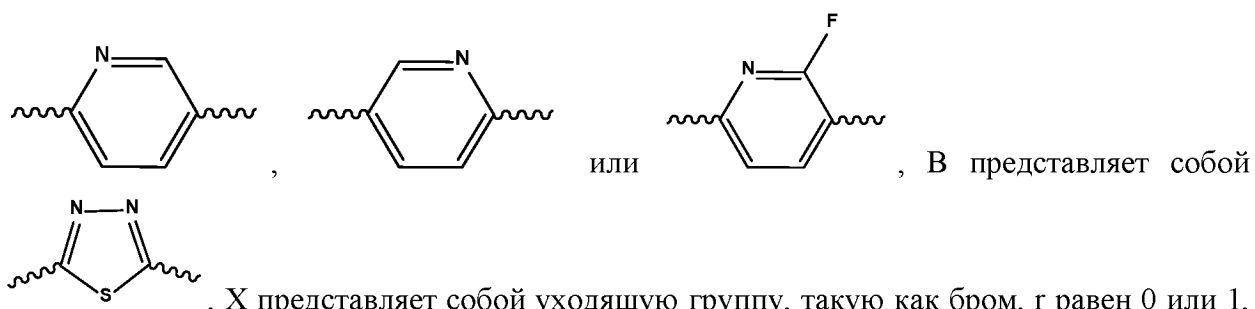
Стадия-1



Стадия-2

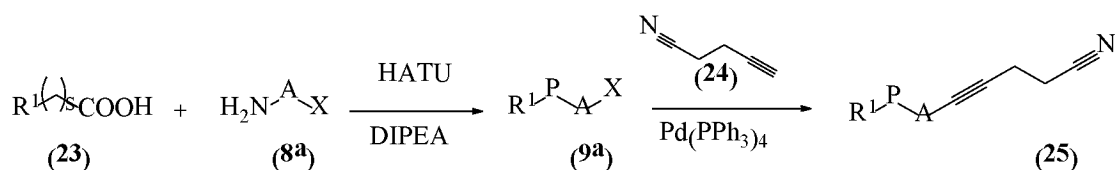


[73] **Схема 3:** На указанной схеме предложен способ получения соединения формулы (I), где R^1 и R^2 независимо представляют собой замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил, P и Q независимо представляют собой $-NR^XC(O)-(CR^XR^Y)_r-$ или $-(CR^XR^Y)_r-CO-NR^X-$, L представляет собой $-L_1-L_2-L_3-$, где L_2 представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил, L_1 и L_3 отсутствуют или независимо выбраны из O, S, $-S(=O)_q-$, $-C(=O)-$ и $-NR^X$, A представляет собой

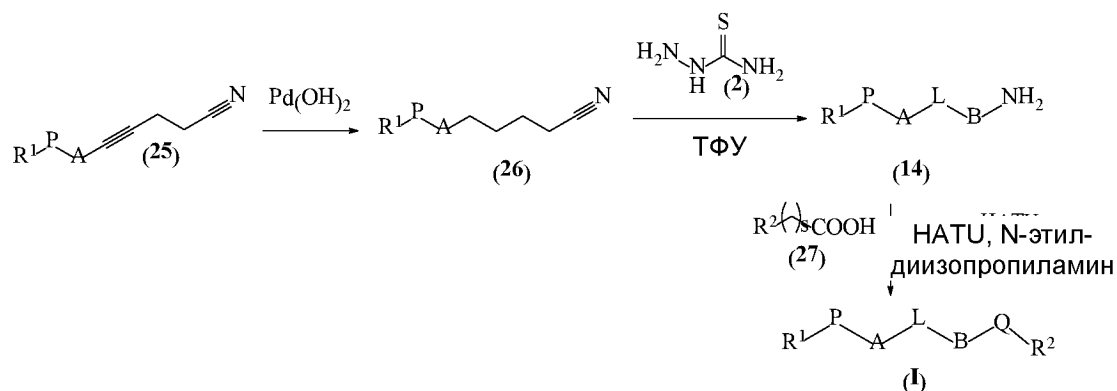


X представляет собой уходящую группу, такую как бром, r равен 0 или 1, s равен 0 или 1, и все другие переменные (включая R^X и R^Y) такие, как описано выше для формулы (I).

Стадия-1



Стадия-2

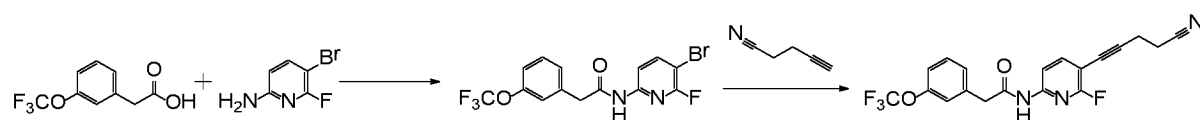


[74] **Стадия-1:** Можно проводить сочетание соединения формулы (23) с соединением формулы (8a) для получения соединения формулы (9a), а затем можно проводить сочетание с соединением формулы (24), например, в присутствии подходящего реагента, такого как палладиевый катализатор, для получения соединения формулы (25).

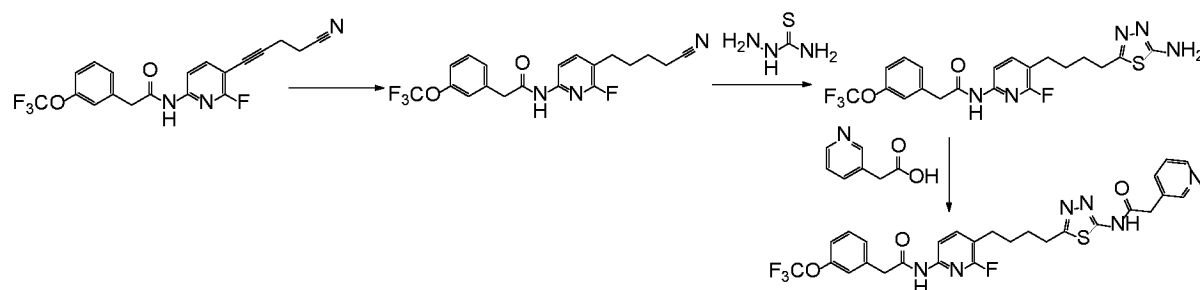
[75] **Стадия-2:** Соединение формулы (25) можно восстанавливать до соединения формулы (26). Можно проводить взаимодействие соединения формулы (26) с соединением формулы (2) для получения соединения формулы (14), а затем проводить сочетание с соединением формулы (27), например, в присутствии подходящих реагентов, таких как HATU и N-этилдиизопропиламин, для получения соединения формулы (I). Указанная схема проиллюстрирована приведенным ниже примером.

Иллюстрация

Стадия-1

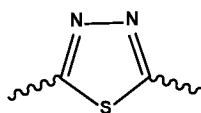
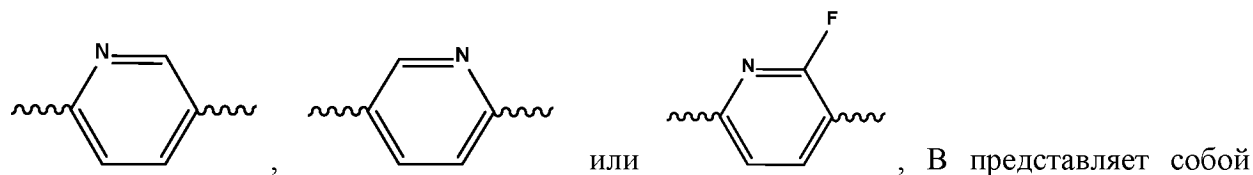


Стадия-2

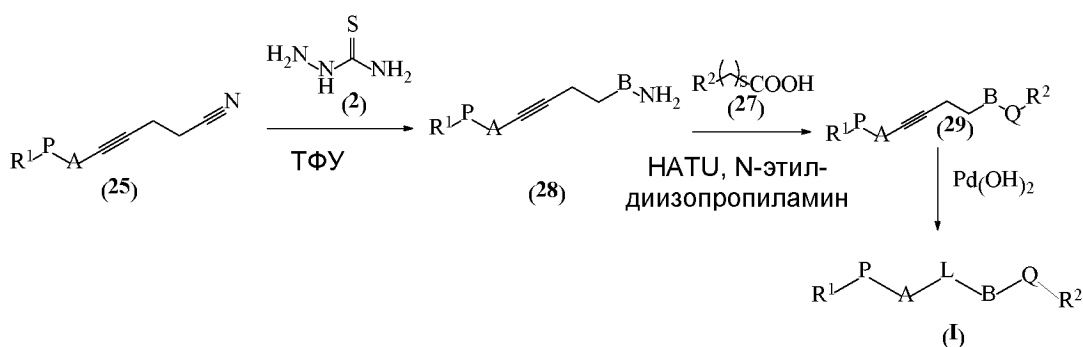


[76] **Схема 3a:** На указанной схеме предложен способ получения соединения формулы (I), где R^1 и R^2 независимо представляют собой замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил, P и Q независимо представляют

с собой $-NR^x C(O)-(CR^x R^y)_t-$ или $-(CR^x R^y)_t-CO-NR^x-$, L представляет собой $-L_1-L_2-L_3-$, где L_2 представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил, L_1 и L_3 отсутствуют или независимо выбраны из O, S, $-S(=O)_q-$, $-C(=O)-$ и $-NR^x$, A представляет собой

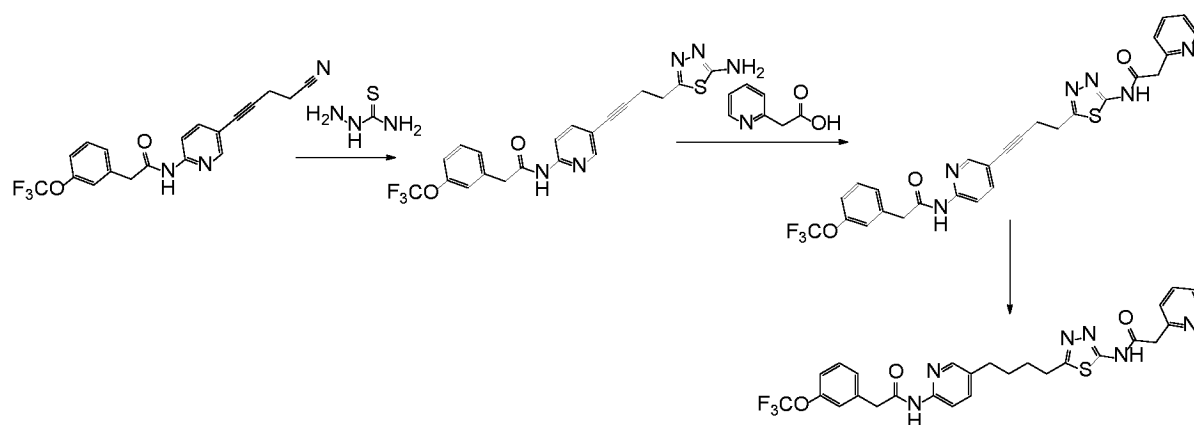


5 , r равен 0 или 1, s равен 0 или 1, и все другие переменные (включая R^x и R^y) такие, как описано выше для формулы (I).



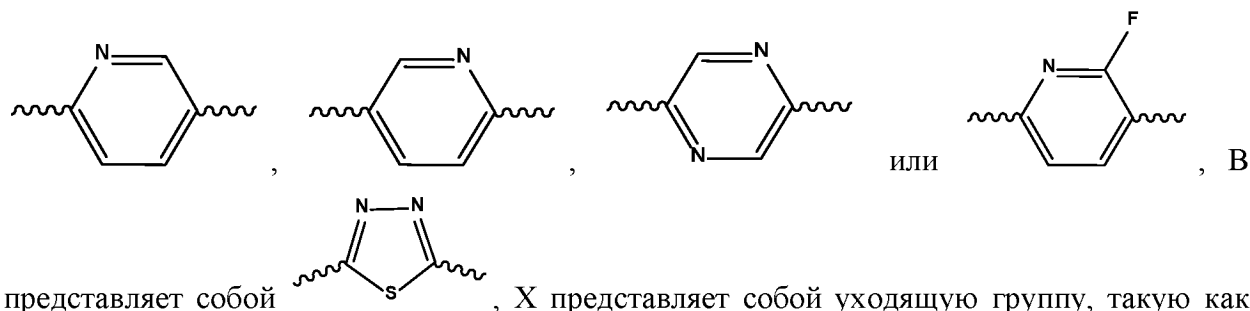
[77] Можно проводить взаимодействие соединения формулы (25) с соединением формулы (2) для получения соединения формулы (28), а затем проводить сочетание с соединением формулы (27), например, в присутствии подходящих реагентов, таких как HATU и N-диизопропиламин, для получения соединения формулы (29). Соединение формулы (29) можно восстанавливать до соединения формулы (I), например, в присутствии подходящих реагентов, таких как $Pd(OH)_2$. Указанная схема проиллюстрирована приведенным ниже примером.

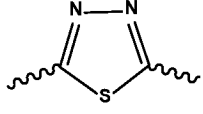
15 Иллюстрация



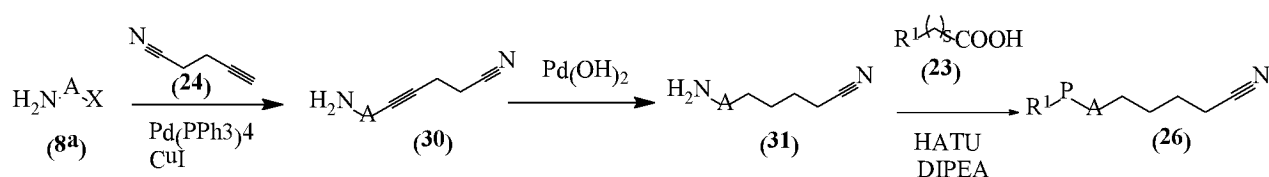
[78]

Схема 4: На указанной схеме предложен способ получения соединения формулы (I), где R^1 и R^2 независимо представляют собой замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил, P и Q независимо представляют собой $-NR^x C(O)-(CR^x R^y)_r-$ или $-(CR^x R^y)_r-CO-NR^x-$, L представляет собой $-L_1-L_2-L_3-$, где L_2 представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил, и L_1 и L_3 отсутствуют или независимо выбраны из O, S, $-S(=O)_q-$, $-C(=O)-$ и $-NR^x$, A представляет собой

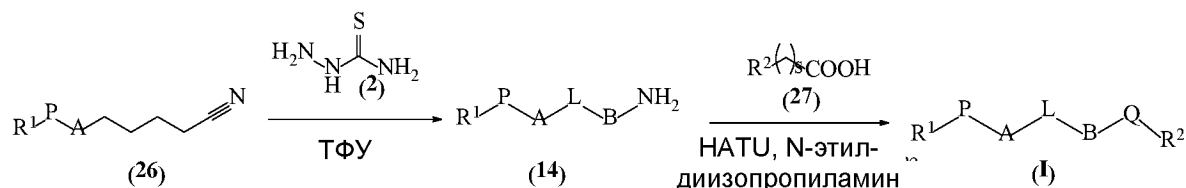


представляет собой , X представляет собой уходящую группу, такую как бром, r равен 0 или 1, s равен 0 или 1, и все другие переменные (включая R^x и R^y) такие, как описано выше для формулы (I).

Стадия-1



Стадия-2

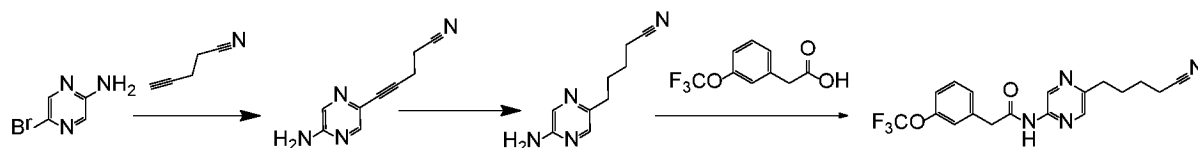


Стадия-1: Можно проводить сочетание соединения формулы (8a) с соединением формулы (24), например, в присутствии подходящих реагентов, таких как CuI и палладиевый катализатор, для получения соединения формулы (30). Соединение формулы (30) можно восстанавливать до соединения формулы (31), а затем проводить сочетание с соединением формулы (23), например, в присутствии подходящих реагентов, таких как HATU и DIPEA, для получения соединения формулы (26).

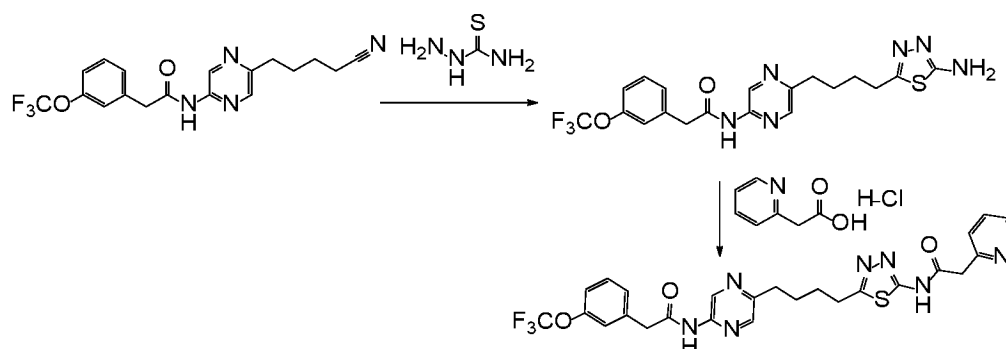
Стадия-2: Соединение формулы (I) можно получать из соединения формулы (26) при помощи способа, описанного на стадии 2 приведенной ниже схемы 5. Указанная схема проиллюстрирована приведенным далее примером.

Иллюстрация

Стадия-1

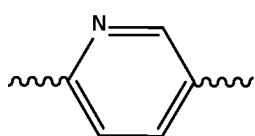
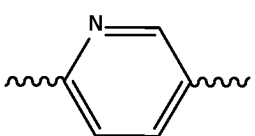


Стадия-2

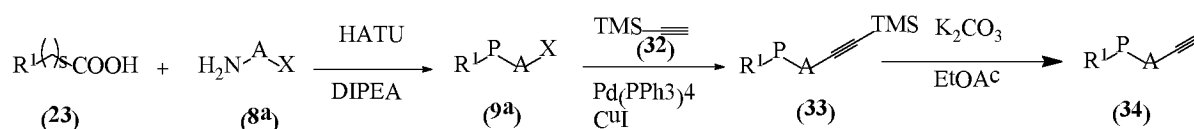


5

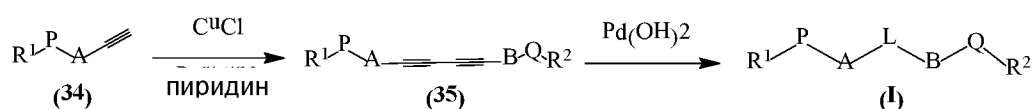
[81] **Схема 5:** На указанной стадии предложен способ получения соединения формулы (I), где R^1 и R^2 независимо представляют собой замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил, P и Q независимо представляют собой $-NR^x C(O)-(CR^x R^y)_r$ или $-(CR^x R^y)_r-CO-NR^x$, L представляет собой $-L_1-L_2-L_3-$, где L_2 представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил, и L_1 и L_3 отсутствуют или независимо выбраны из O, S, $-S(=O)_q-$, $-C(=O)-$ и $-NR^x$, A представляет собой

10 , B представляет собой , r равен 0 или 1, s равен 0 или 1, и все другие переменные (включая R^x и R^y) такие, как описано выше для формулы (I), где A = B, и $R^1 = R^2$.

15 Стадия-1



Стадия-2

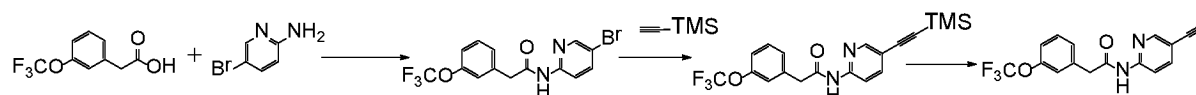


[82] Стадия-1: Можно проводить сочетание соединения формулы (23) с соединением формулы (8a) для получения соединения формулы (9a). Можно проводить сочетание соединения формулы (9a) с соединением формулы (32), например, в присутствии подходящих реагентов, таких как CuI и палладиевый катализатор, для получения соединения формулы (33). Затем можно удалять защитные группы в соединении формулы (33) для получения соединения формулы (34).

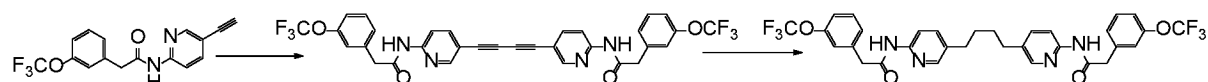
[83] Стадия-2: Соединение формулы (34) можно обрабатывать подходящим реагентом, таким как CuCl, для получения соединения формулы (35), которое можно восстанавливать для получения соединения формулы (I). Указанная схема проиллюстрирована приведенным ниже примером.

Иллюстрация

Стадия-1

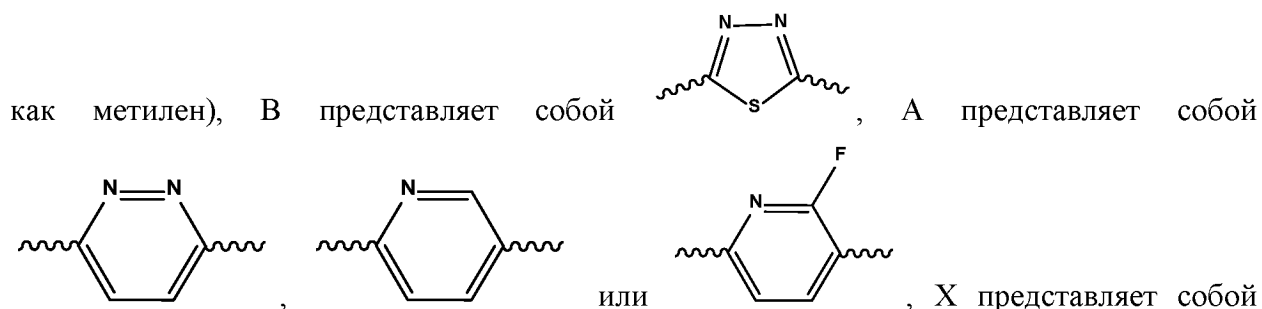


Стадия-2



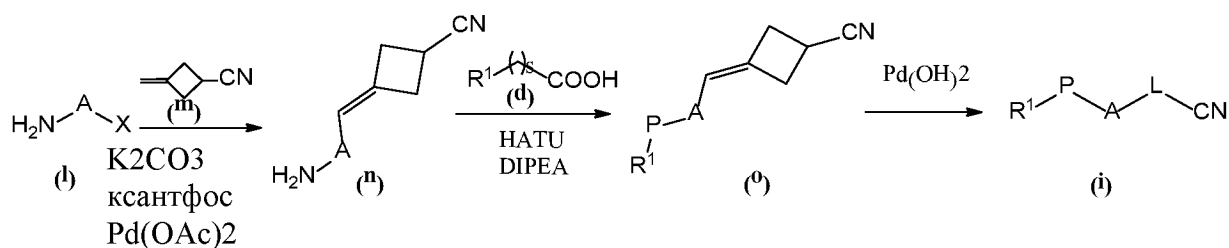
[84] Дополнительные соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) можно получать при помощи схожих методик при необходимости с использованием модификаций, известных специалистам в данной области техники.

[85] Схема 6: На указанной схеме предложен способ получения соединения формулы (III), где R^1 и R^2 независимо представляют собой замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил, P и Q независимо представляют собой $-NR^x C(O)-(CR^x R^y)_r-$ или $-(CR^x R^y)_r-CO-NR^x-$, L представляет собой $-L_1-L_2-L_3-$, где L_2 представляет собой замещенный или незамещенный C_{4-10} циклоалкил, и L_1 и L_3 отсутствуют или представляют собой замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил (такой

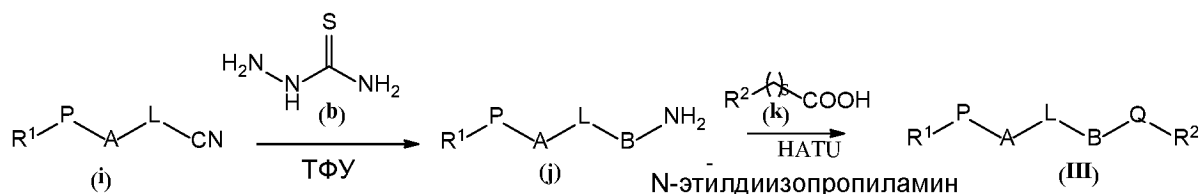


уходящую группу, такую как бром, r равен 0 или 1, s равен 0 или 1, и все другие переменные (включая R^x и R^y) такие, как описано выше для формулы (III).

Стадия-1



5 Стадия-2



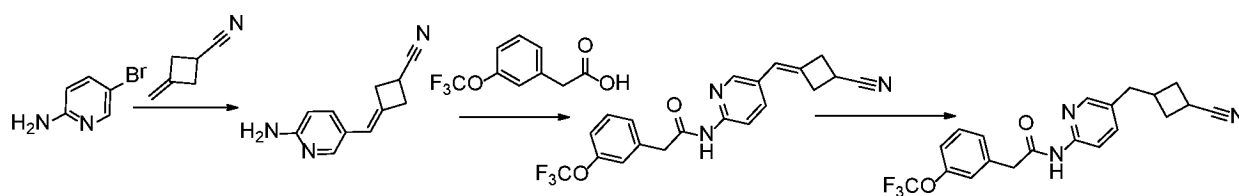
[86] **Стадия-1:** Можно проводить сочетание соединения формулы (I) с соединением формулы (m), например, в присутствии подходящих реагентов, таких как K_2CO_3 , Xantphos и палладиевый катализатор, для получения соединения формулы (n).

10 Можно проводить сочетание соединения формулы (n) с соединением формулы (d), например, в присутствии подходящих реагентов, таких как HATU и DIPEA, для получения соединения формулы (o), которое можно восстанавливать до соединения формулы (i).

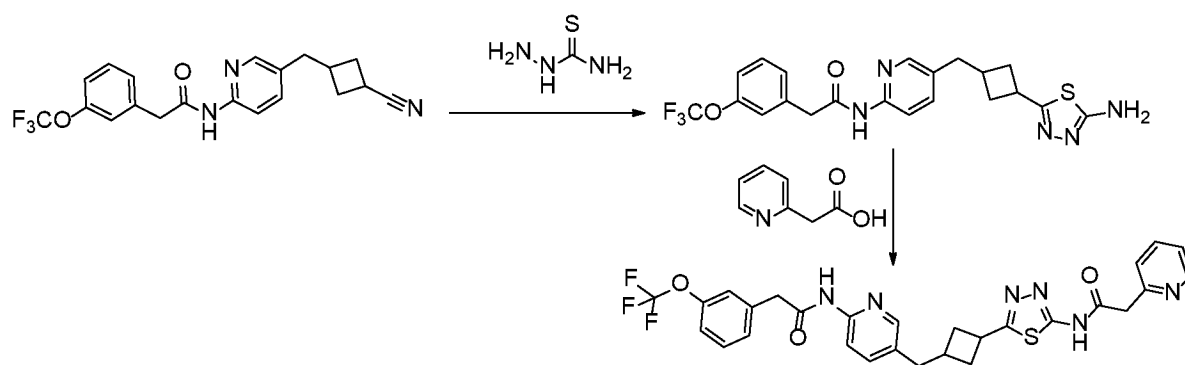
15 [87] **Стадия-2:** Целевое соединение формулы (III) можно получать из соединения формулы (i) при помощи способа, описанного на схеме-2A. Указанная схема проиллюстрирована приведенным ниже примером.

Иллюстрация

Стадия-1

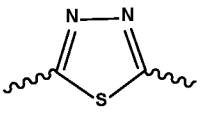


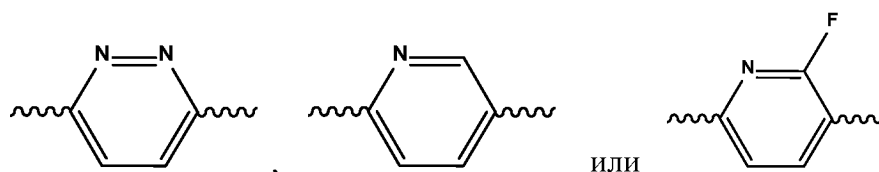
20 Стадия-2

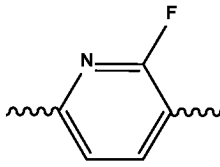


[88] Схема 7: На указанной схеме предложен способ получения соединения

формулы (III), где R^1 и R^2 независимо представляют собой замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил, P и Q независимо представляют собой $-NR^x C(O)-(CR^x R^y)_r-$ или $-(CR^x R^y)_r-CO-NR^x-$, L представляет собой $-L_1-L_2-L_3-$, где L_2 представляет собой замещенный или незамещенный C_{4-10} циклоалкил, и L_1 и L_3 отсутствуют или представляют собой замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил (такой

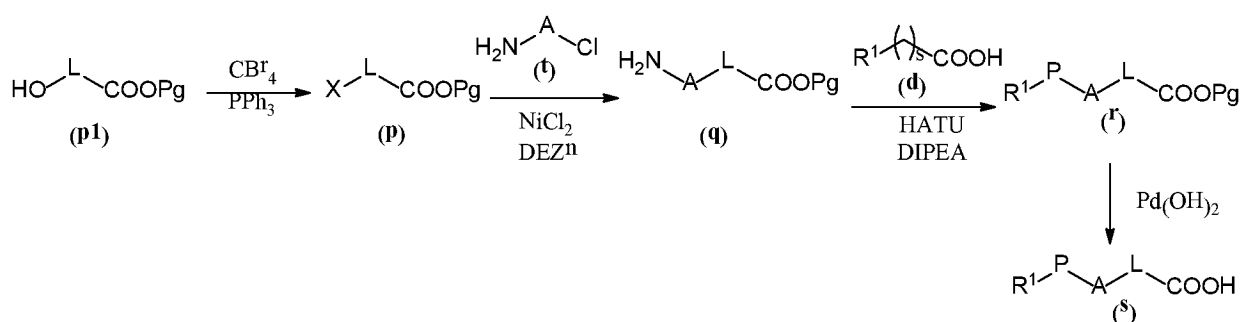
как метилен), В представляет собой , А представляет собой



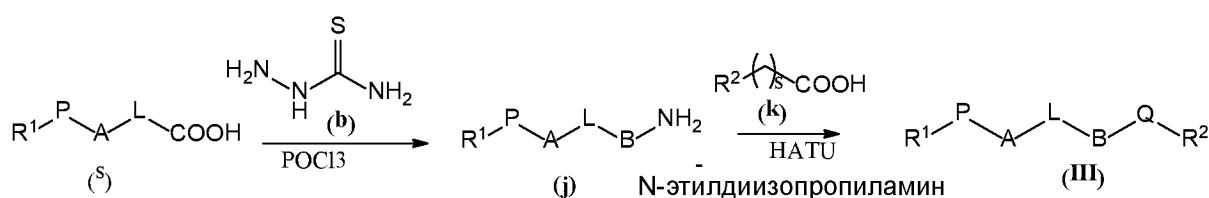
или , X представляет собой

уходящую группу, такую как бром, Pg представляет собой защитную группу, r равен 0 или 1, s равен 0 или 1, и все другие переменные (включая R^x и R^y) такие, как описано выше для формулы (III).

Стадия-1



15 Стадия-2

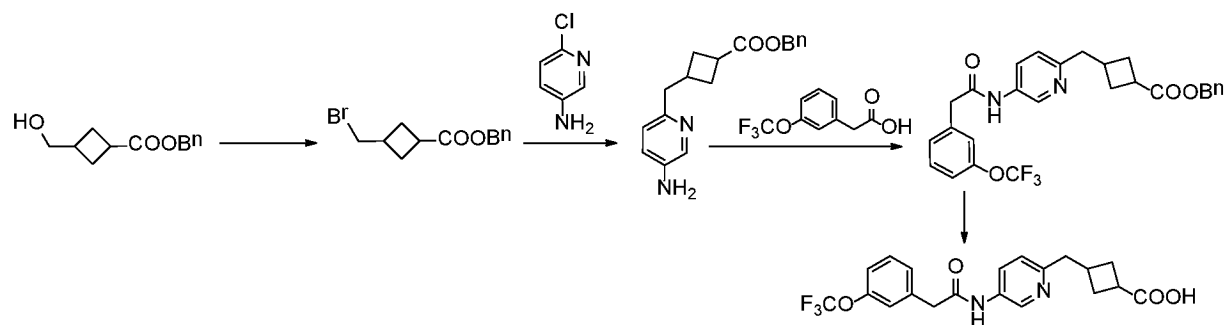


[89] Стадия-1: Можно проводить взаимодействие соединения формулы (**p1**), где Pg представляет собой защитную группу, такую как бензил, с CBr_4 для получения соединения формулы (**p**). Можно проводить сочетание соединения формулы (**p**) с соединением формулы (**t**), например, в присутствии NiCl_2 и диэтилцинка (DEZn) для получения соединения формулы (**q**). Можно проводить сочетание соединения формулы (**q**) с соединением формулы (**d**), например, в присутствии подходящих реагентов, таких как HATU и DIPEA, для получения соединения формулы (**r**), в котором можно удалять защитные группы для получения соединения формулы (**s**).

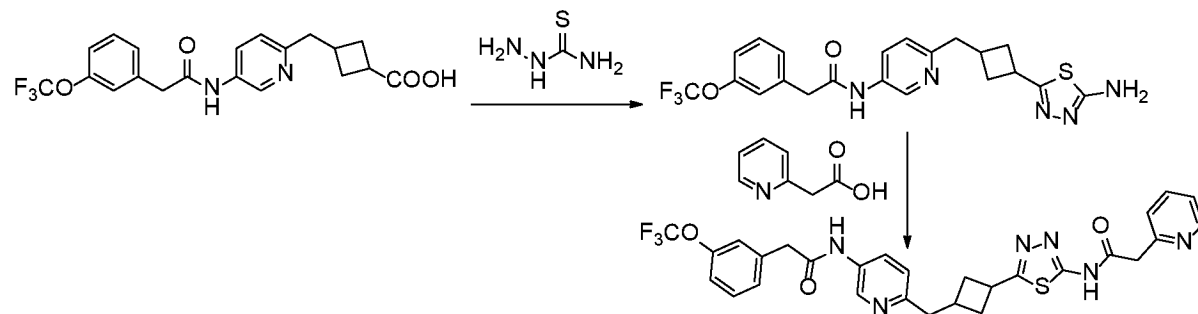
[90] Стадия-2: Можно проводить взаимодействие соединения формулы (**s**) с соединением формулы (**b**) в присутствии POCl_3 для получения соединения формулы (**j**), а затем проводить сочетание с соединением формулы (**k**), например, в присутствии подходящих реагентов, таких как HATU и N-этилдиизопропиламин, для получения соединения формулы (**III**).

Иллюстрация

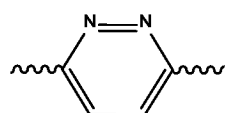
Стадия-1



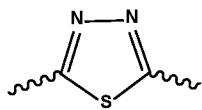
Стадия-2



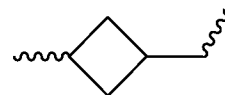
[91] Соединения формулы (**III**), где А и В независимо выбраны из



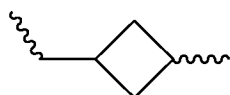
или



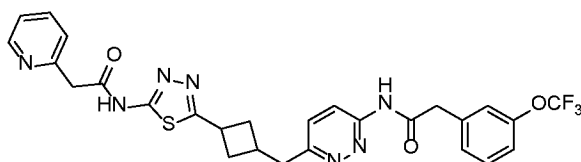
, и L представляет собой



или



, можно получать при помощи схожих методик с незначительными модификациями или без них. Например, соединение, показанное ниже, можно синтезировать при помощи способа, предложенного на схеме 7, с модификациями, известными специалистам в данной области техники.



5
[92] Схожие методики с соответствующими модификациями, известными специалистам в данной области техники, можно применять для синтеза соединений формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (II), (III), (IIIА) и (IIIВ), где все переменные представляют собой группы, описанные выше, при помощи подходящих промежуточных соединений и реагентов.

Экспериментальная часть

15 [93] В примерах и примерах получения, предложенных ниже, дополнительно проиллюстрированы и предложены соединения согласно настоящему изобретению и способы получения указанных соединений. Следует понимать, что объем настоящего изобретения не ограничен каким-либо образом объемом последующих примеров и примеров получения. В следующих примерах молекулы, имеющие один хиральный центр, если не указано иное, существуют в виде рацемической смеси. Молекулы, содержащие два или более хиральных центров, если не указано иное, существуют в виде рацемической смеси диастереомеров. Отдельные энантиомеры/диастереомеры можно получать при 20 помощи способов, известных специалистам в данной области техники.

ТАБЛИЦА ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

№	Структура	№	Структура	№	Структура
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	

52		53		54	
55		56			
101		102		103	
104		105		106	
107		108		109	
110		111		112	
113		114		115	
116		117		118	
119					

Промежуточное соединение 1: N-(5-бромпиридин-2-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид: 2-амино-5-бромпиридин (1 г, 5,78 ммоль), 2-хлорфенилуксусную кислоту (1,97 г,

11,6 ммоль), HATU (5,27 г, 2,5 ммоль), DIPEA (3,02 мл, 17,3 ммоль) помещали в ДМФ. Полученную смесь перемешивали при КТ в инертной атмосфере в течение 12 часов. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением
5 неочищенного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием EtOAc и петролейного эфира (1:9) в качестве элюента с получением титульного соединения (1,5 г).

Промежуточное соединение 2: 2-(2-хлорфенил)-N-[5-(4-цианобут-1-инил)пиридин-2-ил]ацетамид: Промежуточное соединение 1 (500 мг, 1,53 ммоль), 4-пентиннитрил

10 (970 мг, 12,3 ммоль), CuI (30 мг, 0,15 ммоль), диизопропиламин (990 мг, 7,7 ммоль) растворяли в ТГФ. Полученную смесь дегазировали азотом в течение 15 минут. В полученную выше смесь добавляли Pd(PPh₃)₄ (180 мг, 0,16 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 минут. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 15 часов. Реакционную массу фильтровали через подложку с целитом и
15 промывали EtOAc. Упаривали слой в EtOAc с получением неочищенного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием EtOAc и ДХМ (1:9) в качестве элюента с получением титульного соединения (120 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 10,90 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,02 (d, J 8,6, 1H), 7,78 (d, J 8,6, 1H), 7,46-7,36 (m, 2H),
20 7,32-7,26 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 2,78 (s, 4H). МС (m/z): 323,8 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 3: N-{5-[4-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бут-1-инил]пиридин-2-ил}-2-(2-хлорфенил)ацетамид: Промежуточное соединение 2 (120 мг, 0,37 ммоль) и тиосемикарбазид (50 мг, 0,55 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (2 мл). Полученную смесь нагревали до 100°C в течение 4 часов. Реакционную
25 смесь охлаждали и подщелачивали водн. NaOH до pH 14 с получением твердого вещества. Отфильтровывали твердое вещество и сушили в глубоком вакууме с получением титульного соединения (130 мг) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 10,87 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,01 (d, J 8,3, 1H), 7,75 (d, J 8,1, 1H), 7,48-7,35 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 2H), 7,01 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,07-3,05 (m, 2H), 2,81-2,75 (m,
30 2H).

Промежуточное соединение 4: N-(5-бромпиридин-2-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)-ацетамид: 2-амино-5-бромпиридин (1 г, 5,78 ммоль), 3-(трифторметокси)фенилуксусную кислоту (1,52 г, 6,9 ммоль), HATU (4,83 г, 2,2 ммоль), DIPEA (3,02 мл, 17,3 ммоль) помещали в ДМФ. Полученную смесь перемешивали при КТ

в инертной атмосфере в течение 12 часов. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием EtOAc и петролейного эфира (1:9) в качестве элюента с получением титульного соединения (0,4 г).
¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 10,92 (s, 1H), 8,43 (d, J 1,8, 1H), 8,05-7,94 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,24 (d, J 8,1, 1H), 3,79 (s, 2H).

Промежуточное соединение 5: N-(5-(4-цианобут-1-инил)пиридин-2-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид: Промежуточное соединение 4 (500 мг, 1,33 ммоль), 4-пентиннитрил (840 мг, 16 ммоль), CuI (25 мг, 0,15 ммоль), диизопропиламин (900 мг, 6,6 ммоль) растворяли в ТГФ. Полученную смесь дегазировали азотом в течение 15 минут. В полученную выше смесь добавляли Pd(PPh₃)₄ (154 мг, 0,16 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 минут. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 15 часов. Реакционную массу фильтровали через подложку с целитом и промывали подложку EtOAc. Упаривали слой в EtOAc с получением неочищенного остатка, который очищали на колонке с силикагелем 60-120 меш с использованием EtOAc и петролейного эфира (3:7) в качестве элюента с получением титульного соединения (265 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 10,91 (s, 1H), 8,36 (d, J 1,6, 1H), 8,04 (d, J 8,6, 1H), 7,79 (dd, J 2,1, 8,7, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,24 (d, J 7,8, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,79 (s, 4H). MS (m/z): 373,7 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 6: N-{5-[4-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бут-1-инил]пиридин-2-ил}-2-[3-(трифторметокси)фенил]ацетамид: Промежуточное соединение 5 (250 мг, 0,67 ммоль), тиосемикарбазид (67 мг, 0,74 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (5 мл). Полученную смесь нагревали до 100°C в течение 4 часов. Охлаждали реакционную массу и подщелачивали водн. NaOH до pH 14. Экстрагировали водный слой EtOAc и сушили над безводным Na₂SO₄. Удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного твердого вещества, которое растирали с петролейным эфиром и диэтиловым эфиром с получением титульного соединения (230 мг) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 10,88 (s, 1H), 8,33 (d, J 1,8, 1H), 8,03-7,99 (m, 1H), 7,75 (dd, J 2,2, 8,6, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,24 (d, J 7,7, 1H), 7,01 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,06 (t, J 7,1, 2H), 2,78 (t, J 7,1, 2H).

Промежуточное соединение 7: 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)-фенил)ацетида)пиридин-3-ил)бут-3-инил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид:

Промежуточное соединение 6 (215 мг, 0,48 ммоль), гидрохлорид 2-пиридилуксусной кислоты (100 мг, 0,57 ммоль), НАТУ (420 мг, 1,1 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,24 мл, 1,3 ммоль) растворяли в ДМФ (3 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 12 часов. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄. Удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием MeOH и ДХМ (3:97) в качестве элюента с получением титульного соединения (65 мг) в виде беловатого твердого вещества. МС (m/z): 566,7 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 8: N-(6-бромпиридин-3-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)-ацетамид:

3-амино-6-бромпиридин (1,96 г, 11,3 ммоль), 3-(трифторметокси)-фенилуксусную кислоту (3 г, 13,62 ммоль), НАТУ (349 мг, 25 ммоль), DIPEA (5,9 мл, 34 ммоль) помещали в ДМФ. Смесь перемешивали при КТ в инертной атмосфере в течение 12 часов. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием EtOAc и петролейного эфира (1:3) в качестве элюента с получением титульного соединения (3,7 г). ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСO-d₆, 400 МГц): 10,54 (s, 1H), 8,57 (d, J 2,6, 1H), 7,97 (dd, J 2,7, 8,6, 1H), 7,57 (d, J 8,6, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,25 (d, J 8, 1H), 3,76 (s, 2H). МС (m/z): 376,14 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 9: N-(6-(4-цианобут-1-инил)пиридин-3-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид:

Промежуточное соединение 8 (3,7 г, 9,86 ммоль), 4-пентиннитрил (858 мг, 10,8 ммоль), CuI (187 мг, 1 ммоль), диизопропиламин (4,98 г, 49,3 ммоль) растворяли в ТГФ. Полученную смесь дегазировали азотом в течение 15 минут. В полученную выше смесь добавляли Pd(PPh₃)₄ (1,13 г, 1 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 минут. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную массу фильтровали через подложку с целитом и промывали подложку EtOAc. Упаривали слой в EtOAc с получением неочищенного остатка, который очищали на колонке с силикагелем 60-120 меш с использованием ДХМ и MeOH (97:3) в качестве элюента с получением титульного соединения (265 мг) в виде коричневого твердого вещества. МС (m/z): 373,7 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 10: N-(6-(4-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бут-1-инил)пиридин-3-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид: Промежуточное

соединение **9** (2,7 г, 7,2 ммоль), тиосемикарбазид (2,7 г, 29,6 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (20 мл). Полученную смесь нагревали до 100°C в течение 4 часов. Охлаждали реакционную массу и подщелачивали водн. NaOH до pH 14. Экстрагировали водный слой EtOAc и сушили над безводным Na₂SO₄. Удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием ДХМ и MeOH (95:5) в качестве элюента с получением титульного соединения (870 мг) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 10,63 (s, 1H), 8,68 (d, J 2,2, 1H), 8,02 (dd, J 2,2, 8,5, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,40-7,32 (m, 3H), 7,24 (d, J 8,2, 1H), 7,02 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,06 (t, J 7, 2H), 2,79 (t, J 7, 2H). MS (m/z): 448,5 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 11: N-(6-(4-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-3-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид: Промежуточное соединение **10** (860 мг,

1,92 ммоль) растворяли в EtOAc (40 мл). В полученную смесь добавляли Pd(OH)₂ (860 мг) и перемешивали в атмосфере H₂ (давление 6 кг) в автоклаве в течение 30 минут. Фильтровали реакционную смесь через подложку с целитом и промывали подложку EtOAc. Удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который растирали с Et₂O с получением титульного соединения в виде черного твердого вещества. MS (m/z): 452,7 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 12: 5-(5-аминопиразин-2-ил)пент-4-иннитрил: 5-

бромпиразин-2-амин (700 мг, 4,02 ммоль), 4-пентиннитрил (350 мг, 4,4 ммоль), CuI (76 мг, 0,4 ммоль), диизопропиламин (2,035 г, 20,1 ммоль) растворяли в ТГФ. Полученную смесь дегазировали азотом в течение 15 минут. В полученную выше смесь добавляли Pd(PPh₃)₄ (464 мг, 0,4 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 минут. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. Фильтровали реакционную массу через подложку с целитом и промывали подложку EtOAc. Упаривали слой в EtOAc с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием ДХМ и MeOH (98:2) в качестве элюента с получением титульного соединения (700 мг) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 7,96 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 2,76 (s, 4H).

Промежуточное соединение 13: 5-(5-аминопиразин-2-ил)пентаннитрил:

Промежуточное соединение **12** (700 мг, 4,06 ммоль) растворяли в EtOAc (40 мл). В полученную смесь добавляли Pd(OH)₂ (700 мг) и перемешивали в атмосфере H₂ (давление

6 кг) в автоклаве в течение 4 часов. Фильтровали реакционную смесь через подложку с целитом и промывали подложку EtOAc. Удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который растирали с Et₂O (5 мл) с получением титulyного соединения (440 мг) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 7,79 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,10 (s, 2H), 2,58-2,45 (m, 4H), 1,70-1,61 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 2H).

Промежуточное соединение 14: *N*-(5-(4-цианобутил)пиразин-2-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид: Промежуточное соединение 13 (440 мг, 2,5 ммоль), 3-(трифторметокси)фенилуксусную кислоту (660 мг, 2,99 ммоль), HATU (2,1 г, 5,5 ммоль), DIPEA (1,29 мл, 7,5 ммоль) помещали в ДМФ (5 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в инертной атмосфере в течение 30 минут. Разбавляли реакционную массу водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием EtOAc и петролейного эфира (1:3) в качестве элюента с получением титulyного соединения (440 мг) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 10,94 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,24 (d, J 8,2, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,79-2,71 (m, 2H), 2,53-2,45 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 2H), 1,60-1,52 (m, 2H). MS (m/z): 379,3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 15: *N*-(5-(4-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиразин-2-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид: Промежуточное соединение 14 (330 мг, 0,73 ммоль), тиосемикарбазид (330 мг, 3,6 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (6 мл). Полученную смесь нагревали до 100°C в течение 1 часа. Охлаждали реакционную массу и подщелачивали водн. NaOH до pH 14 с получением твердого вещества, которое отфильтровывали и промывали водой. Сушили твердое вещество в глубоком вакууме с получением титulyного соединения (520 мг) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 10,92 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,24 (d, J 7,1, 1H), 6,94 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 2,80 (t, J 7, 2H), 2,74 (t, J 7, 2H), 1,75-1,59 (m, 4H).

Промежуточное соединение 16: *N*-(5-бромпириимидин-2-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид: 2-амино-5-бромпириимидин (1 г, 5,74 ммоль) и 3-(трифторметокси)фенилуксусную кислоту (1,51 г, 6,85 ммоль) и DCC (1,8 г, 8,72 ммоль) растворяли в смеси 1,4-диоксана (5 мл) и ДМФ (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов в атмосфере N₂. После завершения взаимодействия разбавляли реакционную массу водой и

экстрагировали EtOAc. Слой в EtOAc промывали водой и сушили слой в EtOAc над безводным Na₂SO₄. Удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием EtOAc и петролейного эфира (14:86) в качестве элюента с получением титульного соединения (600 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 10,98 (s, 1H), 8,79 (s, 2H), 7,44 (t, J 7,9, 1H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,23 (d, J 8,1, 1H), 3,86 (s, 2H).

Промежуточное соединение 17: *N*-(5-(4-цианобут-1-инил)пиримидин-2-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид: Промежуточное соединение **16** (670 мг, 1,78 ммоль), 4-пентиннитрил (170 мг, 2,14 ммоль), CuI (34 мг, 0,18 ммоль), диизопропиламин (900 мг, 8,9 ммоль) растворяли в ТГФ. Полученную смесь дегазировали азотом в течение 15 минут. В полученную выше смесь добавляли Pd(PPh₃)₄ (200 мг, 0,18 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 минут. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. Фильтровали реакционную массу через подложку с целитом и промывали подложку EtOAc. Упаривали слой в EtOAc с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием EtOAc и петролейного эфира (1:3) в качестве элюента с получением титульного соединения (550 мг) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 11,00 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 7,50-7,40 (m, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,23 (d, J 8,2, 1H), 3,88 (s, 2H), 2,85-2,80 (m, 4H).

Промежуточное соединение 18: *N*-(5-(4-цианобутил)пиримидин-2-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид: Промежуточное соединение **17** (580 мг, 1,5 ммоль) растворяли в EtOAc (30 мл). В полученную смесь добавляли Pd(OH)₂ (580 мг) и перемешивали в атмосфере H₂ (давление 6 кг) в автоклаве в течение 4 часов. Фильтровали реакционную смесь через подложку с целитом и промывали подложку EtOAc. Удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием EtOAc и петролейного эфира (1:1) в качестве элюента с получением титульного соединения (170 мг) в виде коричневого твердого вещества.

Промежуточное соединение 19: *N*-(5-(4-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)-пиримидин-2-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид: Смешивали промежуточное соединение **18** (170 мг, 0,45 ммоль), тиосемикарбазид (62 мг, 0,68 ммоль) и трифторуксусную кислоту (2 мл) и нагревали до 90°C в течение 2 часов. Через 2 часа охлаждали реакционную смесь до КТ и подщелачивали до pH 14. Экстрагировали водный слой EtOAc. Сушили слой в EtOAc над безводным Na₂SO₄ и удаляли EtOAc на роторном

испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием ДХМ и MeOH (5:95) в качестве элюента с получением титульного соединения (130 мг) в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР (δ ppm, ДМСО- d_6 , 400 МГц): 10,7 (s, 1H), 8,50 (s, 2H), 7,44 (t, J 7,8, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,23 (d, J 8, 1H), 6,94 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 2,79 (t, J 6,8, 2H), 2,54 (t, J 6,8, 2H), 1,66-1,60 (шир.s, 4H).

Промежуточное соединение 20: N-(5-бромпиридин-2-ил)-2-(пиридин-2-ил)ацетамид: 2-амино-5-бромпиридин (1,0 г, 5,8 ммоль), гидрохлорид 2-пиридилуксусной кислоты (1,2 г, 6,94 ммоль), NATU (4,83 г, 12,71 ммоль), DIPEA (3 мл, 17,34 ммоль) помещали в ДМФ. Полученную смесь перемешивали при КТ в инертной атмосфере в течение 12 часов. Разбавляли реакционную массу водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием EtOAc и петролейного эфира (1:4) в качестве элюента с получением титульного соединения (1,25 г). ^1H ЯМР (δ ppm, ДМСО- d_6 , 400 МГц): 10,84 (s, 1H), 8,49 (d, J 4,6, 1H), 8,43 (d, J 2,2, 1H), 8,04 (d, J 9, 1H), 7,97 (dd, J 9,2,2, 1H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,37 (d, J 7,7, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 3,93 (s, 2H). MS (m/z): 293,5 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 21: N-(5-(4-цианобут-1-инил)пиридин-2-ил)-2-(пиридин-2-ил)ацетамид: Промежуточное соединение 20 (0,5 г, 1,71 ммоль), 4-пентиннитрил (135 мг, 1,71 ммоль), CuI (33 мг, 0,17 ммоль), диизопропиламин (1,22 мл, 8,55 ммоль) растворяли в ТГФ. Полученную смесь дегазировали азотом в течение 15 минут. В полученную выше смесь добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (197 мг, 0,171 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 минут. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. Фильтровали реакционную массу через подложку с целитом и промывали подложку EtOAc. Упаривали слой в EtOAc с получением неочищенного остатка, который очищали на колонке с силикагелем 60-120 меш с использованием EtOAc и петролейного эфира (85:15) в качестве элюента с получением титульного соединения (300 мг) в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР (δ ppm, ДМСО- d_6 , 400 МГц): 10,84 (s, 1H), 8,50-8,48 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,05 (d, J 8,7, 1H), 7,82-7,72 (m, 2H), 7,38 (d, J 7,7, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 2,79 (s, 4H). MS (m/z): 291,6 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 22: N-(5-(4-цианобутил)пиридин-2-ил)-2-(пиридин-2-ил)ацетамид: Промежуточное соединение 21 (280 мг, 1 ммоль) растворяли в EtOAc (12 мл). В полученную смесь добавляли $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (280 мг) и перемешивали в атмосфере H_2 (давление 4 кг) в автоклаве в течение 3 часов. Фильтровали реакционную смесь через

подложку с целитом и промывали подложку EtOAc. Удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием ДХМ и метанола (97:3) в качестве элюента с получением титульного соединения (170 мг) в виде желтого полутвердого вещества.

- 5 **Промежуточное соединение 23: N-(5-(4-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)-2-(пиридин-2-ил)ацетамид:** Смешивали промежуточное соединение **22** (160 мг, 0,54 ммоль), тиосемикарбазид (160 мг) и трифторуксусную кислоту (1 мл) и нагревали до 90°C в течение 2 часов. Через 2 часа охлаждали реакционную смесь до КТ и подщелачивали до pH 14. Экстрагировали водный слой EtOAc. Слой в EtOAc сушили над безводным Na₂SO₄ и удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного остатка. Неочищенный остаток (56 мг) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (m/z): 369,6 [M+H]⁺.
- 10

- Промежуточное соединение 24: N-(5-бром-6-метилпиридин-2-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид:** 5-бром-6-метилпиридин-2-амин (1 г, 5,3 ммоль), 3-(трифторметокси)фенилуксусную кислоту (1,4 г, 6,4 ммоль), NATU (2,4 г, 6,41 ммоль), DIPEA (2,8 мл, 18 ммоль) помещали в ДМФ (6 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в инертной атмосфере в течение 12 часов. Разбавляли реакционную массу водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали
- 15
- 20 путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием EtOAc и петролейного эфира (1:1) в качестве элюента с получением титульного соединения (2,1 г) в виде коричневого твердого вещества.

- Промежуточное соединение 25: N-(5-(4-цианобут-1-инил)-6-метилпиридин-2-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид:** Промежуточное соединение **24** (0,5 г, 1,28 ммоль), 4-пентиннитрил (100 мг, 1,28 ммоль), CuI (24 мг, 0,126 ммоль), диизопропиламин (0,9 мл, 25,7 ммоль) растворяли в ТГФ. Полученную смесь дегазировали азотом в течение 15 минут. В полученную выше смесь добавляли Pd(PPh₃)₄ (148 мг, 0,128 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 минут. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. Фильтровали реакционную массу через подложку с целитом и промывали подложку EtOAc. Упаривали слой в EtOAc с получением неочищенного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием EtOAc и петролейного эфира (1:1) в качестве элюента с получением титульного соединения (410 мг) в виде коричневого твердого вещества.
- 25
- 30

Промежуточное соединение 26: N-(5-(4-цианобутил)-6-метилпиридин-2-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид: Промежуточное соединение **25** (410 мг, 1 ммоль) растворяли в EtOAc (25 мл). В полученную смесь добавляли Pd(OH)₂ (410 мг) и перемешивали в атмосфере H₂ (давление 4 кг) в автоклаве в течение 3 часов. Фильтровали реакцию смесь через подложку с целитом и промывали подложку EtOAc. Удаляли EtOAc на ротормном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием EtOAc и петролейного эфира (8:92) в качестве элюента с получением титульного соединения (230 мг) в виде желтого полутвердого вещества. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 10,54 (s, 1H), 7,78 (d, J 8,2, 1H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,22 (d, J 8, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,60-2,40 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 1,70-1,55 (m, 4H). МС (m/z): 392,3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 27: N-(5-(4-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)-6-метилпиридин-2-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид: Смешивали промежуточное соединение **26** (220 мг, 0,56 ммоль), тиосемикарбазид (220 мг) и трифторуксусную кислоту (2,5 мл) и нагревали до 90°C в течение 2 часов. Через 2 часа охлаждали реакцию смесь до КТ и подщелачивали до pH 14. Экстрагировали водный слой EtOAc. Слой в EtOAc сушили над безводным Na₂SO₄ и удаляли EtOAc на ротормном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием ДХМ и метанола (97:3) в качестве элюента с получением титульного соединения в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 10,53 (s, 1H), 7,77(d, J 8,4, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,22 (d, J 8,1, 1H), 6,90 (шир.s, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,81 (t, J 7,2, 2H), 2,55 (t, J 7,6, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,70-1,50 (m, 4H).

Промежуточное соединение 28: N-(5-(4-цианобутил)пиридин-2-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид: Промежуточное соединение **5** (2,5 г, 6,7 ммоль) растворяли в EtOAc (30 мл). В полученную смесь добавляли Pd(OH)₂ (2,5 мг) и перемешивали в атмосфере H₂ (давление 4 кг) в автоклаве в течение 3 часов. Фильтровали реакцию смесь через подложку с целитом и промывали подложку EtOAc. Удаляли EtOAc на ротормном испарителе с получением неочищенного остатка в виде коричневого твердого вещества. Неочищенный остаток (750 мг) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (m/z): 378,4 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 29: N-(5-(4-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид: Смешивали промежуточное соединение **28** (710 мг, 1,88 ммоль), тиосемикарбазид (710 мг) и трифторуксусную кислоту (6 мл) и

нагревали до 90°C в течение 2 часов. Через 2 часа охлаждали реакционную смесь до КТ и подщелачивали до pH 14. Экстрагировали водный слой EtOAc. Слой в EtOAc сушили над безводным Na₂SO₄ и удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием ДХМ и метанола (96:4) в качестве элюента с получением титульного соединения в виде бледно-желтого твердого вещества. МС (m/z): 452,4 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 30: N-(5-бромпиридин-2-ил)-2-(пиридин-3-ил)ацетамид: 5-бромпиридин-2-амин (1 г, 5,8 ммоль), гидрохлорид 3-пиридилуксусной кислоты (1,2 г, 6,9 ммоль), NATU (2,7 г, 7,1 ммоль), DIPEA (3 мл, 18 ммоль) помещали в ДМФ (3 мл).

Полученную смесь перемешивали в инертной атмосфере в течение 12 часов. Разбавляли реакционную массу водой и отфильтровывали образовавшееся твердое вещество. Промывали твердое вещество водой и сушили в глубоком вакууме с получением титульного соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (1,1 г). ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСO-d₆, 400 МГц): 10,89 (s, 1H), 8,55-8,40 (m, 3H), 8,03-7,93 (m, 2H), 7,72 (d, J 7,8, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 3,77 (s, 2H).

Промежуточное соединение 31: N-(5-(4-цианобут-1-инил)пиридин-2-ил)-2-(пиридин-3-ил)ацетамид: Промежуточное соединение 30 (1,1 г, 3,8 ммоль), 4-пентиннитрил (360 мг, 4,55 ммоль), CuI (72 мг, 0,38 ммоль), диизопропиламин (2,7 мл, 18,9 ммоль) растворяли в ТГФ. Полученную смесь дегазировали азотом в течение 15 минут. В полученную выше смесь добавляли Pd(PPh₃)₄ (430 мг, 0,38 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 минут. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. Фильтровали реакционную массу через подложку с целитом и промывали подложку EtOAc. Упаривали слой в EtOAc с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием ДХМ и метанола (97:3) в качестве элюента с получением титульного соединения (870 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 32: N-(5-(4-цианобутил)пиридин-2-ил)-2-(пиридин-3-ил)ацетамид: Промежуточное соединение 31 (870 мг, 3 ммоль) растворяли в смеси EtOAc (25 мл) и MeOH (10 мл). В полученную смесь добавляли Pd(OH)₂ (500 мг) и перемешивали в атмосфере H₂ (давление 4 кг) в автоклаве в течение 3 часов. Фильтровали реакционную смесь через подложку с целитом и промывали подложку смесью MeOH и ДХМ (2:8) (200 мл). Объединенные органические слои перегоняли на роторном испарителе с получением титульного соединения (840 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСO-d₆, 400 МГц): 10,64 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,45 (d, J 3,9, 1H), 8,16 (d, J

1,8, 1H), 7,94 (d, J 8,4, 1H), 7,60 (dd, J 8,5, 2,1, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,50-2,45 (m, 4H), 1,70-1,50 (m, 4H).

Промежуточное соединение 33: N-(5-(4-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)-2-(пиридин-3-ил)ацетамид: Смешивали промежуточное соединение **32** (840 мг,

5 2,85 ммоль), тиосемикарбазид (390 мг, 4,3 ммоль) и трифторуксусную кислоту (3 мл) и нагревали до 90°C в течение 2 часов. Через 2 часа охлаждали реакционную смесь до КТ и подщелачивали до pH 14 с получением твердого вещества. Промывали твердое вещество водой и сушили в глубоком вакууме. Растирали твердое вещество с Et₂O с получением титульного соединения (720 мг) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 10,63 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,44 (d, J 3,8, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93 (d, J 8,4, 1H), 7,72 (d, J 7,5, 1H), 7,58 (d, J 8,1, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 6,90 (шир.s, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,86-2,78 (m, 2H), 2,61-2,53 (m, 2H), 1,68-1,55 (m, 4H).

Промежуточное соединение 34: N-(5-бром-6-фторпиридин-2-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид: 5-бром-6-фторпиридин-2-амин (900 мг, 4,7 ммоль),

15 3-(трифторметокси)фенилуксусную кислоту (1,55 г, 7,1 ммоль), НАТУ (3,94 г, 10,36 ммоль), DIPEA (2,5 мл, 14,1 ммоль) помещали в ДМФ (5 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в инертной атмосфере в течение 12 часов. Разбавляли реакционную массу водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который

20 очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием EtOAc и петролейного эфира (1:1) в качестве элюента с получением титульного соединения (750 мг). ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 11,04 (s, 1H), 8,19 (t, J 8,8, 1H), 7,91 (d, J 8,4, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,24 (d, J 9, 1H), 3,79 (s, 2H).

Промежуточное соединение 35: N-(5-(4-цианобут-1-инил)-6-фторпиридин-2-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид: Промежуточное соединение **34** (740 мг, 1,9 ммоль),

25 4-пентиннитрил (178 мг, 2,23 ммоль), CuI (35 мг, 0,188 ммоль), диизопропиламин (1,4 мл, 9,4 ммоль) растворяли в ТГФ. Полученную смесь дегазировали азотом в течение 15 минут. В полученную выше смесь добавляли Pd(PPh₃)₄ (217 мг, 0,19 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 минут. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. Фильтровали реакционную массу через подложку с целитом и промывали подложку EtOAc. Упаривали слой в EtOAc с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Comfi-Flash с использованием EtOAc и петролейного эфира (14:86) в качестве элюента с получением титульного соединения (440 мг) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц):

30

11,04 (s, 1H), 8,00-7,92 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,24 (d, J 8,1, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,85-2,77 (m, 4H).

Промежуточное соединение 36: N-(5-(4-цианобутил)-6-фторпиридин-2-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид: Промежуточное соединение **35** (420 мг, 1 ммоль)

5 растворяли в EtOAc (35 мл). В полученную смесь добавляли Pd(OH)₂ (400 мг) и перемешивали в атмосфере H₂ (давление 4 кг) в автоклаве в течение 3 часов. Фильтровали реакцию смесь через подложку с целитом и промывали подложку EtOAc. Удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием MeOH и ДХМ (3:97) в качестве элюента с
10 получением титульного соединения (230 мг) в виде желтого полутвердого вещества. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 10,82 (s, 1H), 7,87 (d, J 8, 2H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,23 (d, J 8, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,60-2,55 (m, 4H), 1,65-1,55 (m, 4H).

Промежуточное соединение 37: N-(5-(4-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)-6-фторпиридин-2-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид:

15 Смешивали промежуточное соединение **36** (241 мг, 0,6 ммоль), тиосемикарбазид (110 мг) и трифторуксусную кислоту (2,5 мл) и нагревали до 90°C в течение 2 часов. Через 2 часа охлаждали реакцию смесь до КТ и подщелачивали до pH 14. Экстрагировали водный слой EtOAc. Слой в EtOAc сушили над безводным Na₂SO₄ и удаляли EtOAc на роторном
20 испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием ДХМ и метанола (94:6) в качестве элюента с получением титульного соединения в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 10,81 (s, 1H), 7,86 (d, J 7,8, 1H), 7,81-7,74 (m, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,23 (d, J 8, 1H), 6,93 (шир.s, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,79 (t, J 6,3, 2H), 2,56 (t, J 6,7, 2H),
25 1,65-1,55 (m, 4H).

Промежуточное соединение 38: N-(5-бромпиридин-2-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамид:

5-бромпиридин-2-амин (500 мг, 2,9 ммоль), гидрохлорид 4-пиридилуксусной кислоты (600 г, 3,5 ммоль), NATU (1,3 г, 3,42 ммоль), DIPEA (1,5 мл, 9 ммоль) помещали в ДМФ (3 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в инертной атмосфере в течение 48
30 часов. Разбавляли реакцию массу водой и отфильтровывали образовавшееся твердое вещество. Промывали твердое вещество водой и сушили в глубоком вакууме с получением титульного соединения в виде беловатого твердого вещества (420 мг). ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 10,94 (s, 1H), 8,49 (шир.s, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,05-7,95 (m, 2H), 7,33 (d, J 4,2, 2H), 3,78 (s, 2H).

Промежуточное соединение 39: N-(5-(4-цианобут-1-инил)пиридин-2-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамид: Промежуточное соединение **38** (420 мг, 1,4 ммоль), 4-пентиннитрил (136 мг, 1,7 ммоль), CuI (28 мг, 0,15 ммоль), диизопропиламин (1 мл, 7,1 ммоль) растворяли в ТГФ. Полученную смесь дегазировали азотом в течение 15 минут. В
5 полученную выше смесь добавляли Pd(PPh₃)₄ (170 мг, 0,15 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 минут. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. Фильтровали реакцию массу через подложку с целитом и промывали подложку EtOAc. Упаривали слой в EtOAc с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием ДХМ и метанола (96:4) в качестве
10 элюента с получением титульного соединения (340 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 10,92 (s, 1H), 8,7 (шир.s, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,03 (d, J 8,7, 1H), 7,78 (dd, J 2, 8,7, 1H), 7,38 (шир.s, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,79 (s, 4H).

Промежуточное соединение 40: N-(5-(4-цианобутил)пиридин-2-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамид: Промежуточное соединение **39** (330 мг, 1,12 ммоль) растворяли в смеси
15 EtOAc (10 мл) и MeOH (4 мл). В полученную смесь добавляли Pd(OH)₂ (200 мг) и перемешивали в атмосфере H₂ (давление 4 кг) в автоклаве в течение 3 часов. Фильтровали реакцию смесь через подложку с целитом и промывали подложку смесью MeOH и ДХМ (2:8) (200 мл). Объединенные органические слои перегоняли на роторном испарителе с получением титульного соединения (840 мг) в виде бледно-желтого твердого
20 вещества. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 10,65 (s, 1H), 8,49 (d, J 5,5, 2H), 8,16 (d, J 1,7, 1H), 7,95 (d, J 8,7, 1H), 7,60 (dd, J 2,2, 8,6, 1H), 7,33 (d, J 5,8, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,57 (t, J 7,2, 2H), 2,51-2,47 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 4H).

Промежуточное соединение 41: N-(5-(4-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамид: Смешивали промежуточное соединение **40** (310 мг,
25 1,05 ммоль), тиосемикарбазид (143 мг, 1,6 ммоль) и трифторуксусную кислоту (3 мл) и нагревали до 90°C в течение 2 часов. Через 2 часа охлаждали реакцию смесь до КТ и подщелачивали до pH 14 с получением твердого вещества, которое очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием ДХМ и MeOH (9:1) в качестве элюента с получением титульного соединения в виде бледно-желтого
30 твердого вещества (60 мг). ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 10,64 (s, 1H), 8,49 (d, J 5,4, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,93 (d, J 8, 1H), 7,59 (d, J 6,5, 1H), 7,33 (d, J 5,3, 2H), 6,89 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,85-2,76 (m, 2H), 2,61-2,53 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 4H).

Промежуточное соединение 42: 5-(6-аминопиридин-3-ил)пент-4-иннитрил: 2-амино-5-бромпиридин (2 г, 11,56 ммоль), 4-пентиннитрил (1,21 мл, 13,87 ммоль), CuI (220 мг,

1,15 ммоль), диизопропиламин (8,23 мл, 57,8 ммоль) растворяли в ТГФ. Полученную смесь дегазировали азотом в течение 15 минут. В полученную выше смесь добавляли $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (1,33 мг, 1,15 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 минут. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. Фильтровали
5 реакцию массу через подложку с целитом и промывали подложку EtOAc. Упаривали слой в EtOAc с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием ЭА и петролейного эфира (7:3) в качестве элюента с получением титульного соединения (830 мг) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (δ ppm, ДМСО- d_6 , 400 МГц): 7,95 (s, 1H), 7,35 (dd, J 1,9, 8,5, 1H), 6,39 (d, J 8,5, 1H), 6,22 (s, 2H),
10 2,75-2,70 (m, 4H).

Промежуточное соединение 43: 5-(6-аминопиридин-3-ил)пентаннитрил: Промежуточное соединение **42** (750 мг, 4,4 ммоль) растворяли в смеси EtOAc (20 мл) и MeOH (5 мл). В полученную смесь добавляли Pd(OH)_2 (300 мг) и перемешивали в атмосфере H_2 (давление 4 кг) в автоклаве в течение 3 часов. Фильтровали реакцию
15 смесь через подложку с целитом и промывали подложку смесью MeOH и ДХМ (2:8) (200 мл). Объединенные органические слои перегоняли на ротормном испарителе с получением титульного соединения (500 мг) в виде коричневого твердого вещества.

Промежуточное соединение 44: 2-(2-хлорфенил)-N-(5-(4-цианобутил)пиридин-2-ил)ацетамид: Промежуточное соединение **43** (450 мг, 2,56 ммоль), 2-хлорфенилуксусную
20 кислоту (525 мг, 3,08 ммоль), NATU (2,14 г, 5,64 ммоль), DIPEA (1,3 мл, 7,7 ммоль) помещали в ДМФ (3 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в инертной атмосфере в течение 48 часов. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Слой в EtOAc сушили над безводным Na_2SO_4 и удаляли EtOAc на ротормном испарителе с
25 получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием EtOAc и петролейного эфира (1:3) в качестве элюента с получением титульного соединения (730 мг) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (δ ppm, ДМСО- d_6 , 400 МГц): 10,57 (s, 1H), 8,16 (d, J 1,5, 1H), 7,94 (d, J 8,3, 1H), 7,60 (dd, J 2, 8,5, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 2,60-2,55 (m, 2H), 2,54-2,48 (m, 2H), 1,69-1,51 (m, 4H).

30 **Промежуточное соединение 45: N-(5-(4-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид:** Смешивали промежуточное соединение **44** (720 мг, 2,19 ммоль), тиосемикарбазид (400 мг, 4,39 ммоль) и трифторуксусную кислоту (7 мл) и нагревали до 90°C в течение 2 часов. Через 2 часа охлаждали реакцию смесь до КТ и подщелачивали до pH 14 с получением твердого вещества, которое растирали с Et_2O с

получением титульного соединения (410 мг) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 10,55 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93 (d, J 8,4, 1H), 7,58 (d, J 8,2, 1H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,32-7,24 (m, 2H), 6,89 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,60-2,53 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 4H).

5 **Промежуточное соединение 46:** *N*-(5-бром-6-фторпиридин-2-ил)-2-(пиридин-2-ил)ацетамид: 5-бром-6-фторпиридин-2-амин (1,14 г, 6 ммоль), гидрохлорид 2-пиридилуксусной кислоты (1,24 г, 7,16 ммоль), НАТУ (4,98 г, 13,11 ммоль), DIPEA (3 мл, 18 ммоль) помещали в ДМФ (5 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в инертной атмосфере в течение 48 часов. Реакционную массу разбавляли водой и отфильтровывали образовавшееся твердое вещество. Твердое вещество промывали водой и сушили в глубоком вакууме. После сушки твердое вещество промывали Et₂O (2*10 мл) с получением титульного соединения в виде желтого твердого вещества (1,3 г). ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 11,08 (s, 1H), 8,52 (d, J 4,4, 1H), 8,20 (t, J 8,8, 1H), 7,92 (d, J 8,8, 1H), 7,81 (t, J 7,3, 1H), 7,42 (d, J 7,6, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 3,95 (s, 2H).

15 **Промежуточное соединение 47:** *N*-(5-(4-цианобут-1-инил)-6-фторпиридин-2-ил)-2-(пиридин-2-ил)ацетамид: Промежуточное соединение 46 (1,3 г, 3,74 ммоль), 4-пентиннитрил (355 мг, 4,5 ммоль), CuI (71 мг, 0,374 ммоль), диизопропиламин (2,55 мл, 18,7 ммоль) растворяли в ТГФ. Полученную смесь дегазировали азотом в течение 15 минут. В полученную выше смесь добавляли Pd(PPh₃)₄ (432 мг, 0,374 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 минут. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. Фильтровали реакционную массу через подложку с целитом и промывали подложку EtOAc. Упаривали слой в EtOAc с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием ДХМ и метанола (92:8) в качестве элюента с получением титульного соединения (950 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 11,07 (s, 1H), 8,48 (d, J 4,2, 1H), 8,00-7,96 (m, 2H), 7,74 (t, J 7,6, 1H), 7,37 (d, J 7,6, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 2,82 (s, 4H). МС (m/z): 309,0 [M+H]⁺.

30 **Промежуточное соединение 48:** *N*-(5-(4-цианобутил)-6-фторпиридин-2-ил)-2-(пиридин-2-ил)ацетамид: Промежуточное соединение 47 (950 мг, 2,75 ммоль) растворяли в EtOAc (20 мл). В полученную смесь добавляли Pd(OH)₂ (400 мг) и перемешивали в атмосфере H₂ (давление 4 кг) в автоклаве в течение 3 часов. Фильтровали реакционную смесь через подложку с целитом и промывали подложку смесью MeOH и ДХМ (2:8) (200 мл). Объединенные фильтраты перегоняли на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с

использованием ДХМ и MeOH (97:3) в качестве элюента с получением титульного соединения (740 мг) в виде черного твердого вещества. МС (m/z): 347,78 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 49: *N*-(5-(4-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)-6-фторпиридин-2-ил)-2-(пиридин-2-ил)ацетамид: Смешивали промежуточное соединение

5 **48** (740 мг, 2,12 ммоль), тиосемикарбазид (386 мг, 4,24 ммоль) и трифторуксусную кислоту (5 мл) и нагревали до 90°C в течение 4 часов. Через 4 часа охлаждали реакцию смесь до КТ и подщелачивали до pH 14 с получением твердого вещества, которое отфильтровывали и очищали на системе Combi-Flash с использованием ДХМ и MeOH (95:5) в качестве элюента с получением титульного соединения (220 мг) в виде
10 беловатого твердого вещества.

Промежуточное соединение 50: **2-(3-(трифторметокси)фенил)-N-(5-((триметилсилил)этинил)пиридин-2-ил)ацетамид:** Промежуточное соединение **4** (2 г,

5,33 ммоль), триметилсилилацетилен (780 мг, 7,94 ммоль), CuI (100 мг, 0,53 ммоль), диизопропиламин (3,8 мл, 26,7 ммоль) растворяли в ТГФ. Полученную смесь
15 дегазировали азотом в течение 15 минут. В полученную выше смесь добавляли Pd(PPh₃)₄ (610 мг, 0,53 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 минут. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. Фильтровали реакцию массу через подложку с целитом и промывали подложку EtOAc. Упаривали слой в EtOAc с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с
20 использованием EtOAc и петролейного эфира (4:96) в качестве элюента с получением титульного соединения (1,6 г) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 МГц): 10,95 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,03 (d, J 8,6, 1H), 7,83 (dd, J 8,6, 1,7, 1H), 7,48-7,43 (m, 3H), 7,23 (d, J 8,2, 1H), 3,80 (s, 2H), 0,22 (s, 9H).

Промежуточное соединение 51: *N*-(5-этинилпиридин-2-ил)-2-(3-(трифторметокси)-

25 **фенил)ацетамид:** Промежуточное соединение **50** (1,6 г, 4,07 ммоль) растворяли в MeOH (30 мл) и ТГФ (30 мл). В полученную выше смесь добавляли K₂CO₃ (5,6 г, 40,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 часа. В реакцию смесь добавляли воду и экстрагировали EtOAc. Слой в EtOAc сушили над безводным Na₂SO₄. Удаляли EtOAc на ротаторном испарителе с получением неочищенного остатка, который
30 очищали на системе Combi-Flash с использованием EtOAc и петролейного эфира (1:9) в качестве элюента с получением титульного соединения в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 МГц): 10,94 (s, 1H), 8,43 (d, J 1,8, 1H), 8,04 (d, J 8,7, 1H), 7,85 (dd, J 8,7, 2,3, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,23 (d, J 8, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,81 (s, 2H). МС (m/z): 321,3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 52: N,N'-(5,5'-(бута-1,3-диин-1,4-диил)бис(пиридин-5,2-диил))бис(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид): Промежуточное соединение **51** (880 мг, 2,74 ммоль) и CuCl (49 мг, 0,49 ммоль) растворяли в пиридине (10 мл). Полученную смесь перемешивали, продувая воздух, в течение 8 часов при КТ. Реакцию
5 гасили водн. NH₄Cl и экстрагировали массу EtOAc. Слой в EtOAc промывали водой и сушили над безводным Na₂SO₄. Удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием EtOAc и петролейного эфира (22:78) в качестве элюента с получением титульного соединения (310 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆,
10 400 МГц): 11,04 (s, 2H), 8,57 (d, J 1,6, 2H), 8,09 (d, J 8,7, 2H), 7,98 (dd, J 8,7, 2, 2H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,35 (d, J 8,2, 4H), 7,24 (d, J 8, 2H), 3,83 (s, 4H). МС (m/z): 639,8 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 53: N-(4-бром-2-фторфенил)-2-(3-(трифторметокси)-фенил)ацетамид: 4-бром-2-фторанилин (1 г, 5,3 ммоль), 3-трифторметоксифенилуксусную кислоту (1,39 г, 6,3 ммоль), NATU (2,4 г, 6,3 ммоль),
15 DIPEA (2 г, 15,5 ммоль) помещали в ДМФ (5 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в инертной атмосфере в течение 48 часов. Реакционную массу разбавляли водой и отфильтровывали образовавшееся твердое вещество. Твердое вещество промывали водой и растирали с петролейным эфиром. Твердое вещество сушили в глубоком вакууме с получением титульного соединения в виде беловатого твердого вещества (1,8 г). ¹H ЯМР
20 (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 10,06 (s, 1H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,58 (dd, J 2, 10,5, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,37-7,30 (m, 3H), 7,23 (d, J 8, 1H), 3,80 (s, 2H).

Промежуточное соединение 54: N-(4-(4-цианобут-1-инил)-2-фторфенил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид: Промежуточное соединение **53** (800 мг, 2,0 ммоль), 4-пентиннитрил (0,22 мл, 2,52 ммоль), CuI (39 мг, 0,20 ммоль), диизопропиламин (1,45 мл,
25 10,18 ммоль) растворяли в ТГФ. Полученную смесь дегазировали азотом в течение 15 минут. В полученную выше смесь добавляли Pd(PPh₃)₄ (230 мг, 0,2 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 15 минут. Реакционную смесь охлаждали до КТ и добавляли воду. Полученный выше водный слой экстрагировали EtOAc. Слой в EtOAc сушили над безводным Na₂SO₄ и удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением
30 неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием EtOAc и петролейного эфира (2:8) в качестве элюента с получением титульного соединения (430 мг) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 10,08 (s, 1H), 7,93 (t, J 8,4, 1H), 7,49-7,41 (m, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,28-7,15 (m, 3H), 3,81 (s, 2H), 2,77 (s, 4H).

Промежуточное соединение 55: N-(4-(4-цианобутил)-2-фторфенил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид: Промежуточное соединение **54** (430 мг, 1,10 ммоль) растворяли в EtOAc (20 мл). В полученную смесь добавляли Pd(OH)₂ (430 мг) в атмосфере H₂ (давление 4 кг) в автоклаве в течение 8 часов. Реакционную смесь фильтровали через подложку с целитом и промывали подложку EtOAc. Объединенные слои в EtOAc перегоняли на роторном испарителе с получением титульного соединения (370 мг) в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 56: N-(4-(4-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)-2-фторфенил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид: Смешивали промежуточное соединение **55** (370 мг, 0,94 ммоль), тиосемикарбазид (130 мг, 1,43 ммоль) и трифторуксусную кислоту (2 мл) и нагревали до 90°C в течение 3 часов. Через 3 часа охлаждали реакционную смесь до КТ и подщелачивали до pH 14 с получением твердого вещества. Отфильтровывали твердое вещество и сушили в глубоком вакууме с получением титульного соединения (370 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 9,84 (s, 1H), 7,67 (t, J 8,5, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,23 (d, J 8,1, 1H), 7,07 (d, J 11,9, 1H), 6,95 (d, J 8,1, 1H), 6,90 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,82-2,75 (m, 2H), 2,60-2,55 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 4H).

Промежуточное соединение 101: 5,5'-(циклогексан-1,4-диил)бис(1,3,4-тиадиазол-2-амин): Смешивали циклогексан-1,4-дикарбоновую кислоту (3 г, 17,42 ммоль), тиосемикарбазид (3,2 г, 35,12 ммоль) и POCl₃ и нагревали до 90°C в течение 16 часов. После завершения взаимодействия охлаждали реакционную массу до КТ и гасили в колотом льду (150 г). Фильтровали полученную смесь и подщелачивали фильтрат до pH 14 насыщенным водн. NaOH с получением твердого вещества. Отфильтровывали твердое вещество и сушили в глубоком вакууме с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (3 г). ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 6,97 (шир.s, 4H), 3,10 (шир.s, 2H), 1,92-1,80 (m, 8H). МС (m/z): 282,8 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 102: 1,4-бис(бромметил)циклогексан: Циклогексан-1,4-диилдиметанол (5 г, 34,6 ммоль), трибромид фосфора (6,5 мл, 69,3 ммоль) помещали в диоксан (50 мл) и нагревали до 80°C в течение 4 часов. Реакцию гасили в колотом льду и экстрагировали водный слой EtOAc. Удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на колонке с силикагелем 60-120 меш с использованием петролейного эфира в качестве элюента с получением титульного соединения в виде полутвердого вещества (4,5 г). ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 3,51-3,40 (m, 4H), 1,90-1,72 (m, 4H), 1,59-1,40 (m, 3H), 1,10-0,9 (m, 3H).

Промежуточное соединение 103: 2,2'-(циклогексан-1,4-диил)диацетонитрил:

Промежуточное соединение **102** (4 г, 14,81 ммоль) растворяли в ДМСО (10 мл) и добавляли йодид натрия (2,2 г, 14,81 ммоль). В полученную выше смесь добавляли цианид натрия (1,45 г, 29,59 ммоль) и нагревали до 100°C в течение 3 часов. Охлаждали
5 реакцию смесь до КТ и разбавляли водой. Экстрагировали водный слой EtOAc. Слой в этилацетате промывали водой и сушили над безводным Na₂SO₄. Удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием EtOAc и петролейного эфира (2:8) в качестве элюента с получением титульного соединения в виде
10 бледно-желтого твердого вещества (1,7 г). ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 2,51-2,40 (m, 4H), 1,85-1,70 (m, 4H), 1,60-1,49 (m, 3H), 1,11-0,99 (m, 3H).

Промежуточное соединение 104: 5,5'-(циклогексан-1,4-диил-бис(метилен))бис(1,3,4-тиадиазол-2-амин): Смешивали промежуточное соединение **103** (1,6 г, 9,9 ммоль), тиосемикарбазид (1,97 г, 21,7 ммоль) и трифторуксусную кислоту (17,4 мл) и нагревали до
15 90°C в течение 2 часов. Через 2 часа охлаждали реакцию смесь до КТ и подщелачивали до pH 14 с использованием водн. NaOH с получением твердого вещества. Отфильтровывали твердое вещество и сушили в глубоком вакууме с получением титульного соединения в виде беловатого твердого вещества (2,7 г).

Промежуточное соединение 105: 2-(4-((5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)-циклогексил)ацетонитрил: Смешивали промежуточное соединение **103** (500 мг, 3,08 ммоль), тиосемикарбазид (280 мг, 3,08 ммоль) и трифторуксусную кислоту (17,4 мл) и нагревали до 90°C в течение 2 часов. Через 2 часа охлаждали реакцию смесь до КТ и подщелачивали до pH 14 водн. NaOH с получением твердого вещества. Отфильтровывали твердое вещество и сушили в глубоком вакууме с получением
25 титульного соединения в виде беловатого твердого вещества (630 мг). МС (m/z): 237,5 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 106: N-(5-((4-(цианометил)циклогексил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид: Промежуточное соединение **105** (630 мг, 2,6 ммоль), 3-(трифторметокси)фенилуксусную кислоту (580 мг, 2,6 ммоль), NATU (1,21 г, 3,2 ммоль), DIPEA (1,03 г, 8 ммоль) помещали в ДМФ (4 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в инертной атмосфере в течение 12 часов. Разбавляли реакцию массу водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с
30

использованием ДХМ и MeOH (98:2) в качестве элюента с получением титульного соединения (210 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,64 (s, 1H), 7,46 (t, J 8, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,26 (d, J 8,2, 1H), 3,87 (s, 2H), 2,95 (d, J 7, 0,18H), 2,85 (d, J 7, 1,82 H), 2,50-2,35 (m, 2H), 1,75-1,68 (m, 4H), 1,63-1,48 (m, 2H), 1,01 (t, J 9,6, 4H). MS (m/z): 439,6 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 107: *N*-(5-((4-((5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)-циклогексил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид:

Смешивали промежуточное соединение **106** (200 мг, 0,45 ммоль), тиосемикарбазид (126 мг, 1,4 ммоль) и трифторуксусную кислоту (2 мл) и нагревали до 90°C в течение 2 часов.

Через 2 часа охлаждали реакционную смесь до КТ и подщелачивали до pH 14 водн. NaOH с получением твердого вещества. Отфильтровывали твердое вещество и сушили в глубоком вакууме с получением титульного соединения в виде беловатого твердого вещества (80 мг). MS (m/z): 513,5 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 108: 3-((6-аминопиридин-3-ил)метилен)-

циклобутанкарбонитрил: 2-амино-5-бромпиридин (2 г, 11,6 ммоль), 3-метиленциклобутанкарбонитрил (2,14 г, 23 ммоль), K₂CO₃ (6,38 г, 46 ммоль), Xantphos (1,32 г, 2,28 ммоль) и Pd(OAc)₂ (260 мг, 1,16 ммоль) помещали в герметичную пробирку и растворяли в NMP (6 мл). Смесь продували N₂ в течение 5 минут. Затем реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Слой в EtOAc сушили над безводным Na₂SO₄ и удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием EtOAc и петролейного эфира (1:1) в качестве элюента с получением титульного соединения (650 мг) в виде коричневой жидкости. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 7,76 (s, 1H), 7,23 (d, J 8,1, 1H), 6,40 (d, J 8,5, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,94 (s, 2H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,30-3,00 (m, 4H).

Промежуточное соединение 109: *N*-(5-((3-цианоциклобутилиден)метил)пиридин-2-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид:

Промежуточное соединение **108** (250 мг, 1,34 ммоль), 3-(трифторметокси)фенилуксусную кислоту (350 мг, 1,58 ммоль), HATU (610 мг, 1,6 ммоль), DIPEA (520 мг, 4 ммоль) помещали в ДМФ (3 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в инертной атмосфере в течение 12 часов. Разбавляли реакционную массу водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием EtOAc и петролейного эфира (14:86) в качестве элюента с получением титульного соединения (160 мг) в виде желтого твердого

вещества. ^1H ЯМР (δ ppm, $\text{DMCO}-d_6$, 400 МГц): 10,74 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,99 (d, J 5,8, 1H), 7,59 (d, J 8,7, 1H), 7,49-7,41 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,23 (d, J 7,7, 1H), 6,19 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,58-3,49 (m, 1H), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,30-3,12 (m, 2H).

Промежуточное соединение 110: N-(5-((3-цианоциклобутил)метил)пиридин-2-ил)-2-

5 **(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид:** Промежуточное соединение **109** (160 мг, 0,41 ммоль) растворяли в EtOAc (40 мл). В полученную смесь добавляли $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (160 мг) и перемешивали в атмосфере H_2 (давление 6 кг) в автоклаве в течение 4 часов. Фильтровали реакционную смесь через подложку с целитом и промывали подложку EtOAc. Удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который растирали с Et_2O (5 мл) с получением титульного соединения (130 мг) в виде
10 беловатого твердого вещества.

Промежуточное соединение 111: N-(5-((3-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклобутил)-метил)пиридин-2-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид:

Смешивали промежуточное соединение **110** (130 мг, 0,33 ммоль), тиосемикарбазид (46 мг, 0,50 ммоль) и трифторуксусную кислоту (2 мл) и нагревали до 90°C в течение 2 часов. Через 2 часа охлаждали реакционную смесь до КТ и подщелачивали до pH 14. Экстрагировали водный
15 слой EtOAc. Слой в EtOAc сушили над безводным Na_2SO_4 и удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием ДХМ и MeOH (97:3) в качестве элюента с получением титульного
20 соединения (70 мг) в виде коричневого твердого вещества.

Промежуточное соединение 112: N-(5-((3-цианоциклобутилиден)метил)пиридин-2-

ил)-2-(пиридин-3-ил)ацетамид: Промежуточное соединение **108** (1,4 г, 7,6 ммоль), гидрохлорид 3-пиридилуксусной кислоты (1,6 г, 9,04 ммоль), NATU (3,5 г, 9,07 ммоль), DIPEA (3,9 мл, 22,4 ммоль) помещали в ДМФ (5 мл). Полученную смесь перемешивали
25 при КТ в инертной атмосфере в течение 12 часов. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием ДХМ и MeOH (98:2) в качестве элюента с получением титульного соединения (670 мг) в виде
30 бледно-зеленого твердого вещества.

Промежуточное соединение 113: N-(5-((3-цианоциклобутил)метил)пиридин-2-ил)-2-

(пиридин-3-ил)ацетамид: Промежуточное соединение **112** (670 мг, 2,2 ммоль) растворяли в EtOAc (25 мл). В полученную смесь добавляли $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (700 мг) и

перемешивали в атмосфере H_2 (давление 6 кг) в автоклаве в течение 15 часов. Фильтровали реакционную смесь через подложку с целитом и промывали подложку EtOAc. Удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который растирали с Et_2O (5 мл) с получением титульного соединения (360 мг) в виде желтого полутвердого вещества. 1H ЯМР (δ ppm, $DMCO-d_6$, 400 МГц): 10,67 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,44 (d, J 4,4, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,93 (d, J 8,4, 1H), 7,72 (d, J 7,7, 1H), 7,56 (d, J 8,2, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,30-3,09 (m, 2H), 2,70-2,65 (m, 2H), 2,49-2,40 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 2H).

Промежуточное соединение 114: N-(5-((3-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклобутил)метил)пиридин-2-ил)-2-(пиридин-3-ил)ацетамид:

Смешивали промежуточное соединение **113** (360 мг, 1,17 ммоль), тиосемикарбазид (214 мг, 2,35 ммоль) и трифторуксусную кислоту (3,5 мл) и нагревали до 90°C в течение 2 часов. Через 2 часа охлаждали реакционную смесь до КТ и подщелачивали до pH 14. Водный слой экстрагировали ДХМ и MeOH (1:9). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 . Удаляли ДХМ и MeOH на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием ДХМ и MeOH (9:1) в качестве элюента с получением титульного соединения (156 мг) в виде желтого полутвердого вещества. МС (m/z): 381,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 115: Бензил-3-(бромметил)циклобутанкарбоксилат:

Смешивали бензил-3-(гидроксиметил)циклобутанкарбоксилат (9,5 г, 43,14 ммоль), трифенилфосфин (16,9 г, 64,45 ммоль) и ДХМ (150 мл) и охлаждали до 0°C. В полученную смесь по частям добавляли тетрабромид углерода (28,6 г, 86,2 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при КТ на 16 часов. После завершения взаимодействия разбавляли реакционную массу водой и отделяли органический слой. Водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные слои в ДХМ сушили над безводным Na_2SO_4 и удаляли ДХМ на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием EtOAc и петролейного эфира (3:97) в качестве элюента с получением титульного соединения (7,1 г) в виде бесцветной жидкости.

Промежуточное соединение 116: Бензил-3-((6-аминопиридазин-3-ил)метил)-циклобутанкарбоксилат: Смешивали сухой диоксан (48 мл) и $NiCl_2(dppp)$ (2 г, 3,67 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 15 минут в атмосфере азота. В полученную выше смесь добавляли диэтилцинк (1М в гексане) (55,5 мл, 55,5 ммоль) и снова перемешивали при КТ в течение 15 минут. Промежуточное соединение **115** (7,86 г,

27,76 ммоль) растворяли в сухом диоксане (10 мл) и добавляли в полученную выше смесь при КТ. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре обратной конденсации на 4 часа. В это время в полученную выше смесь добавляли 3-амино-6-хлорпиридазин (2,4 г, 18,5 ммоль) и перемешивали при температуре обратной конденсации в течение 2 часов. После завершения взаимодействия реакционную массу гасили MeOH (240 мл). Упаривали реакционную массу с получением неочищенного остатка, который разбавляли 250 мл смеси MeOH и ДХМ (1:9). В полученный выше раствор добавляли водн. NaHCO₃ и перемешивали в течение 15 минут. Фильтровали гетерогенную смесь для удаления нерастворимых веществ. Отделяли органический слой из фильтрата и упаривали с получением неочищенного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием MeOH и ДХМ (6:94) в качестве элюента с получением титульного соединения (1,8 г) в виде коричневой вязкой жидкости. МС (m/z): 298,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 117: Бензил-3-((6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)-ацетида)пиридазин-3-ил)метил)циклобутанкарбоксилат: Промежуточное соединение 116 (1,8 г, 6,05 ммоль), 3-(трифторметокси)фенилуксусную кислоту (1,6 г, 7,3 ммоль), HATU (2,8 г, 7,3 ммоль), DIPEA (3,2 мл, 18,6 ммоль) помещали в ДМФ (5 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в инертной атмосфере в течение 1 часа. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Слой в ДХМ сушили над безводным Na₂SO₄. Удаляли ДХМ на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием MeOH и ДХМ (2:98) в качестве элюента с получением титульного соединения (1,8 г) в виде коричневой жидкости. МС (m/z): 499,8 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 118: 3-((6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридазин-3-ил)метил)циклобутанкарбоновая кислота: Промежуточное соединение 117 (1,6 г, 3,2 ммоль) растворяли в MeOH (50 мл). В полученную смесь добавляли Pd(OH)₂ (1,3 г) и перемешивали в атмосфере H₂ (давление 5 кг) в автоклаве в течение 3 часов. Фильтровали реакционную смесь через подложку с целитом и промывали подложку EtOAc. Объединенные слои фильтрата перегоняли на роторном испарителе с получением титульного соединения (420 мг) в виде черного твердого вещества.

Промежуточное соединение 119: N-(6-((3-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклобутил)-метил)пиридазин-3-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид: Смешивали промежуточное соединение 118 (420 мг, 1,02 ммоль), тиосемикарбазид (280 мг, 3,07 ммоль) и POCl₃ (4,2 мл) и нагревали до 90°C в течение 3 часов. После завершения

взаимодействия охлаждали реакционную массу до КТ и гасили реакцию в колотом льду (150 г). Полученную смесь подщелачивали до pH 10 насыщенным водн. NaOH. Водный слой экстрагировали смесью ДХМ и MeOH (9:1). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием MeOH и ДХМ (6:94) в качестве элюента с получением титульного соединения в виде беловатого твердого вещества (50 мг). ¹H ЯМР (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 МГц): 11,28 (s, 1H), 8,17 (d, J 8,9, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,24 (d, J 8, 1H), 6,99 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,80-3,40 (m, 1H), 3,06 (d, J 7,7, 0,83H), 2,96 (d, J 7,2, 1,17 H), 2,80-2,40 (m, 2H), 2,35-1,85 (m, 3H).

Пример 1

2-(2-хлорфенил)-N-{5-[4-(5-(2-(2-метоксифенил)ацетидами)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бут-1-инил]пиридин-2-ил}ацетамид:

Промежуточное соединение **3** (100 мг, 0,25 ммоль), 2-метоксифенилуксусную кислоту (83 мг, 0,5 ммоль), HATU (209 мг, 0,55 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,21 мл, 1,25 ммоль) растворяли в ДМФ (1,5 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 12 часов. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄. Удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием MeOH и ДХМ (3:97) в качестве элюента с получением титульного соединения (45 мг) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 МГц): 12,53 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,32-8,30 (m, 1H), 7,99 (d, J 8,6, 1H), 7,72 (dd, J 1,9, 8,6, 1H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,27-7,16 (m, 2H), 6,95 (d, J 7,9, 1H), 6,90-6,87 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,30-3,20 (m, 2H), 2,89-2,85 (m, 2H). MS (m/z): 547,8 [M+H]⁺.

Пример 2

2-(2-хлорфенил)-N-{5-[4-(5-(2-(2-метоксифенил)ацетидами)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил]пиридин-2-ил}ацетамид:

Соединение согласно примеру 1 (35 мг, 0,064 ммоль) растворяли в EtOAc (15 мл). В полученную смесь добавляли Pd(OH)₂ и перемешивали в атмосфере H₂ (давление 4 кг) в автоклаве. Фильтровали реакционную смесь через подложку с целитом и промывали подложку EtOAc. Удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который растирали со смесью ДХМ и петролейного эфира (1:1) с получением

титulyного соединения в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР (δ ppm, ДМСО- d_6 , 400 МГц): 12,49 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93 (d, J 8,3, 1H), 7,58 (dd, J 1,84, 8,4, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,30-7,18 (m, 4H), 6,96 (d, J 8,2, 1H), 6,89 (t, J 7,4, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,97 (t, J 7, 2H), 2,57 (t, J 7, 2H), 1,71-1,55 (m, 4H). МС (m/z): 552,7 [M+H] $^+$.

Пример 3

2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид:

Промежуточное соединение **7** (57 мг, 0,1 ммоль) растворяли в EtOAc (5 мл). В полученную смесь добавляли Pd(OH) $_2$ (50 мг) и перемешивали в атмосфере H $_2$ (давление 4 кг) в автоклаве. Фильтровали реакционную смесь через подложку с целитом и промывали подложку EtOAc. Удаляли EtOAc на ротационном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на пластине ТСХ с использованием ДХМ и MeOH (95:5) в качестве элюента с получением титulyного соединения (4 мг) в виде бледно-зеленого твердого вещества. ^1H ЯМР (δ ppm, ДМСО- d_6 , 400 МГц): 12,62 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 8,48 (d, J 4,4, 1H), 8,14 (шир.s, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 3H), 7,29-7,21 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,98 (t, J 7, 2H), 2,57 (t, J 7,3, 2H), 1,72-1,55 (m, 4H).

Пример 4

2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(4-(5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридин-2-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид:

Промежуточное соединение **11** (100 мг, 0,22 ммоль), гидрохлорид 2-пиридилуксусной кислоты (46 мг, 0,27 ммоль), HATU (185 мг, 0,49 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,11 мл, 0,66 ммоль) растворяли в ДМФ (3 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 минут. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na $_2$ SO $_4$. Удаляли EtOAc на ротационном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием MeOH и ДХМ (5:95) в качестве элюента с получением титulyного соединения (42 мг) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (δ ppm, ДМСО- d_6 , 400 МГц): 12,62 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,48 (d, J 4,1, 1H), 7,90 (d, J 7,2, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,40 -7,30 (m, 3H), 7,29-7,21 (m, 2H), 7,17 (d, J 8,4, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,97 (шир.s, 2H), 2,69 (шир.s, 2H), 1,68 (шир.s, 4H). МС (m/z): 571,8 [M+H] $^+$.

Пример 5

2-(пиридин-3-ил)-N-(5-(4-(5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридин-2-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид:

Промежуточное соединение **11** (100 мг, 0,22 ммоль), гидрохлорид 3-пиридилуксусной
5 кислоты (46 мг, 0,27 ммоль), НАТУ (185 мг, 0,49 ммоль), N-этилдиизопропиламин
(0,11 мл, 0,66 ммоль) растворяли в ДМФ (3 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ
в течение 30 минут. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали EtOAc.
Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄.
Удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который
10 очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием
MeOH и ДХМ (5:95) в качестве элюента с получением титульного соединения (70 мг) в
виде серого твердого вещества. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,66 (s, 1H), 10,31
(s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,46 (d, J 4,6, 1H), 7,90 (d, J 8,4, 1H), 7,71 (d, J 7,7, 1H),
7,47-7,43 (m, 1H), 7,38-7,30 (m, 3H), 7,24 (d, J 7,8, 1H), 7,16 (d, J 8,5, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,73
15 (s, 2H), 3,00-2,92 (m, 2H), 2,71-2,65 (m, 2H), 1,70-1,60 (шир.s, 4H).

Пример 6

2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(4-(5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пирозин-2-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид:

Промежуточное соединение **15** (100 мг, 0,22 ммоль), гидрохлорид 2-пиридилуксусной
20 кислоты (46 мг, 0,27 ммоль), НАТУ (185 мг, 0,49 ммоль), N-этилдиизопропиламин
(0,11 мл, 0,66 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ
в течение 30 минут. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали EtOAc.
Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄.
Удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который
25 очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием
MeOH и ДХМ (5:95) в качестве элюента с получением титульного соединения (25 мг) в
виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,62 (s, 1H), 10,92
(s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,48 (d, J 4, 1H), 8,28 (d, J 1,2, 1H), 7,75 (dt, J 1,8, 7,6, 1H), 7,47-7,43 (m,
1H), 7,40-7,33 (m, 3H), 7,30-7,22 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,01-2,98 (m, 2H), 2,80-
30 2,60 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 4H). МС (m/z): 572,7 [M+H]⁺.

Пример 7

2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(4-(2-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридин-5-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид:

Промежуточное соединение **19** (130 мг, 0,29 ммоль), гидрохлорид 2-пиридилуксусной кислоты (60 мг, 0,34 ммоль), НАТУ (130 мг, 0,34 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,25 мл, 1,47 ммоль) растворяли в ДМФ (3 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 минут. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄. Удаляли EtOAc на ротаторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием MeOH и ДХМ (5:95) в качестве элюента с получением титульного соединения (40 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,64 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 8,55-8,45 (m, 3H), 7,76 (dt, J 1,6, 7,7, 1H), 7,45-7,41 (m, 3H), 7,38 (d, J 7,8, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 2,99 (t, J 6,9, 2H), 2,57 (t, J 7,3, 2H), 1,72-1,58 (m, 4H).

Пример 8

2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(4-(5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)ацетамид:

Промежуточное соединение **23** (90 мг, 0,24 ммоль), 3-(трифторметокси)фенилуксусную кислоту (64 мг, 0,29 ммоль), НАТУ (204 мг, 0,54 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,13 мл, 0,73 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 минут. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄. Удаляли EtOAc на ротаторном испарителе с получением неочищенного остатка, который промывали Et₂O, а затем 10% IPA в петролейном эфире с получением титульного соединения (65 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. T_{пл}: 176-178°C. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,59 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,48 (d, J 4,2, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (d, J 8,5, 1H), 7,73 (t, J 7,9, 1H), 7,58 (d, J 8,8, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,40-7,30 (m, 3H), 7,28-7,22 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,00 (t, J 6,7, 2H), 2,58 (t, J 7,3, 2H), 1,73-1,58 (m, 4H). MS (m/z): 571,8 [M+H]⁺.

Пример 9

N-(6-метил-5-(4-(5-(2-(пиридин-2-ил)ацетида)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид:

Промежуточное соединение **27** (100 мг, 0,22 ммоль), гидрохлорид 2-пиридилуксусной кислоты (46 мг, 0,27 ммоль), НАТУ (185 мг, 0,48 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,1 мл, 0,66 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 минут. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали EtOAc.

5 Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄. Удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием метанола и ДХМ (4:96) в качестве элюента с получением титульного соединения (26 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. T_{пл}: 96-101°C. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆,

10 400 МГц): 12,58 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,48 (d, J 3,8, 1H), 7,80-7,72 (m, 2H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,39-7,30 (m, 3H), 7,29-7,19 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,00 (t, J 7,6, 2H), 2,56 (t, J 7,6, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,77-1,70 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 2H). МС (m/z): 585,9 [M+H]⁺.

Пример 10

2-(пиридин-3-ил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид:

15

Промежуточное соединение **29** (70 мг, 0,16 ммоль), гидрохлорид 3-пиридилуксусной кислоты (32 мг, 0,19 ммоль), НАТУ (130 мг, 0,34 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,08 мл, 0,47 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 минут. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали EtOAc.

20 Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄. Удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который промывали Et₂O с получением титульного соединения (60 мг) в виде беловатого твердого вещества. T_{пл}: 176-178°C. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 МГц): 12,62 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,46 (d, J 4,4, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,92 (d, J 8,3, 1H), 7,71 (d, J 7,9, 1H), 7,58 (d, J

25 8,2, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,38-7,30 (m, 3H), 7,22 (d, J 7,8, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,98 (t, J 7, 2H), 2,57 (t, J 7,3, 2H), 1,73-1,55 (m, 4H). МС (m/z): 571,8 [M+H]⁺.

Пример 11

2-(пиридин-3-ил)-N-(5-(4-(5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)ацетамид:

30 Промежуточное соединение **33** (200 мг, 0,54 ммоль), 3-(трифторметокси)фенилуксусную кислоту (150 мг, 0,68 ммоль), НАТУ (250 мг, 0,68 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,3 мл, 1,62 ммоль) растворяли в ДМФ (3 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 минут. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали ДХМ.

Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄. Удаляли ДХМ на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием MeOH и ДХМ (6:94) в качестве элюента с получением твердого вещества. Твердое вещество растирали с Et₂O с получением титульного соединения (170 мг) в виде беловатого твердого вещества. T_{пл}: 188-190°C. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,59 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,44 (d, J 3,8, 1H), 8,14 (d, J 1,7, 1H), 7,93 (d, J 8,5, 1H), 7,73 (d, J 7,8, 1H), 7,57 (dd, J 8,6, 2,1, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,37-7,30 (m, 3H), 7,25 (d, J 8, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,97 (t, J 7, 2H), 2,57 (t, J 7,3, 2H), 1,71-1,58 (m, 4H).

Пример 12

2-(2-хлорфенил)-N-(5-(4-(6-(2-(пиридин-3-ил)ацетида)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид:

Промежуточное соединение **33** (100 мг, 0,27 ммоль), 2-хлорфенилуксусную кислоту (56 мг, 0,32 ммоль), НАТУ (130 мг, 0,34 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,14 мл, 0,8 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 минут. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄. Удаляли ДХМ на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием MeOH и ДХМ (6:94) в качестве элюента с получением титульного соединения (60 мг) в виде беловатого твердого вещества. T_{пл}: 213-215°C. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,63 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,44 (d, J 3,8, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,92 (d, J 8,4, 1H), 7,72 (d, J 7,8, 1H), 7,58 (dd, J 8,4, 1,8, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,36-7,27 (m, 3H), 3,97 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,98 (t, J 6,9, 2H), 2,57 (t, J 7,2, 2H), 1,75-1,60 (m, 4H).

Пример 13

2-(3-(метилсульфонил)фенил)-N-(5-(4-(6-(2-(пиридин-3-ил)ацетида)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид:

Промежуточное соединение **33** (70 мг, 0,19 ммоль), 2-(3-(метилсульфонил)фенил)уксусную кислоту (49 мг, 0,22 ммоль), НАТУ (87 мг, 0,23 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,1 мл, 0,6 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 минут. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали ДХМ и MeOH (9:1). Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄. Удаляли ДХМ и MeOH на

ротормом испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием MeOH и ДХМ (6:94) в качестве элюента с получением титульного соединения (40 мг) в виде беловатого твердого вещества. $T_{пл}$: 195-198°C. 1H ЯМР (δ ppm, ДМСО- d_6 , 400 МГц): 12,64 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 8,51 (шир.s, 1H), 8,44 (шир.s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,96-7,89 (m, 2H), 7,83 (d, J 7,6, 1H), 7,72 (d, J 7,6, 1H), 7,69-7,55 (m, 3H), 7,36-7,30 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,97 (t, J 6,8, 2H), 2,56 (t, J 7,3, 2H), 1,72-1,57 (m, 4H).

Пример 14

2-(4-(метилсульфонил)фенил)-N-(5-(4-(6-(2-(пиридин-3-ил)ацетида)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид:

Промежуточное соединение **33** (70 мг, 0,19 ммоль), 2-(4-(метилсульфонил)фенил)уксусную кислоту (49 мг, 0,22 ммоль), HATU (87 мг, 0,23 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,1 мл, 0,6 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 минут. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали ДХМ и MeOH (9:1). Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 . Удаляли ДХМ и MeOH на ротормом испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием MeOH и ДХМ (6:94) в качестве элюента с получением титульного соединения (35 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. $T_{пл}$: 220-222°C. 1H ЯМР (δ ppm, ДМСО- d_6 , 400 МГц): 12,65 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 8,51 (шир.s, 1H), 8,45 (шир.s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,92 (d, J 8,3, 1H), 7,88 (d, J 8,2, 2H), 7,73 (d, J 7,5, 1H), 7,57 (d, J 8,1, 2H), 7,38-7,30 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,97 (t, J 6,7, 2H), 2,56 (t, J 7,3, 2H), 1,73-1,55 (m, 4H).

Пример 15

2-(пиридин-3-ил)-N-(5-(4-(5-(2-(пиридин-3-ил)ацетида)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)ацетамид:

Промежуточное соединение **33** (100 мг, 0,19 ммоль), гидрохлорид 3-пиридилуксусной кислоты (57 мг, 0,33 ммоль), HATU (130 мг, 0,34 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,15 мл, 0,85 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 минут. Реакционную массу разбавляли водой с получением твердого вещества. Отфильтровывали твердое вещество и промывали водой. Твердое вещество растирали с Et_2O с получением титульного соединения (70 мг) в виде беловатого твердого вещества. $T_{пл}$: 190-193°C. 1H ЯМР (δ ppm, ДМСО- d_6 , 400 МГц): 12,62 (s, 1H), 10,62 (s, 1H),

8,55-8,40 (m, 4H), 8,13 (s, 1H), 7,92 (d, J 7,7, 1H), 7,71 (d, J 4,9, 2H), 7,57 (d, J 8,1, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,01-2,93 (m, 2H), 2,60-2,53 (m, 2H), 1,72-1,55 (m, 4H).

Пример 16

5 **2-(3-(трифторметокси)фенил)-N-(5-(4-(5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)ацетамид:**

Промежуточное соединение **29** (100 мг, 0,22 ммоль), (3-трифторметокси)фенилуксусную кислоту (60 мг, 0,27 ммоль), HATU (100 мг, 0,27 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,11 мл, 0,66 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 минут. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄. Удаляли ДХМ на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием метанола и ДХМ (3:97) в качестве элюента с получением титульного соединения (45 мг) в виде белого твердого вещества.

15 T_{пл.}: 175-178°C. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,59 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93 (d, J 8,4, 1H), 7,57 (dd, J 8,5, 2, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 4H), 7,26-7,21 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,97 (t, J 6,9, 2H), 1,73-1,55 (m, 4H).

Пример 17

20 **2-(3-цианофенил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)-пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид:**

Промежуточное соединение **29** (200 мг, 0,44 ммоль), 3-цианофенилуксусную кислоту (86 мг, 0,53 ммоль), HATU (200 мг, 0,53 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,23 мл, 1,31 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 часов. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали ДХМ.

25 Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄. Удаляли ДХМ на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием метанола и ДХМ (4:96) в качестве элюента с получением титульного соединения (20 мг) в виде беловатого твердого вещества. T_{пл.}: 189,9-192,4°C. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,59 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93 (d, J 8,3, 1H), 7,79-7,71 (m, 2H), 7,64 (d, J 7,7, 1H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,23 (d, J 8,3, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,97 (t, J 6,9, 2H), 2,57 (t, J 7,4, 2H), 1,73-1,59 (m, 4H).

30

Пример 18

2-(3-хлорфенил)-N-(5-(4-(6-(2-(пиридин-3-ил)ацетида)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид:

Промежуточное соединение **33** (70 мг, 0,19 ммоль), 3-хлорфенилуксусную кислоту (38 мг, 0,22 ммоль), НАТУ (153 мг, 0,4 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,1 мл, 0,57 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 минут. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали ДХМ и MeOH (9:1). Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄. Удаляли ДХМ и MeOH на ротормном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием MeOH и ДХМ (6:94) в качестве элюента с получением титульного соединения (10 мг) в виде беловатого твердого вещества. T_{пл.}: 252,8-254,6°C. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,60 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,44 (d, J 4,5, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93 (d, J 8,5, 1H), 7,72 (d, J 7,7, 1H), 7,58 (d, J 8,3, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,36 -7,30 (m, 3H), 7,26 (d, J 6,7, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,97 (t, J 7,2, 2H), 2,56 (t, J 7,4, 2H), 1,72-1,55 (m, 4H).

Пример 19

2-(2-фторфенил)-N-(5-(4-(6-(2-(пиридин-3-ил)ацетида)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид:

Промежуточное соединение **33** (70 мг, 0,19 ммоль), 2-фторфенилуксусную кислоту (35 мг, 0,22 ммоль), НАТУ (158 мг, 0,4 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,1 мл, 0,57 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 минут. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали ДХМ и MeOH (9:1). Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄. Удаляли ДХМ и MeOH на ротормном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием MeOH и ДХМ (6:94) в качестве элюента с получением титульного соединения (27 мг) в виде беловатого твердого вещества. T_{пл.}: 192-194°C. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,65 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 8,51 (шир.s, 1H), 8,45 (шир.s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93 (d, J 8,3, 1H), 7,72 (d, J 7,7, 1H), 7,58 (dd, J 8,5, 2, 1H), 7,40-7,29 ((m, 3H), 7,20-7,13 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,97 (t, J 7, 2H), 2,56 (t, J 7,4, 2H), 1,71-1,55 (m, 4H).

Пример 20

**2-(3-фторфенил)-N-(5-(4-(6-(2-(пиридин-3-ил)ацетида)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-
тиадиазол-2-ил)ацетамид:**

Промежуточное соединение **33** (70 мг, 0,19 ммоль), 3-фторфенилуксусную кислоту (35 мг, 0,23 ммоль), HATU (158 мг, 0,4 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,1 мл, 0,57 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 минут. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали ДХМ и MeOH (9:1). Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄. Удаляли ДХМ и MeOH на ротаторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием MeOH и ДХМ (6:94) в качестве элюента с получением титульного соединения (20 мг) в виде беловатого твердого вещества. T_{пл}: 202-204°C. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,62 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 8,51 (шир.s, 1H), 8,44 (шир.s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93 (d, J 8,3, 1H), 7,72 (d, J 7,7, 1H), 7,58 (dd, J 8,5, 2, 1H), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,19-7,05 (m, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,97 (t, J 7, 2H), 2,56 (t, J 7,4, 2H), 1,70-1,55 (m, 4H).

Пример 21

**N-(6-фтор-5-(4-(5-(2-(пиридин-3-ил)ацетида)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-
2-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид:**

Промежуточное соединение **37** (100 мг, 0,21 ммоль), 3-пиридилуксусную кислоту (44 мг, 0,26 ммоль), HATU (178 мг, 0,47 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,11 мл, 0,64 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 минут. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали ДХМ и MeOH (9:1). Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄. Удаляли ДХМ и MeOH на ротаторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием MeOH и ДХМ (6:94) в качестве элюента с получением титульного соединения (17 мг) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,64 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,46 (d, J 4,4, 1H), 7,85 (d, J 7,8, 1H), 7,81-7,65 (m, 2H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,37-7,30 (m, 3H), 7,23 (d, J 7,7, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,97 (t, J 7, 2H), 2,56 (t, J 7, 2H), 1,75-1,55 (m, 4H).

Пример 22

**2-(пиридин-4-ил)-N-(5-(4-(5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)-1,3,4-
тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)ацетамид:**

Промежуточное соединение **41** (60 мг, 0,16 ммоль), 3-(трифторметокси)фенилуксусную кислоту (43 мг, 0,19 ммоль), HATU (135 мг, 0,36 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,08 мл, 0,49 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 минут. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали ДХМ и
5 MeOH (9:1). Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄. Удаляли ДХМ и MeOH на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который растирали с Et₂O с получением титульного соединения (40 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. T_{пл}: 135-137°C. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,60 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 8,48 (шир.s, 1H), 8,14 (d, J 1,6, 1H), 7,93 (d, J 8,6,
10 1H), 7,58 (dd, J 2, 8,2, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,35-7,30 (m, 4H), 7,25 (d, J 8,1, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,97 (t, J 7, 2H), 2,57 (t, J 7,4, 2H), 1,72-1,55 (m, 4H). MS (m/z): 570,8 [M+H]⁺.

Пример 23

**2-хлор-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-
15 тиадиазол-2-ил)пропанамид:**

Промежуточное соединение **29** (100 мг, 0,23 ммоль), 2-хлорпропановую кислоту (29 мг, 0,28 ммоль), HATU (191 мг, 0,5 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,11 мл, 0,69 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 часов. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой
20 промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄. Удаляли ДХМ на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который растирали с Et₂O с получением титульного соединения (35 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. T_{пл}: 132-134°C. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,75 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,94 (d, J 8,4, 1H), 7,59 (d, J 8,3, 1H), 7,47-7,41 (m, 3H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,22 (d, J 8, 1H),
25 4,78 (q, J 6,7, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,01 (t, J 6,8, 2H), 2,58 (t, J 7, 2H), 1,75-1,58 (m, 7H). MS (m/z): 542,5 [M+H]⁺.

Пример 24

**2-хлор-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-
30 тиадиазол-2-ил)бутанамид:**

Промежуточное соединение **29** (100 мг, 0,23 ммоль), 2-хлорпропановую кислоту (34 мг, 0,28 ммоль), HATU (191 мг, 0,5 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,11 мл, 0,69 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 часов. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой

промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄. Удаляли ДХМ на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием ДХМ и MeOH (97:3) в качестве элюента с получением титульного соединения (17 мг) в виде беловатого твердого вещества. T_{пл}: 126-128°C. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,77 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,94 (d, J 8,4, 1H), 7,59 (d, J 8,3, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,22 (d, J 8,6, 1H), 4,59 (t, J 6,9, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,01 (t, J 6,9, 2H), 2,58 (t, J 7,3, 2H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,75-1,55 (m, 4H), 0,94 (t, J 7,4, 3H).

Пример 25

2-(2-хлорфенил)-N-(5-(4-(5-(2-(пиридин-2-ил)ацетида)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)ацетамид:

Промежуточное соединение **45** (100 мг, 0,25 ммоль), гидрохлорид 2-пиридилуксусной кислоты (52 мг, 0,3 ммоль), НАТУ (208 мг, 0,55 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,13 мл, 0,75 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 часов. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄. Удаляли ДХМ на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием ДХМ и MeOH (97:3) в качестве элюента с получением титульного соединения (60 мг) в виде бледно-коричневого твердого вещества. T_{пл}: 149-151°C. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,57 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,48 (d, J 4, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,92 (d, J 8,4, 1H), 7,75 (dt, J 1,8, 7,7, 1H), 7,58 (dd, J 2,1, 8,5, 1H), 7,45-7,36 (m, 3H), 7,31-7,24 (m, 3H), 3,99 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,01-2,96 (m, 2H), 2,61-2,54 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 4H).

Пример 26

2-(2-хлорфенил)-N-(5-(4-(5-(2-(пиридин-3-ил)ацетида)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)ацетамид:

Промежуточное соединение **45** (100 мг, 0,25 ммоль), гидрохлорид 3-пиридилуксусной кислоты (52 мг, 0,3 ммоль), НАТУ (208 мг, 0,55 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,13 мл, 0,75 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 часов. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄. Удаляли ДХМ на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием ДХМ и MeOH (97:3) в качестве

элюента с получением титульного соединения (23 мг) в виде бледно-коричневого твердого вещества. $T_{пл}$: 171-173°C. 1H ЯМР (δ ppm, ДМСО- d_6 , 400 МГц): 12,61 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,92 (d, J 8,2, 1H), 7,72 (d, J 7,8, 1H), 7,57 (dd, J 2, 8,5, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 2,98 (t, J 7, 2H), 2,57 (t, J 7,2, 2H), 1,23-1,07 (m, 4H).

Пример 27

***N*-(5-(4-(5-(2-(1H-пиразол-1-ил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид:**

Промежуточное соединение **29** (100 мг, 0,23 ммоль), 2-(1H-пиразол-1-ил)уксусную кислоту (39 мг, 0,31 ммоль), НАТУ (217 мг, 0,57 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,13 мл, 0,77 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 часов. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 . Удаляли ДХМ на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который растирали с петролейным эфиром с получением титульного соединения (50 мг) в виде беловатого твердого вещества. $T_{пл}$: 174-178°C. 1H ЯМР (δ ppm, ДМСО- d_6 , 400 МГц): 12,70 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 (d, J 7,9, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,23 (d, J 6,6, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,04-2,96 (m, 2H), 2,61-2,55 (m, 2H), 1,73-1,55 (m, 4H). МС (m/z): 560,8 $[M+H]^+$.

Пример 28

2-(пиразин-2-ил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид:

Промежуточное соединение **29** (100 мг, 0,23 ммоль), 2-(пиразин-2-ил)уксусную кислоту (42 мг, 0,31 ммоль), НАТУ (217 мг, 0,57 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,13 мл, 0,77 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 часов. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 . Удаляли ДХМ на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием ДХМ и MeOH (96:4) в качестве элюента с получением титульного соединения (48 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. $T_{пл}$: 159-162°C. 1H ЯМР (δ ppm, ДМСО- d_6 , 400 МГц): 12,65 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,56 (d, J 8,4, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,93 (d, J 8,5, 1H), 7,58 (dd, J 1,8, 8,4, 1H), 7,47-

7,41 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,22 (d, J 8, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,98 (t, J 7, 2H), 2,57 (t, J 7,5, 2H), 1,72-1,55 (m, 4H).

Пример 29

***N*-(6-фтор-5-(4-(5-(2-(пиридин-2-ил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид:**

Промежуточное соединение **37** (56 мг, 0,12 ммоль), 2-пиридилуксусную кислоту (24 мг, 0,14 ммоль), НАТУ (95 мг, 0,26 ммоль), *N*-этилдиизопропиламин (0,06 мл, 0,36 ммоль) растворяли в ДМФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 минут. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали ДХМ и MeOH (9:1). Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄. Удаляли ДХМ и MeOH на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием MeOH и ДХМ (6:94) в качестве элюента с получением титульного соединения (25 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. *T*_{пл}: 160-162°C. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,63 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 8,48 (d, J 4,3, 1H), 7,86 (d, J 7,6, 1H), 7,81-7,73 (m, 2H), 7,80-7,73 (m, 2H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,40-7,31 (m, 3H), 7,29-7,21 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,98 (t, J 6,9, 2H), 2,57 (t, J 7,4, 2H), 1,73-1,55 (m, 4H).

Пример 30

2-(3-(метилсульфонамидо)фенил)-*N*-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)-ацетамидо)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид:

Промежуточное соединение **29** (100 мг, 0,23 ммоль), 2-(3-(метилсульфонамидо)фенил)-уксусную кислоту (57 мг, 0,25 ммоль), НАТУ (173 мг, 0,45 ммоль), *N*-этилдиизопропиламин (0,1 мл, 0,57 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 часов. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄. Удаляли ДХМ на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием ДХМ и MeOH (96:4) в качестве элюента с получением титульного соединения (30 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. *T*_{пл}: 188-191°C. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,63 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93 (d, J 8,2, 1H), 7,59 (d, J 8,5, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,30-7,21 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,09 (d, J 8,1, 1H), 7,04 (d, J 7,6, 1H), 3,76 (s, 4H), 3,00-2,94 (m, 5H), 2,56 (t, J 7,2, 2H), 1,70-1,55 (m, 4H).

Пример 31

2-(4-(метилсульфонамидо)фенил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)-ацетидамо)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид:

Промежуточное соединение **29** (80 мг, 0,21 ммоль), 2-(4-(метилсульфонамидо)фенил)-уксусную кислоту (57 мг, 0,25 ммоль), НАТУ (173 мг, 0,45 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,1 мл, 0,62 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 часов. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄. Удаляли ДХМ на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием ДХМ и MeOH (96:4) в качестве элюента с получением титульного соединения (48 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. T_{пл}: 188-191°C. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц):

Пример 32

N-(6-фтор-5-(4-(5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетидамо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)-2-(пиридин-2-ил)ацетамид:

Промежуточное соединение **49** (100 мг, 0,26 ммоль), 3-(трифторметокси)фенилуксусную кислоту (68 мг, 0,31 ммоль), НАТУ (216 мг, 0,56 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,14 мл, 0,78 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 часов. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄. Удаляли ДХМ на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием ДХМ и MeOH (97:3) в качестве элюента с получением титульного соединения (30 мг) в виде серого твердого вещества. T_{пл}: 155-157°C. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,56 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,48 (d, J 4, 1H), 7,87 (d, J 7,5, 1H), 7,81-7,72 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 3H), 7,28-7,23 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 2,98 (t, J 7,2, 2H), 2,58-2,53 (m, 2H), 1,72-1,55 (m, 4H).

Пример 33

Трет-бутил-4-(4-(2-оксо-2-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетидамо)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-иламино)этил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат:

Промежуточное соединение **29** (100 мг, 0,22 ммоль), 2-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)-пиперидин-4-ил)фенил)уксусную кислоту (88 мг, 0,28 ммоль), НАТУ (184 мг, 0,48 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,1 мл, 0,62 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную

смесь перемешивали при КТ в течение 16 часов. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 . Удаляли ДХМ на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием ДХМ и MeOH (98:2) в качестве элюента с получением титульного соединения (30 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. $T_{\text{пл}}$: 184-186°C. ^1H ЯМР (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): $T_{\text{пл}}$: 155-157°C. ^1H ЯМР (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): 12,58 (шир.s, 1H), 10,65 (s, 1H), 8,14 (d, J 1,7, 1H), 7,93 (d, J 8,5, 1H), 7,58 (dd, J 2,1, 8,5, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,26-7,16 (m, 5H), 4,04 (d, J 10,8, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,40-3,30 (m, 1H), 2,96 (t, J 6,8, 2H), 2,85-2,55 (m, 4H), 1,73-1,55 (m, 6H), 1,50-1,40 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

Пример 34

Гидрохлорид 2-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)-ацетида)пиперидин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетида:

Соединение согласно примеру 33 (50 мг, 0,06 ммоль) растворяли в ТГФ (7 мл) и добавляли $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{HCl}$ (2 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 2 часов, затем удаляли ТГФ и диэтиловый эфир на роторном испарителе с получением остатка, который растирали с диэтиловым эфиром с получением титульного соединения (20 мг) в виде беловатого твердого вещества. $T_{\text{пл}}$: 150-155°C. ^1H ЯМР (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): 12,62 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,92-8,84 (m, 1H), 8,76-8,65 (m, 1H), 8,15 (d, J 1,6, 1H), 7,88 (d, J 8,5, 1H), 7,71 (d, J 8,6, 1H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,30-7,22 (m, 3H), 7,17 (d, J 8,1, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,36-3,29 (m, 2H), 3,00-2,90 (m, 4H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,59 (t, J 7,4, 2H), 1,92-1,71 (m, 4H), 1,70-1,55 (m, 4H).

Пример 35

2-(3,5-бис(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)-ацетида)пиперидин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетид:

Промежуточное соединение 29 (100 мг, 0,26 ммоль), 2-(3,5-бис(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)уксусную кислоту (81 мг, 0,31 ммоль), HATU (217 мг, 0,57 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,14 мл, 0,78 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 часов. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 . Удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием ДХМ и MeOH (97:3) в качестве элюента с получением титульного соединения (30 мг) в виде

бледно-желтого твердого вещества. $T_{пл}$: 179-181°C. 1H ЯМР (δ ppm, ДМСО- d_6 , 400 МГц): 12,95 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93 (d, J 8,2, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (d, J 8,7, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,23 (d, J 8,4, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,97 (t, J 6,8, 2H), 2,56 (t, J 7,1, 2H), 1,71-1,55 (m, 4H).

5

Пример 36

Гидрохлорид 2-(3-(пиперидин-4-ил)фенил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида:

Промежуточное соединение **29** (180 мг, 0,47 ммоль), 2-(3-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)-пиперидин-4-ил)фенил)уксусную кислоту (191 мг, 0,6 ммоль), НАТУ (389 мг, 1,02 ммоль),
10 N-этилдиизопропиламин (0,25 мл, 1,39 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 часов. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали ДХМ и MeOH (9:1). Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 . Удаляли ДХМ на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием ДХМ
15 и MeOH (97:3) в качестве элюента с получением *трет*-бутил-4-(3-(2-оксо-2-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-иламино)-этил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (70 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. Трет-бутил-4-(3-(2-оксо-2-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-иламино)этил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат (70 мг,
20 0,093 ммоль) растворяли в ТГФ (3 мл) и добавляли Et_2ONHCl (3 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 2 часов, затем удаляли ТГФ и диэтиловый эфир на роторном испарителе с получением остатка, который растирали с диэтиловым эфиром с получением титульного соединения (14 мг) в виде беловатого твердого вещества. $T_{пл}$: 107-111°C. 1H ЯМР (δ ppm, ДМСО- d_6 , 400 МГц): 12,63 (s, 1H), 10,99 (s, 1H),
25 8,83 (шир.s, 1H), 8,65 (шир.s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,89 (d, J 8,4, 1H), 7,69 (d, J 7,9, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,31-7,22 (m, 2H), 7,18-7,14 (m, 2H), 7,11 (d, J 7,6, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,34 (d, J 12,4, 2H), 3,01-2,90 (m, 4H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,58 (t, J 7,3, 2H), 1,95-1,78 (m, 4H), 1,70-1,55 (m, 4H).

Пример 37

3-фтор-6-метил-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиколинамид:

Промежуточное соединение **29** (100 мг, 0,26 ммоль), 3-фтор-6-метилпиколиновую кислоту (71 мг, 0,46 ммоль), НАТУ (192 мг, 0,50 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,11 мл,

0,66 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 12 часов. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали смесью ДХМ:МеОН (9:1). Органический слой промывали водой и водн. раствором NaHCO_3 . Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 . Удаляли ДХМ и МеОН на ротормном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием ДХМ и МеОН (97:3) в качестве элюента с получением титульного соединения (30 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. $T_{\text{пл}}$: 130-133°C. ^1H ЯМР (δ ppm, $\text{DMCO}-d_6$, 400 МГц): 10,66 (s, 1H), 8,30 (d, J 2,1, 1H), 8,15 (d, J 1,8, 1H), 7,94 (d, J 8,3, 1H), 7,60 (dd, J 2,2, 8,6, 1H), 7,53 (d, J 6, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 3H), 7,23 (d, J 7,5, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,88-2,81 (m, 2H), 2,60-2,55 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,70-1,60 (m, 4H). MS (m/z): 588,9 $[M+H]^+$.

Пример 38

***N*-(6-фтор-5-(4-(5-(2-(пиридин-3-ил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)-2-(пиридин-2-ил)ацетамид:**

Промежуточное соединение **49** (70 мг, 0,18 ммоль), гидрохлорид 3-пиридилуксусной кислоты (37 мг, 0,22 ммоль), НАТУ (151 мг, 0,4 ммоль), *N*-этилдиизопропиламин (0,1 мл, 0,54 ммоль) растворяли в ДМФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2 часов. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали смесью ДХМ:МеОН (9:1). Органический слой промывали водой и водн. раствором NaHCO_3 . Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 . Удаляли ДХМ и МеОН на ротормном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием ДХМ и МеОН (94:6) в качестве элюента с получением титульного соединения (25 мг) в виде беловатого твердого вещества. $T_{\text{пл}}$: 171-173°C. ^1H ЯМР (δ ppm, $\text{DMCO}-d_6$, 400 МГц): 12,67 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 8,50-8,44 (m, 3H), 7,87 (d, J 7,8, 1H), 7,81-7,69 (m, 3H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 2,98 (t, J 7, 2H), 2,57 (t, J 7,4, 2H), 1,72-1,55 (m, 4H).

Пример 39

***N*-(6-фтор-5-(4-(5-(2-(3-(метилсульфонамидо)фенил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид:**

Промежуточное соединение **37** (80 мг, 0,17 ммоль), 2-(3-(метилсульфонамидо)фенил)-уксусную кислоту (47 мг, 0,20 ммоль), НАТУ (142,5 мг, 0,37 ммоль), *N*-этилдиизопропиламин (0,09 мл, 0,51 ммоль) растворяли в ДМФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 минут. Реакционную массу разбавляли водой и

экстрагировали ДХМ и MeOH (9:1). Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄. Удаляли ДХМ и MeOH на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием MeOH и ДХМ (3:97) в качестве элюента с получением титульного соединения (11 мг) в виде беловатого твердого вещества. T_{пл}: 100-103°C. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,62 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 7,88-7,72 (m, 2H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,36-7,21 (m, 4H), 7,18-7,00 (m, 3H), 3,75 (s, 4H), 2,97 (m, 5H), 2,60-2,52 (m, 4H), 1,72-1,55 (m, 4H).

Пример 40

N,N'-(5,5'-(бутан-1,4-диил)бис(пиридин-5,2-диил))бис(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид):

Промежуточное соединение **52** (220 мг, 0,34 ммоль) растворяли в EtOAc (30 мл). В полученную смесь добавляли Pd(OH)₂ (440 мг) и перемешивали в атмосфере H₂ (давление 4 кг) в автоклаве. Фильтровали реакционную смесь через подложку с целитом и промывали подложку EtOAc. Удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием EtOAc и петролейного эфира (1:1) с получением титульного соединения в виде беловатого твердого вещества. T_{пл}: 153-155°C. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 10,62 (s, 2H), 8,13 (s, 2H), 7,92 (d, J 8,9, 2H), 7,57 (d, J 8,4, 2H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,34 (d, J 8,8, 4H), 7,23 (d, J 7,8, 2H), 3,76 (s, 4H), 2,60-2,50 (шир.s, 4H), 1,60-1,50 (шир.s, 4H). MS (m/z): 647,5 [M+H]⁺.

Пример 41

N-(5-(4-(3-фтор-4-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)фенил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-(пиридин-2-ил)ацетамид

Промежуточное соединение **56** (150 мг, 0,32 ммоль), гидрохлорид 2-пиридилуксусной кислоты (67 мг, 0,38 ммоль), NATU (267 мг, 0,7 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,17 мл, 0,96 ммоль) растворяли в ДМФ (2,5 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 часа. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой и водн. раствором NaHCO₃. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄. Удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием ДХМ и MeOH (97:3) в качестве элюента с получением титульного соединения (72 мг) в виде желтого твердого вещества. T_{пл}: 164-168°C. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,59 (s,

1H), 9,83 (s, 1H), 8,49 (d, J 4,2, 1H), 7,76 (t, J 7,5, 1H), 7,67 (t, J 8, 1H), 7,48-7,20 (m, 6H), 7,06 (d, J 12, 1H), 6,95 (d, J 8,2, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,97 (t, J 6,7, 2H), 2,58 (t, J 7,3, 2H), 1,73-1,55 (m, 4H). МС (m/z): 588,7 [M+H]⁺.

Пример 42

5 ***N*-(5-(4-(3-фтор-4-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)фенил)бутил)-1,3,4-
тиадиазол-2-ил)-2-(пиридин-3-ил)ацетамид:**

Промежуточное соединение **56** (150 мг, 0,32 ммоль), гидрохлорид 3-пиридилуксусной кислоты (67 мг, 0,38 ммоль), НАТУ (267 мг, 0,7 ммоль), *N*-этилдиизопропиламин (0,17 мл, 0,96 ммоль) растворяли в ДМФ (2,5 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 часа. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой и водн. раствором NaHCO₃. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄. Удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием ДХМ и MeOH (97:3) в качестве элюента с получением титульного соединения (87 мг) в виде желтого твердого вещества. Т_{пл}: 176-180°C. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,60 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,46 (d, J 3,7, 1H), 7,75-7,63 (m, 2H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,38-7,30 (m, 3H), 7,23 (d, J 8,2, 1H), 7,06 (d, J 11,8, 1H), 6,95 (d, J 7,8, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,97 (t, J 6,8, 2H), 2,57 (t, J 7,3, 2H), 1,71-1,55 (m, 4H). МС (m/z): 588,6 [M+H]⁺.

Пример 101

20 ***N,N'*-(5,5'-(циклогексан-1,4-диил)бис(1,3,4-тиадиазол-5,2-диил))бис(2-
фенилацетамид):**

Промежуточное соединение **101** (1 г, 3,54 ммоль), фенилуксусную кислоту (960 мг, 7,05 ммоль), НАТУ (3,2 г, 8,41 ммоль) и *N*-этилдиизопропиламин (1,9 мл, 10,8 ммоль) растворяли в ДМФ (3 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в атмосфере N₂ в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли водой, образовывалось твердое вещество. Отфильтровывали твердое вещество и промывали водой. Твердое вещество растворяли в ДМСО (25 мл). В полученный выше раствор добавляли MeOH (100 мл) и перемешивали в течение 10 минут. При перемешивании осаждалось твердое вещество. Отфильтровывали твердое вещество и промывали MeOH (100 мл) с получением 400 мг неочищенного белого твердого вещества. Полученное твердое вещество очищали на колонке с силикагелем 60-120 меш с использованием MeOH и ДХМ (3:97) в качестве элюента с получением титульного соединения (25 мг) в виде белого твердого вещества.

$T_{пл}$: 281-283°C. 1H ЯМР (δ ppm, ДМСО- d_6 , 400 МГц): 12,64 (s, 2H), 7,34-7,20 (m, 10H), 3,77 (s, 4H), 3,4-3,3 (m, 2H), 1,94 (s, 8H). МС (m/z): 518,9 $[M+H]^+$.

Пример 102

N,N'-(5,5'-(циклогексан-1,4-диил)бис(1,3,4-тиадиазол-5,2-диил))бис(2-(пиридин-3-ил)ацетамид):

Промежуточное соединение **101** (0,3 г, 1,06 ммоль), гидрохлорид 3-пиридилуксусной кислоты (370 мг, 2,13 ммоль), НАТУ (970 мг, 2,55 ммоль) и N-этилдиизопропиламин (0,55 мл, 3,18 ммоль) растворяли в ДМФ (3 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в атмосфере N_2 в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой, образовывалось твердое вещество. Отфильтровывали твердое вещество и промывали водой. Твердое вещество сушили с использованием насоса глубокого вакуума. Твердое вещество перемешивали с MeOH (5 мл) в течение 20 минут. Отфильтровывали твердое вещество и промывали MeOH (5 мл) с получением титульного соединения (120 мг) в виде белого твердого вещества. $T_{пл}$: 180-182°C. 1H ЯМР (δ ppm, ДМСО- d_6 , 400 МГц): 1H ЯМР (δ ppm, ДМСО- d_6 , 400 МГц): 12,74 (s, 2H), 8,75-8,60 (m, 4H), 8,07 (d, J 7,6, 2H), 7,70-7,61 (m, 2H), 3,97 (s, 4H), 3,32 (шир.s, 2H), 1,95 (шир.s, 8H). МС (m/z): 521,6 $[M+H]^+$.

Пример 103

N,N'-(5,5'-(циклогексан-1,4-диил-бис(метилен))бис(1,3,4-тиадиазол-5,2-диил))-бис(2-(пиридин-3-ил)ацетамид)

Промежуточное соединение **104** (0,3 г, 0,97 ммоль), гидрохлорид 3-пиридилуксусной кислоты (0,34 г, 1,93 ммоль), НАТУ (0,88 г, 2,31 ммоль) и N-этилдиизопропиламин (0,8 мл, 5,80 ммоль) растворяли в ДМФ (4 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в атмосфере N_2 в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли водой с получением твердого вещества. Отфильтровывали твердое вещество и промывали водой. Твердое вещество очищали на колонке с силикагелем 60-120 меш с использованием MeOH и ДХМ (4:96) в качестве элюента с получением титульного соединения (25 мг) в виде беловатого твердого вещества. $T_{пл}$: 268-270°C. 1H ЯМР (δ ppm, ДМСО- d_6 , 400 МГц): 12,67 (s, 2H), 8,5-8,46 (m, 4H), 7,71 (d, J 7,7, 2H), 7,39-7,31 (m, 2H), 3,84 (s, 4H), 3,0-2,5 (m, 6H), 1,8-1,7 (m, 8H). МС (m/z): 548,9 $[M+H]^+$.

Пример 104

N,N'-(5,5'-(циклогексан-1,4-диил-бис(метилен))бис(1,3,4-тиадиазол-5,2-диил))-бис(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид)

Промежуточное соединение **104** (0,3 г, 0,97 ммоль), 3-(трифторметокси)фенилуксусную кислоту (0,425 г, 1,93 ммоль), НАТУ (0,88 г, 2,31 ммоль) и N-этилдиизопропиламин (0,8 мл, 5,80 ммоль) растворяли в ДМФ (4 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в атмосфере N₂ в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли водой с получением
5 твердого вещества. Отфильтровывали твердое вещество и промывали водой. Твердое вещество очищали на колонке с силикагелем 60-120 меш с использованием MeOH и ДХМ (4:96) в качестве элюента с получением титульного соединения (15 мг) в виде коричневого твердого вещества. T_{пл}: 240-244°C. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 МГц): 12,64 (s, 2H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,33 (d, J 6,8, 4H), 7,25 (d, J 8,6, 2H), 3,87 (s, 4H), 2,96 (d, J 7,4, 4,8 H),
10 2,82 (d, J 7,4, 1,2 H), 1,50-1,30 (m, 8H). MS (m/z): 714,5 [M+H]⁺.

Пример 105

2-(пиридин-2-ил)-N-(5-((4-((5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)-1,3,4- тиадиазол-2-ил)метил)циклогексил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид:

Промежуточное соединение **107** (80 мг, 0,16 ммоль), гидрохлорид 2-пиридилуксусной
15 кислоты (33 мг, 0,19 ммоль), НАТУ (72 мг, 0,19 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,13 мл, 0,77 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 минут. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄. Удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который
20 очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием MeOH и ДХМ (4:96) в качестве элюента с получением титульного соединения (12 мг) в виде беловатого твердого вещества. T_{пл}: 278-280°C. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 МГц): 12,63 (s, 2H), 8,48 (d, J 4,3, 1H), 7,75 (dt, J 1,6, 7,7, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 3H), 7,30-7,23 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,00-2,80 (m, 4H), 1,70-1,52 (m, 6H), 1,02-0,90
25 (m, 4H). MS (m/z): 632,9 [M+H]⁺.

Пример 106

N,N'-(5,5'-(циклогексан-1,4-диил-бис(метилен))бис(1,3,4-тиадиазол-5,2-диил))бис(2-((пиридин-2-ил)ацетамид):

Промежуточное соединение **104** (250 мг, 0,97 ммоль), гидрохлорид 2-пиридилуксусной
30 кислоты (280 мг, 1,61 ммоль), НАТУ (730 мг, 1,92 ммоль) и N-этилдиизопропиламин (0,7 мл, 4,0 ммоль) растворяли в ДМФ (3 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в атмосфере N₂ в течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Слой в ДХМ промывали водой и сушили слой в ДХМ над безводным Na₂SO₄.

Удаляли ДХМ на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием MeOH и ДХМ (5:95) в качестве элюента с получением титульного соединения (120 мг) в виде коричневого твердого вещества. $T_{пл}$: 190-192°C. МС (m/z): 549,7 $[M+H]^+$.

5

Пример 107

2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(3-((6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридин-3-ил)метил)циклобутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид:

Промежуточное соединение **111** (70 мг, 0,16 ммоль), гидрохлорид 2-пиридилуксусной кислоты (32 мг, 0,18 ммоль), НАТУ (69 мг, 0,18 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,13 мл, 0,77 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 минут. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 . Удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием MeOH и ДХМ (4:96) в качестве элюента с получением титульного соединения (8 мг) в виде беловатого твердого вещества. $T_{пл}$: 160-162°C. 1H ЯМР (δ ppm, $DMCO-d_6$, 400 МГц): 12,63 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,20-8,12 (m, 1H), 7,93 (d, J 7,2, 1H), 7,80-7,73 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,49-7,20 (m, 6H), 3,99 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,81-2,60 (m, 4H), 2,50-2,00 (m, 4H).

20

Пример 108

2-(пиридин-3-ил)-N-(5-(3-((6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридин-3-ил)метил)циклобутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид:

Промежуточное соединение **111** (160 мг, 0,35 ммоль), гидрохлорид 3-пиридилуксусной кислоты (72 мг, 0,41 ммоль), НАТУ (160 мг, 0,42 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,19 мл, 1,08 ммоль) растворяли в ДМФ (3 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 минут. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 . Удаляли ДХМ на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием MeOH и ДХМ (5:95) в качестве элюента с получением титульного соединения (65 мг) в виде беловатого твердого вещества. $T_{пл}$: 193-195°C. 1H ЯМР (δ ppm, $DMCO-d_6$, 400 МГц): 12,65 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,46 (d, J 3,1, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (d, J 8,5, 1H), 7,71 (d, J 7,8, 1H), 7,57 (d, J 8,6, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 3H), 7,22 (d, J 7,7, 1H), 3,85

(s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,71-3,61 (m, 1H), 2,66 (d, J 6,9, 2H), 2,55-2,45 (m, 3H), 2,02-1,93 (m, 2H).

Пример 109

2-(пиридин-3-ил)-N-(5-((3-(5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)-1,3,4- 5 тиадиазол-2-ил)циклобутил)метил)пиридин-2-ил)ацетамид:

Промежуточное соединение **114** (150 мг, 0,393 ммоль), (3-трифторметокси)фенилуксусную кислоту (103 мг, 0,47 ммоль), HATU (328 мг, 0,87 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,2 мл, 1,17 ммоль) растворяли в ДМФ (4 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 3 часов. Реакционную массу
10 разбавляли водой и экстрагировали ДХМ и MeOH (9:1). Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄. Удаляли ДХМ и MeOH на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии с использованием MeOH и ДХМ (4:96) в качестве элюента с получением титульного соединения (20 мг) в виде беловатого твердого вещества. T_{пл}: 132-
15 134°C. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,66 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (d, J 7,5, 1H), 7,72 (d, J 7,6, 1H), 7,58 (d, J 8,4, 1H), 7,49-7,41 (m, 1H), 7,38-7,30 (m, 3H), 7,47 (d, J 7,8, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,67 (t, J 9,2, 1H), 2,70-2,61 (m, 2H), 2,40-2,18 (m, 3H), 2,01-1,93 (m, 2H).

Пример 110

2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(3-((6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридазин-3- 20 ил)метил)циклобутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид:

Промежуточное соединение **119** (50 мг, 0,1 ммоль), гидрохлорид 2-пиридилуксусной кислоты (23 мг, 0,13 ммоль), HATU (90 мг, 0,23 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,05 мл, 0,32 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в
25 течение 1 часа. Реакционную массу выливали в воду. Водный слой экстрагировали ДХМ и слой в ДХМ сушили над безводным Na₂SO₄. Удаляли ДХМ на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием MeOH и ДХМ (4:96) в качестве элюента с получением титульного соединения (18 мг) в виде беловатого твердого вещества. T_{пл}: 175-178°C. ¹H ЯМР (δ ppm, ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 12,66 (s, 1H), 11,28 (s, 1H), 8,48 (d, J 4,12, 1H), 8,17 (dd, J 2,5, 9,1, 1H),
30 7,78-7,72 (m, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 3H), 7,29-7,22 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,96-3,90 (m, 0,33 H), 3,83 (s, 2H), 3,72 (p, J 8,5, 0,67 H), 3,09 (d, J 7,4, 0,8 H), 2,98 (d, J 7,8, 1,2 H), 2,84-2,55 (m, 2H), 2,40-2,20 (m, 1,9H), 2,08-2,00 (m, 1,1H).

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

[94] Фармакологические свойства соединений, описанных в настоящей заявке, можно подтверждать при помощи различных фармакологических исследований, таких как описано ниже.

5 [95] Исследование 1: Определение ферментной активности глутаминазы

Можно проводить оценку способности соединений ингибировать ферментную активность рекомбинантной глутаминазы 1 (GAC) в биохимическом исследовании при помощи 2-стадийного способа: 1. конверсия L-глутамин в глутамат под действием GAC, и 2. превращение глутамата в альфа-кетоглутарат, катализируемое глутамат-дегидрогеназой (GDH). Восстановление НАД⁺ до НАДН, проявляющееся в изменении поглощения, определяли при помощи спектрофотометрического способа. Готовили раствор субстрата (50 mM Tris-HCl, pH 8,0, 0,2 mM ЭДТА, 150 mM K₂HPO₄, 0,1 мг/мл БСА, 1 mM DTT, 20 mM L-глутамин, 2 mM НАД⁺ и 10 ppm противопенного агента) и 50 мкл раствора субстрата добавляли в 96-луночный прозрачный планшет с половинным объемом лунок. Добавляли соединение в виде раствора в ДМСО. Ферментную реакцию инициировали путем добавления 50 мкл раствора фермента (50 mM Tris-HCl, pH 8,0, 0,2 mM ЭДТА, 150 mM K₂HPO₄, 0,1 мг/мл БСА, 1 mM DTT, 10 ppm противопенного агента, 4 единицы/мл GDH, 4 mM аденозиндифосфат и 4 nM GAC) и исследовали на анализаторе планшетов Molecular Devices M5 при 20°C. Анализатор планшета настраивали для считывания поглощения ($\lambda=340$ нм) в кинетическом режиме в течение 15 минут. Данные представляли как милли-единицы поглощения в минуту и проводили сравнение коэффициентов наклона с контрольным соединением и контролем, содержащим только ДМСО, которые анализировали в том же планшете. Соединения, имеющие коэффициент наклона меньше контроля с ДМСО, можно рассматривать как ингибиторы, дисперсию в планшете определяли при помощи контрольного соединения. Активность исследуемого соединения выражали как ингибирование в %. Данные анализировали с использованием Graphpad Prism (программное обеспечение Graphpad; San Diego, CA) при помощи инструмента определения IC₅₀.

30 [96] Исследование 2: Определение ферментной активности путем оценки уровня аммиака

Исследование фермента L-глутаминазы можно проводить при помощи колориметрического способа спектрофотометрического анализа путем

количественной оценки образования аммиака с использованием реактива Несслера. Использовали способ, приведенный в British Microbiology Research Journal, 4(1), 97-115, 2014, с модификациями.

Для стандартного исследования 0,1 мл соответствующим образом разбавленного фермента (который инкубировали совместно с исследуемым соединением или без него) добавляли к 0,4 мл 0,025М раствора L-глутаминазы в 0,1М борнокислом-боратном буфере (рН 8,0). После инкубации в течение 30 минут при 37°C реакцию останавливали путем добавления 0,5 мл 1н. H₂SO₄. Осажденный белок удаляли путем центрифугирования и 0,2 мл надосадочной жидкости добавляли к 3,8 мл дистиллированной воды. Затем добавляли 0,5 мл реактива Несслера и измеряли поглощение при 400 нм в течение 1-3 минут. Во все исследования включали образец фермента и пустой образец субстрата, строили стандартную кривую с использованием хлорида аммония. Активность фермента выражали как единица (U)/мл. Одну единицу L-глутаминазы определяли как количество фермента, которое обеспечивает выделение одного микромоля (мкмоль) аммиака в минуту в стандартных условиях. Специфическую активность (сп.активность) определяли как единицы L-глутаминазы на миллиграмм белка. Соответственно, определяли изменение специфической активности глутаминазы в присутствии и отсутствии исследуемого соединения.

[97] Исследование 3: Определение ферментной активности глутаминазы с использованием фермента глутаминазы из мозга/почки мыши

Стадия 1: Получение гомогенатов тканей: Самцам мышей Balb/c вводили 0,28 М хлорид аммония в питьевой воде в течение 7 дней. Умерщвляли животных и собирали образцы мозга/почки в сухом льду. Указанные органы суспендировали в буфере для гомогенизации, содержащем 20 мМ фосфатный буфер, рН 7,4, 0,5 мМ ЭДТА, 5 мМ 2-меркаптоэтанол, 25% глицерин и 0,02% БСА. Гомогенизировали ткань и хранили надосадочные жидкости при -80°C до проведения ферментного исследования.

Стадия 2: Ферментное исследование

Задача: Проводили оценку способности соединений ингибировать ферментную активность L-глутаминазы, присутствующей в гомогенате мозга/почки мыши.

Протокол: Исследование проводили при помощи колориметрического способа с использованием реактива Несслера путем количественной оценки уровня аммиака,

образующегося в качестве побочного продукта конверсии L-глутамина в глутамат под действием фермента. В традиционном исследовании 16 мкл гомогената ткани добавляли к 33 мкл фосфатного буфера Tris-HCl (pH 8) и 1 мкл ДМСО/исследуемого соединения в желаемой конечной концентрации и осторожно перемешивали на вортексе. Для инициирования реакции добавляли 50 мкл 20 мМ Tris буфера с L-глутамином и инкубировали в течение 15 минут при 37°C. Проводили обнаружение образывавшегося аммиака путем добавления 20 мкл реакционной смеси в холодную воду в 96-луночный планшет и последующего добавления 20 мкл реактива Несслера. Проводили измерение окраски при 450 нм. Анализ данных: Активность исследуемого соединения выражали как ингибирование в %, данные анализировали с использованием Graphpad Prism (программное обеспечение Graphpad; San Diego, CA) при помощи инструмента определения IC₅₀.

Результаты исследования 3:

Пример	Активность глутаминазы (мозг)		
	ингибирование, %		IC ₅₀
	1 мкМ	0,1 мкМ	
Пример 1	A	C	-
Пример 2	A	B	C
Пример 3	A	B	C
Пример 4	-	D	-
Пример 5	D	D	-
Пример 6	C	D	-
Пример 7	C	D	-
Пример 8	B	C	D
Пример 9	D	D	-
Пример 10	A	A	A
Пример 11	A	A	A
Пример 12	A	A	B
Пример 13	A	A	A
Пример 14	A	A	B
Пример 15	A	B	A
Пример 16	B	C	D
Пример 17	A	C	D
Пример 18	A	B	A
Пример 19	A	B	A
Пример 20	A	A	A
Пример 21	A	B	A
Пример 22	B	D	-
Пример 23	D	D	-
Пример 24	D	D	-

Пример 25	B	D	-
Пример 26	A	B	-
Пример 27	B	D	-
Пример 28	B	A	-
Пример 29	A	B	B
Пример 30	A	B	A
Пример 31	A	B	D
Пример 32	A	D	-
Пример 33	C	D	-
Пример 34	C	D	-
Пример 35	D	D	-
Пример 36	C	C	-
Пример 37	D	D	-
Пример 38	A	C	D
Пример 39	A	C	-
Пример 40	D	D	-
Пример 41	D	D	-
Пример 42	D	D	-
Пример 101	-	-	-
Пример 102	-	D	-
Пример 103	C	C	-
Пример 104	D	D	-
Пример 105	D	D	-
Пример 106	C	D	-
Пример 107	B	C	D
Пример 108	A	A	B
Пример 109	A	B	C
Пример 110	A	A	A

Показатели ингибирования в процентах (%): A соответствует >75% и до 100%; B соответствует >50% и ≤75%; C соответствует >25% и ≤50%, и D соответствует ≤25%. Показатели IC₅₀: A соответствует <25 нМ; B соответствует ≥25 нМ и <50 нМ; C соответствует ≥50 нМ и <100 нМ, и D соответствует ≥100 нМ и ≤400 нМ.

5 [98] Исследование 4: Исследование пролиферации клеток в раковых клеточных линиях *in vitro*

Исследования подавления роста проводили с использованием среды, дополненной 10% ЭБС. Клетки высевали в концентрации 5000-20000 клеток/лунку в 96-луночный планшет. Через 24 часа добавляли исследуемые соединения в концентрации в диапазоне от 0,01 до 10000 нМ. Оценку роста проводили в исследовании восстановления красителя бромида 3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-

дифенилтетразолия (*MTT*) в момент времени 0 часов (перед добавлением исследуемого соединения) и через 72 часа после добавления исследуемого соединения. Поглощение анализировали на Fluostar Optima (BMG Labtech, Germany) при длине волны 450 нм. Данные анализировали при помощи GraphPad Prism и соответствующим образом вычисляли ингибирование в процентах, вызванное исследуемым соединением, по сравнению с контролем. Результаты показаны ниже.

Пример	GI50 [нМ]
Пример 3	C
Пример 8	A
Пример 11	A
Пример 16	A
Пример 17	B
Пример 18	B
Пример 20	C
Пример 21	A
Пример 22	D
Пример 23	E
Пример 24	C
Пример 27	E
Пример 28	D
Пример 29	D
Пример 30	D
Пример 31	E
Пример 32	C
Пример 38	A
Пример 107	C
Пример 108	B
Пример 109	A

Показатели для GI50: A соответствует <100 нМ; B соответствует ≥ 100 нМ и <400 нМ; C соответствует ≥ 400 нМ и <1000 нМ; D соответствует ≥ 1000 нМ и <5000 нМ, и E соответствует ≥ 5000 нМ и ≤ 10000 нМ.

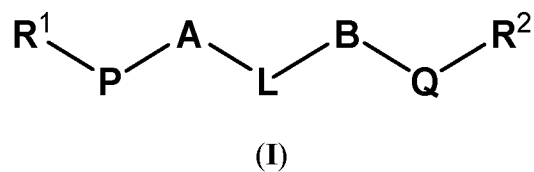
[99] Несмотря на то, что настоящее изобретение описано при помощи конкретных вариантов реализации, следует понимать, что указанные варианты реализации лишь иллюстрируют принципы и способы применения настоящего изобретения. Таким образом, следует понимать, что можно проводить разнообразные модификации иллюстративных вариантов реализации, и можно предложить другие варианты, не выходящие за рамки сущности и объема настоящего изобретения, описанного выше. Предполагается, что прилагаемая формула изобретения определяет объем изобретения и

охватывает способы и структуры, включенные в объем указанной формулы изобретения, и их эквиваленты.

5 **[100]** Содержание всех публикаций и патентов и/или заявок на патент, приведенных в указанной заявке, включено в настоящую заявку посредством ссылок в той же степени, как если бы конкретным образом было указано, что каждая публикация или заявка на патент отдельно включена в настоящую заявку посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его таутомер, пролекарство, N-оксид, стереоизомер, фармацевтически приемлемый сложный эфир или фармацевтически приемлемая соль, где

L представляет собой $-L_1-L_2-L_3$; причем

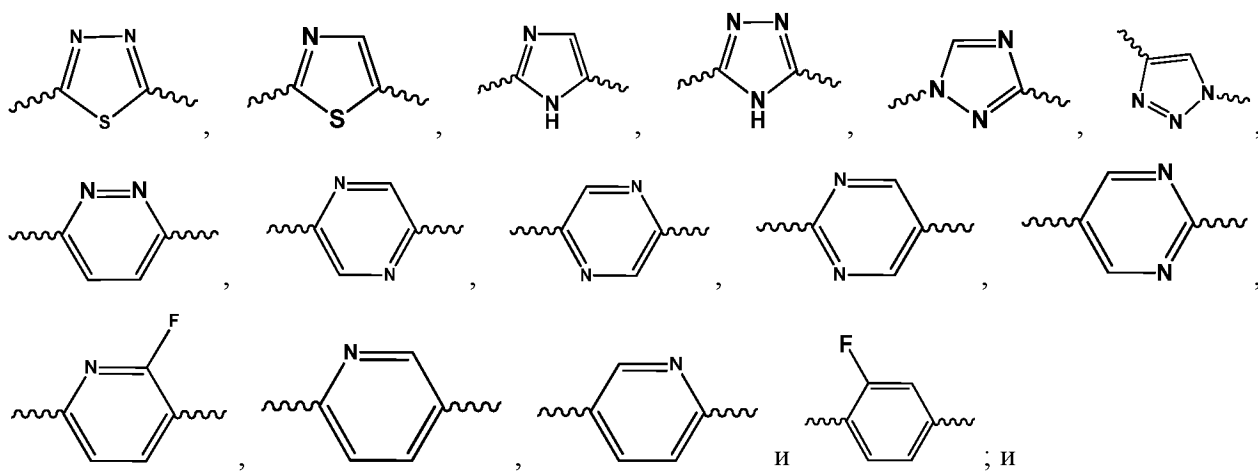
L_1 отсутствует или независимо выбран из O, S, $-S(=O)_q-$, $-C(=O)-$ и $-NR^x-$;

L₂ представляет собой замещенный или незамещенный C₁₋₆ алкил, замещенный или незамещенный C₂₋₆ алкенил или замещенный или незамещенный C₂₋₆ алкинил;

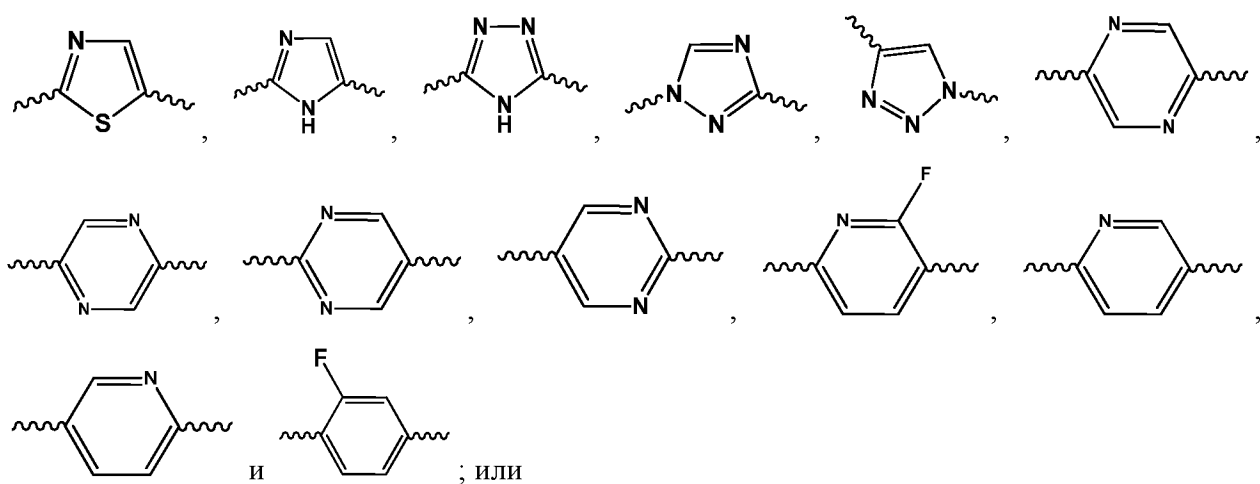
L_3 отсутствует или независимо выбран из O, S, $-S(=O)_q-$, $-C(=O)-$ и $-NR^x-$;

А и В выбраны из

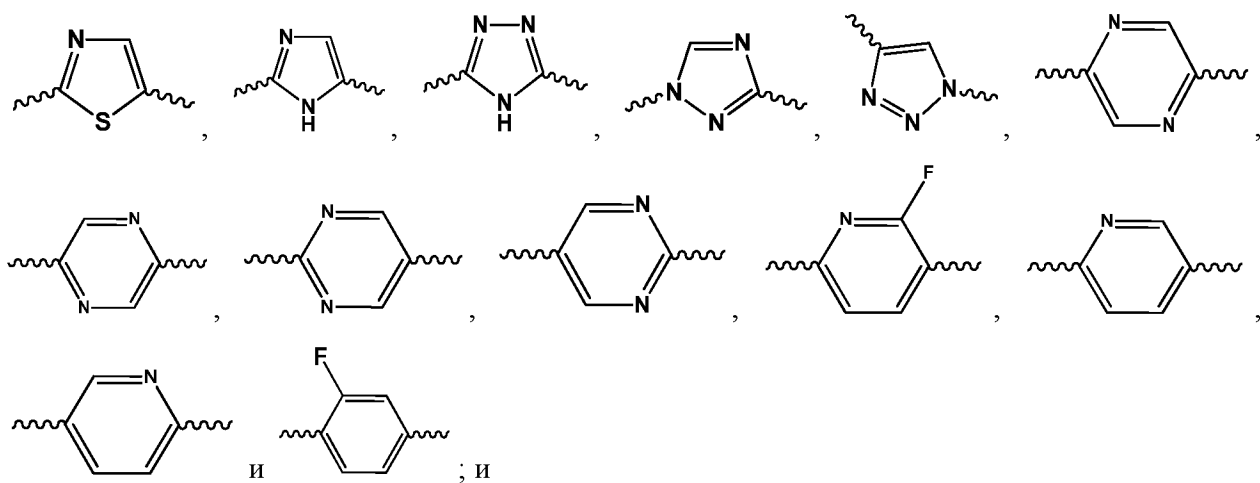
(a) A выбран из



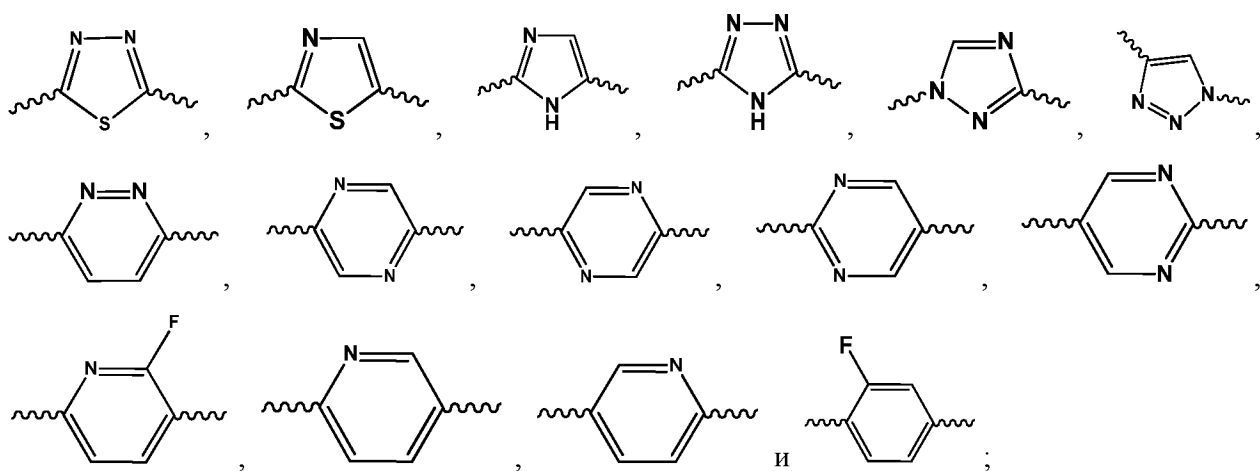
В выбран из



(b) А выбран из



В выбран из



где каждый из А и В необязательно замещен одним или более R^3 ;

в каждом случае R^3 независимо представляет собой галоген или замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил, amino, нитро или замещенный или незамещенный C_{1-3} алкокси;

P и Q независимо выбраны из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного алкокси, $NR^x-C(=O)-(CR^xR^y)_r$ -, $-NH-C(=O)-C(R^xR^y)$ -, $-(CR^xR^y)_r-C(=O)-NR^x$ -, $-(CR^xR^y)-C(=O)-NH$ -, $-C(=O)NR^x-(CR^xR^y)_r$ -, $-C(=O)NH-C(R^xR^y)$ -, $-(CR^xR^y)_r-NR^x$ $-C(=O)$ -, $-(CR^xR^y)-NH-C(=O)$ -, $-NR^x$ -, $-NR^xC(=O)$ -, $-NR^xC(=S)$ -, $-NR^xS(=O)_q$ -, $-C(=O)NR^x$ -, $-C(=S)NR^x$ -, $-S(=O)_qNR^x$ -, $-NR^xC(=O)NR^x$ -, $NR^xC(=S)NR^x$ -, $-C(=O)$ -, $-C(=S)$ -, $-C(=O)ONR^x$ -, $=N-N(R^x)$ -, $-N(R^x)-N=$ или $-NR^xC(=O)O$ -;

R^1 и R^2 независимо выбраны из водорода, гидрокси, галогена, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенилалкила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного гетероциклилалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного гетероарилалкила, $-C(=O)OR^z$ -, $-C(=O)R^z$ -, $-C(=S)R^z$ -, $-C(=O)NR^zR^z$ -, $-C(=O)ONR^zR^z$ -, $-NR^zR^z$ -, $-NR^zC(=O)NR^zR^z$ -, $-NR^zS(=O)R^z$ -, $-NR^zS(=O)_2R^z$ -, $=N-NR^zR^z$ -, $-NR^zC(=O)OR^z$ -, $-NR^zC(=O)R^z$ -, $-NR^xC(=S)R^y$ -, $-NR^zC(=S)NR^zR^z$ -, $-SONR^zR^z$ -, $-SO_2NR^zR^z$ -, $-OR^z$ -, $-OR^zC(=O)NR^zR^z$ -, $-OR^zC(=O)OR^z$ -, $-OC(=O)R^z$ -, $-OC(=O)NR^zR^z$ -, $-R^zNR^zC(=O)R^z$ -, $-R^zOR^z$ -, $-R^zC(=O)OR^z$ -, $-R^zC(=O)NR^zR^z$ -, $-R^zC(=O)R^z$ -, $-R^zOC(=O)R^z$ -, $-SR^z$ -, $-SOR^z$ -, $-SO_2R^z$ -, $-CR^xR^yC(=O)R^z$ или $-CR^xR^yC(=S)R^z$;

в каждом случае R^x , R^y и R^z независимо выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного гетероарилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного гетероциклического кольца, замещенного гетероциклилалкильного кольца или замещенного

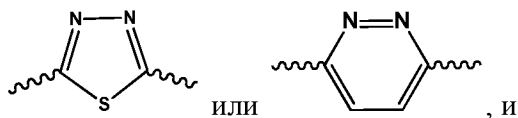
или незамещенного амина, или любые два из R^x и R^y , если они присоединены к одному атому, могут быть объединены с образованием (i) замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-14-членного кольца, которое может необязательно содержать один или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или различными и которые выбраны из O, NR^z и S, или (ii) оксо- ($=O$), тио- ($=S$) или иминогруппы ($=NR^z$), где R^z представляет собой R^x ;

q равен 0, 1 или 2, и

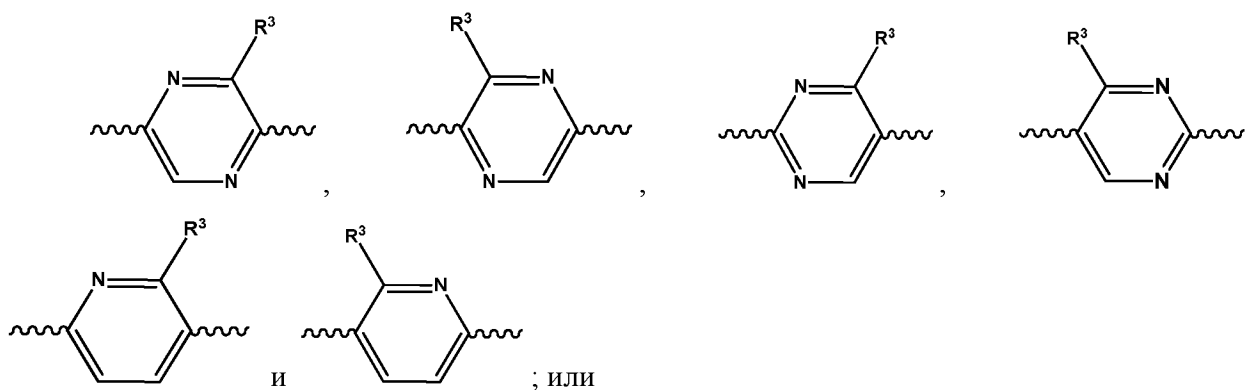
r равен 0, 1 или 2.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что

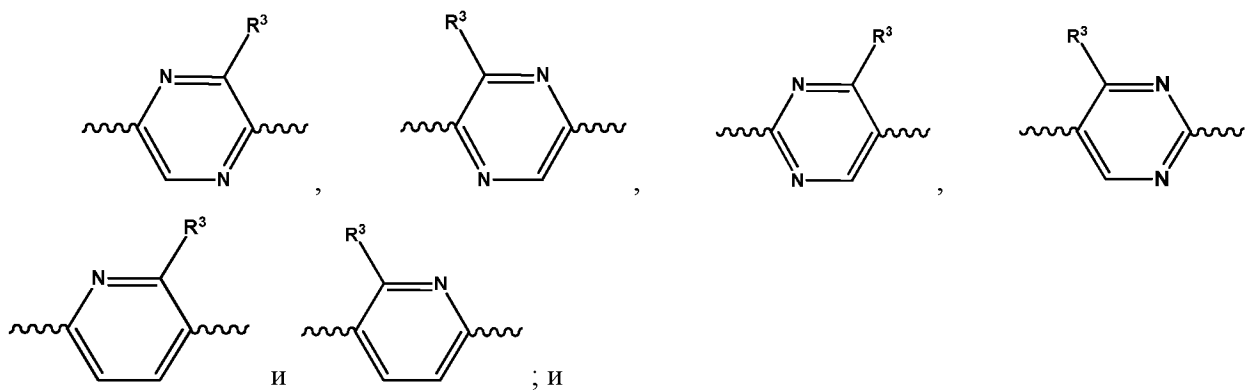
(i) A выбран из



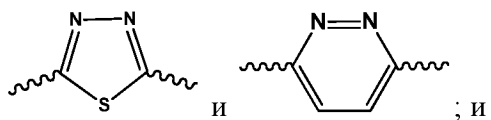
B выбран из



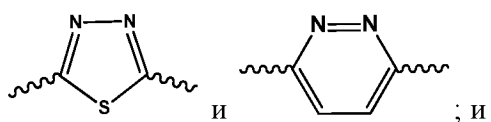
(ii) A выбран из



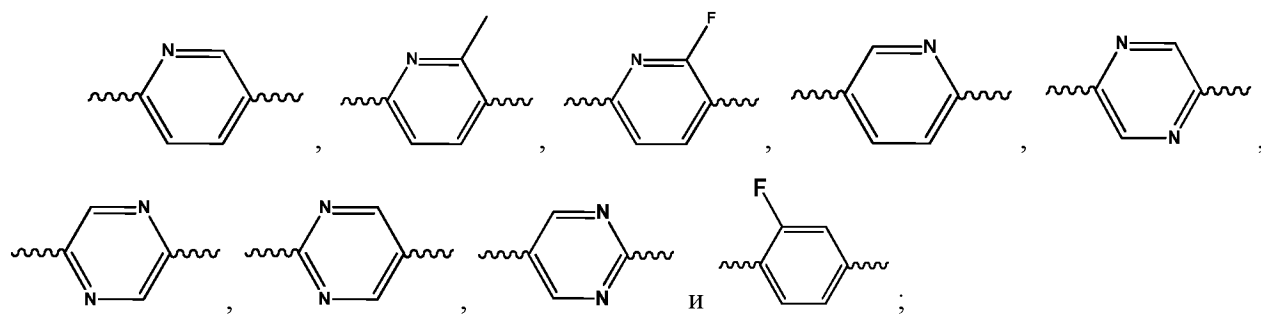
В выбран из



(iii) А выбран из

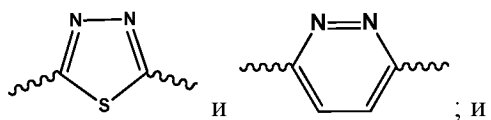


В выбран из

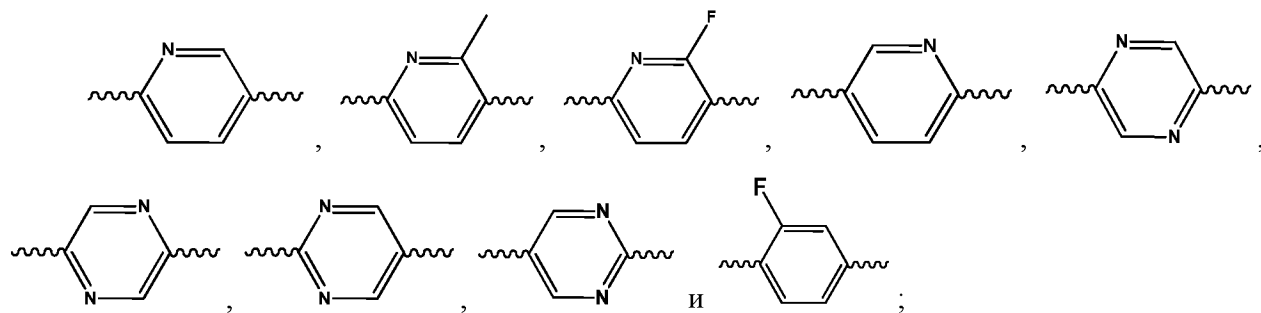


или

(iv) В выбран из

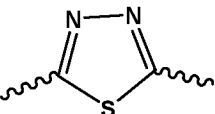
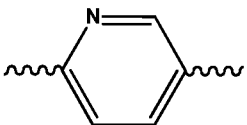
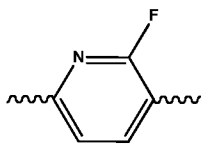
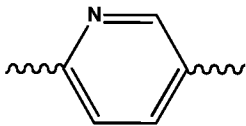
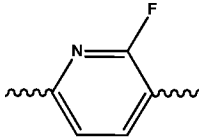
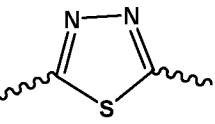
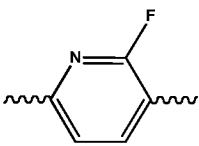
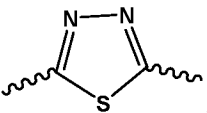
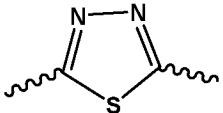
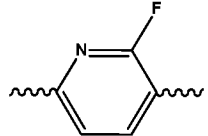


А выбран из



R^3 представляет собой водород, галоген или метил.

3. Соединение по п. 1 или 2, отличающееся тем, что

- (i) А представляет собой , и В представляет собой  ;
- или  ;
- (ii) А представляет собой , или , и В представляет собой  ;
- (iii) А представляет собой , и В представляет собой  ; или
- (iv) А представляет собой , и В представляет собой .

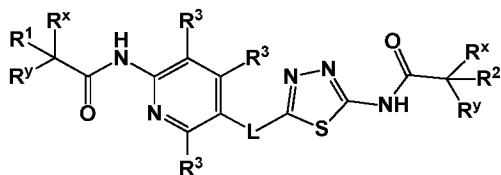
4. Соединение по любому из п.п. 1-3, отличающееся тем, что каждый Р и Q независимо выбран из $-\text{NR}^x\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^x\text{R}^y)_r$, $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_r\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^x$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^x-(\text{CR}^x\text{R}^y)_r$, $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_r\text{NR}^x$, $\text{C}(=\text{O})$ -, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{R}^x\text{R}^y)$ -, $-(\text{CR}^x\text{R}^y)-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$ -, $-\text{NR}^x\text{C}(=\text{O})$ -, $-\text{NR}^x\text{C}(=\text{S})$ -, $-\text{NR}^x\text{S}(=\text{O})_q$ -, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^x$ -, $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^x$ - или $-\text{NR}^x$ -.

5. Соединение по любому из п.п. 1-4, отличающееся тем, что

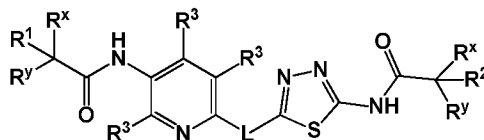
- (i) каждый из Р и Q независимо представляет собой $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)$ -, $-(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$ -, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})$ - или $-\text{NH}$ -;
- (ii) Р представляет собой $-(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$ - и Q представляет собой $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2$ -, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})$ - или $-\text{NH}$ -;
- (iii) Р представляет собой $-(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$ -, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})$ - или $-\text{NH}$ - и Q представляет собой $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2$ -; или

(iv) Р представляет собой $-(CH_2)-C(=O)-NH-$ и Q представляет собой $-NH-C(=O)-CH_2-$.

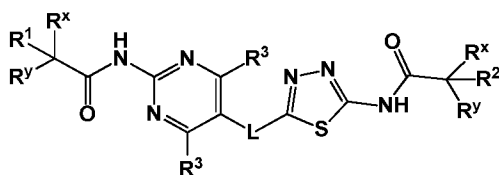
6. Соединение формулы (IB), (IC), (ID) или (IE)



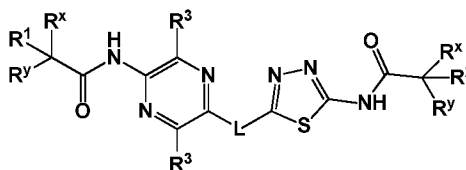
(IB)



(IC)



(ID)



(IE)

или его таутомер, пролекарство, N-оксид, стереоизомер, фармацевтически приемлемый сложный эфир или фармацевтически приемлемая соль, где

L представляет собой $-L_1-L_2-L_3-$; причем

L_1 отсутствует или независимо выбран из O, S, $-S(=O)_q-$, $-C(=O)-$ и $-NR^x-$;

L_2 представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил, замещенный или незамещенный C_{2-6} алкенил или замещенный или незамещенный C_{2-6} алкинил;

L_3 отсутствует или независимо выбран из O, S, $-S(=O)_q-$, $-C(=O)-$ и $-NR^x-$;

R^1 и R^2 независимо выбраны из водорода, гидроксигруппы, галогена, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенилалкила, замещенного или незамещенного гетероцикла, замещенного или незамещенного гетероциклалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного гетероарилалкила, $-C(=O)OR^z$, $-C(=O)R^z$, $-C(=S)R^z$, $-C(=O)NR^zR^z$, $-C(=O)ONR^zR^z$, $-NR^zR^z$, $-NR^zC(=O)NR^zR^z$, $-NR^zS(=O)R^z$, $-NR^zS(=O)_2R^z$, $-(=N-N(R^z)R^z)$, -

$\text{NR}^z\text{C}(=\text{O})\text{OR}^z$, $-\text{NR}^z\text{C}(=\text{O})\text{R}^z$, $-\text{NR}^x\text{C}(=\text{S})\text{R}^y$, $-\text{NR}^z\text{C}(=\text{S})\text{NR}^z\text{R}^z$, $-\text{SONR}^z\text{R}^z$, $-\text{SO}_2\text{NR}^z\text{R}^z$, $-\text{OR}^z$, $-\text{OR}^z\text{C}(=\text{O})\text{NR}^z\text{R}^z$, $-\text{OR}^z\text{C}(=\text{O})\text{OR}^z$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^z$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^z\text{R}^z$, $-\text{R}^z\text{NR}^z\text{C}(=\text{O})\text{R}^z$, $-\text{R}^z\text{OR}^z$, $-\text{R}^z\text{C}(=\text{O})\text{OR}^z$, $-\text{R}^z\text{C}(=\text{O})\text{NR}^z\text{R}^z$, $-\text{R}^z\text{C}(=\text{O})\text{R}^z$, $-\text{R}^z\text{OC}(=\text{O})\text{R}^z$, $-\text{SR}^z$, $-\text{SOR}^z$, $-\text{SO}_2\text{R}^z$, $-\text{CR}^x\text{R}^y\text{C}(=\text{O})\text{R}^z$ или $-\text{CR}^x\text{R}^y\text{C}(=\text{S})\text{R}^z$;

в каждом случае R^x , R^y и R^z независимо выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного ариалкила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного гетероарилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного гетероциклического кольца, замещенного гетероциклилалкильного кольца или замещенного или незамещенного амина, или любые два из R^x и R^y , если они присоединены к одному атому, могут быть объединены с образованием (i) замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-14-членного кольца, которое может необязательно содержать один или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или различными и которые выбраны из O, NR^z и S, или (ii) оксо- ($=\text{O}$), тио- ($=\text{S}$) или иминогруппы ($=\text{NR}^z$), где R^z представляет собой R^x ;

в каждом случае R^3 представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил, amino, нитро или C_{1-3} алкокси; и

q равен 0, 1 или 2.

7. Соединение по любому из п.п. 1-6, отличающееся тем, что

L_1 отсутствует или представляет собой $-\text{NR}^x-$, где R^x представляет собой водород или замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил;

L_2 представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-4} алкил или замещенный или незамещенный C_{2-4} алкинил; и

L_3 отсутствует или представляет собой $-\text{NR}^x-$, где R^x представляет собой водород или замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил;

R^3 выбран из водорода, галогена и замещенного или незамещенного C_{1-3} алкила;

каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из галогена, замещенного или незамещенного алкила, $-NR^zR^z$, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного гетероциклилалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного гетероарилалкила и

каждый из R^x и R^y представляет собой водород.

8. Соединение по любому из п.п. 1-7, отличающееся тем, что

L_1 отсутствует;

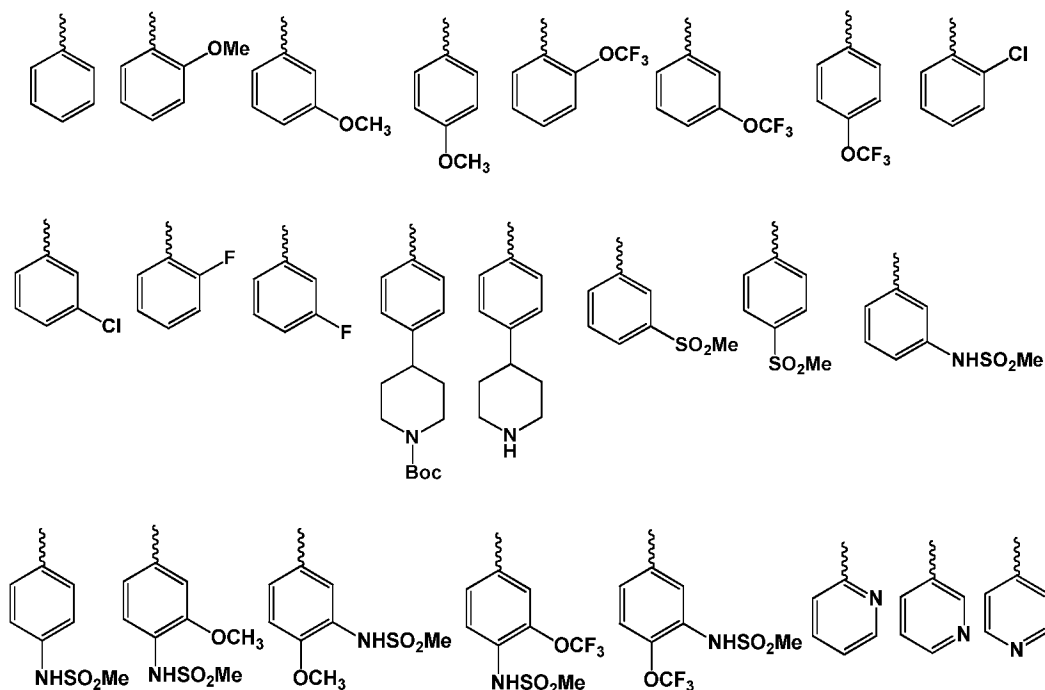
L_2 представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-4} алкил; и

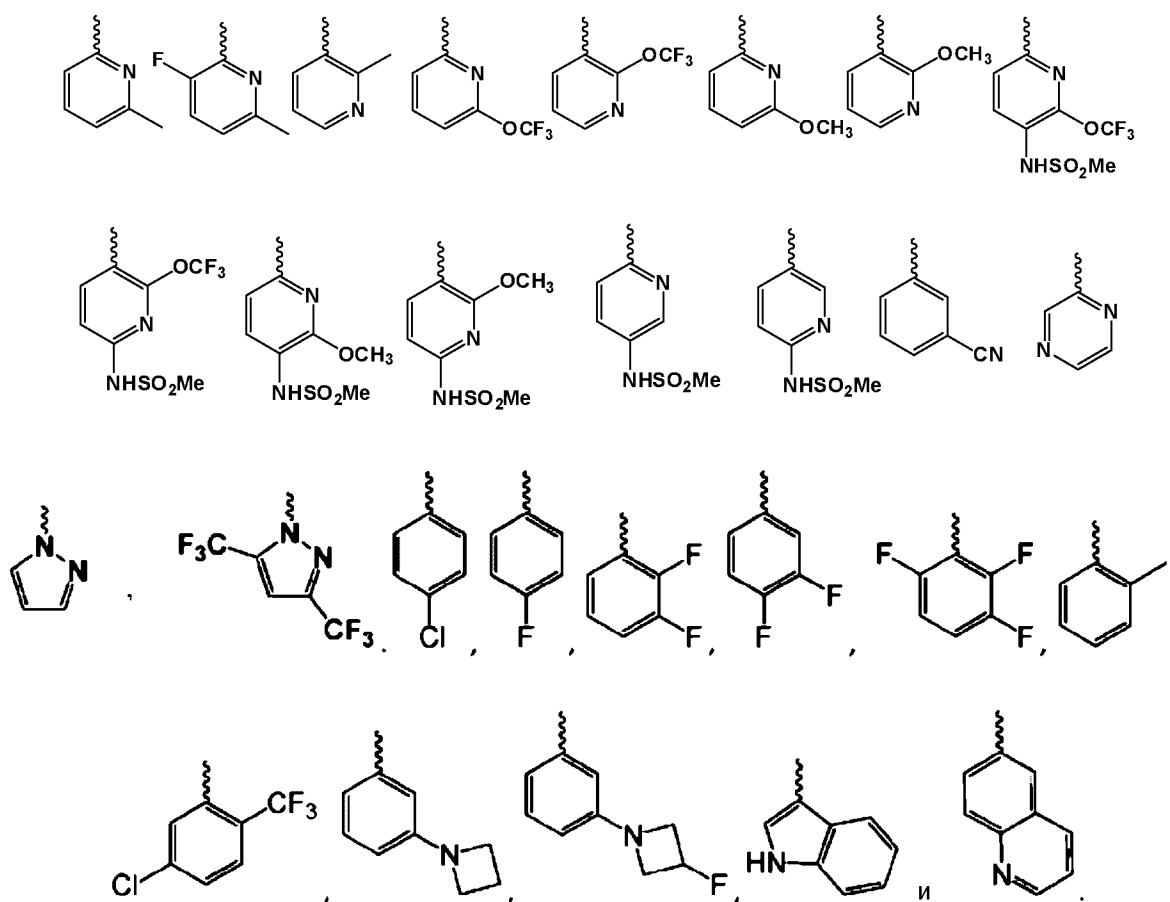
L_3 отсутствует;

R^3 выбран из фтора и метила;

каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил.

9. Соединение по любому из п.п. 1-8, отличающееся тем, что каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из





10. Соединение, выбранное из

2-(2-хлорфенил)-*N*-{5-[4-(5-(2-(2-метоксифенил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бут-1-инил]пиридин-2-ил} ацетамида;

2-(2-хлорфенил)-*N*-{5-[4-(5-(2-(2-метоксифенил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил]пиридин-2-ил} ацетамида;

2-(пиридин-2-ил)-*N*-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;

2-(пиридин-2-ил)-*N*-(5-(4-(5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридин-2-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;

2-(пиридин-3-ил)-*N*-(5-(4-(5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридин-2-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;

2-(пиридин-2-ил)-*N*-(5-(4-(5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиазин-2-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;

2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(4-(2-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиримидин-5-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;

2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(4-(5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)ацетамида;

N-(6-метил-5-(4-(5-(2-(пиридин-2-ил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамида;

2-(пиридин-3-ил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;

2-(пиридин-3-ил)-N-(5-(4-(5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)ацетамида;

2-(2-хлорфенил)-N-(5-(4-(6-(2-(пиридин-3-ил)ацетамидо)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;

2-(3-(метилсульфонил)фенил)-N-(5-(4-(6-(2-(пиридин-3-ил)ацетамидо)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;

2-(4-(метилсульфонил)фенил)-N-(5-(4-(6-(2-(пиридин-3-ил)ацетамидо)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;

2-(пиридин-3-ил)-N-(5-(4-(5-(2-(пиридин-3-ил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)ацетамида;

2-(3-(трифторметокси)фенил)-N-(5-(4-(5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)ацетамида;

2-(3-цианофенил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;

2-(3-хлорфенил)-N-(5-(4-(6-(2-(пиридин-3-ил)ацетамидо)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;

2-(2-фторфенил)-N-(5-(4-(6-(2-(пиридин-3-ил)ацетамидо)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;

2-(3-фторфенил)-N-(5-(4-(6-(2-(пиридин-3-ил)ацетамидо)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;

N-(6-фтор-5-(4-(5-(2-(пиридин-3-ил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамида;

2-(пиридин-4-ил)-N-(5-(4-(5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)ацетамида;

2-хлор-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропанамида;

2-хлор-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутанамида;

2-(2-хлорфенил)-N-(5-(4-(5-(2-(пиридин-2-ил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)ацетамида;

2-(2-хлорфенил)-N-(5-(4-(5-(2-(пиридин-3-ил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)ацетамида;

N-(5-(4-(5-(2-(1H-пиразол-1-ил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамида;

2-(пиразин-2-ил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;

N-(6-фтор-5-(4-(5-(2-(пиридин-2-ил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамида;

2-(3-(метилсульфонамидо)фенил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;

2-(4-(метилсульфонамидо)фенил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;

N-(6-фтор-5-(4-(5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)-2-(пиридин-2-ил)ацетамида;

трет-бутил-4-(4-(2-оксо-2-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)-пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-иламино)этил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата;

гидрохлорида 2-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;

2-(3,5-бис(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)-фенил)ацетамидо)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;

гидрохлорида 2-(3-(пиперидин-4-ил)фенил)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)-фенил)ацетамидо)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;

3-фтор-6-метил-N-(5-(4-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридин-3-ил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиколинамида;

N-(6-фтор-5-(4-(5-(2-(пиридин-3-ил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)-2-(пиридин-2-ил)ацетамида;

N-(6-фтор-5-(4-(5-(2-(3-(метилсульфонамидо)фенил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутил)пиридин-2-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамида;

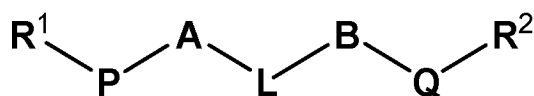
N,N'-(5,5'-(бутан-1,4-диил)бис(пиридин-5,2-диил))бис(2-(3-(трифторметокси)фенил)-ацетамида);

N-(5-(4-(3-фтор-4-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)фенил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-(пиридин-2-ил)ацетамида;

N-(5-(4-(3-фтор-4-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)фенил)бутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-(пиридин-3-ил)ацетамида; и

их фармацевтически приемлемых солей.

11. Соединение формулы (II)



(II)

или его таутомер, пролекарство, N-оксид, стереоизомер, фармацевтически приемлемый сложный эфир или фармацевтически приемлемая соль, где

L представляет собой -L₁-L₂-L₃-; причем

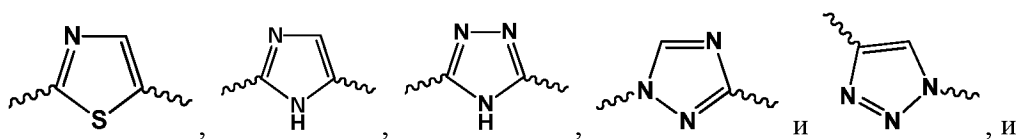
L₁ отсутствует или независимо выбран из замещенного или незамещенного C₁₋₆ алкила, замещенного или незамещенного C₂₋₆ алкенила, замещенного или незамещенного C₂₋₆ алкинила, O, S, -S(=O)_q-, -C(=O)- и -NR^x-;

L_2 представляет собой замещенный или незамещенный C_{3-10} циклоалкил;

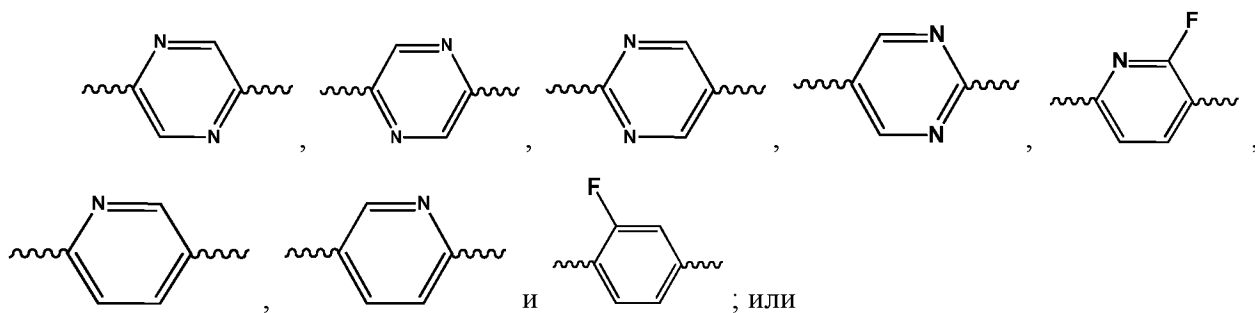
L_3 отсутствует или независимо выбран из замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила, замещенного или незамещенного C_{2-6} алкенила, замещенного или незамещенного C_{2-6} алкинила, O, S, $-S(=O)_q-$, $-C(=O)-$ и $-NR^x-$;

A и B выбраны из

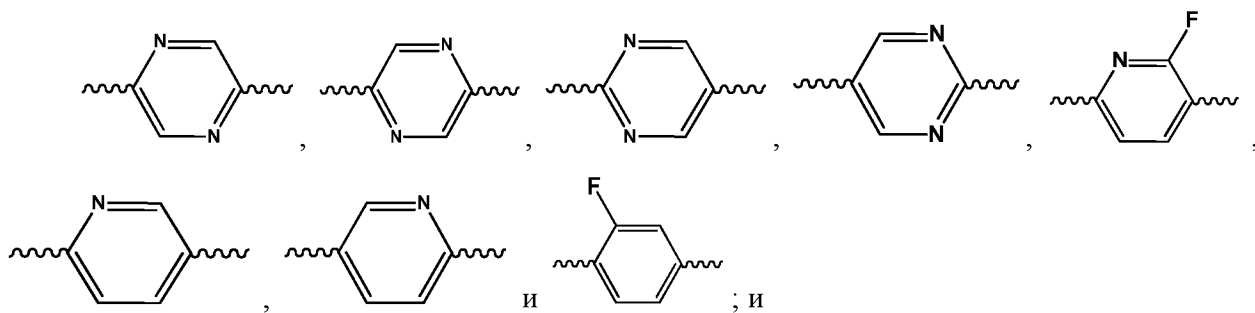
(i) A выбран из



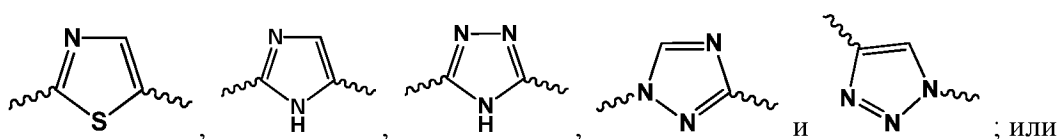
B выбран из



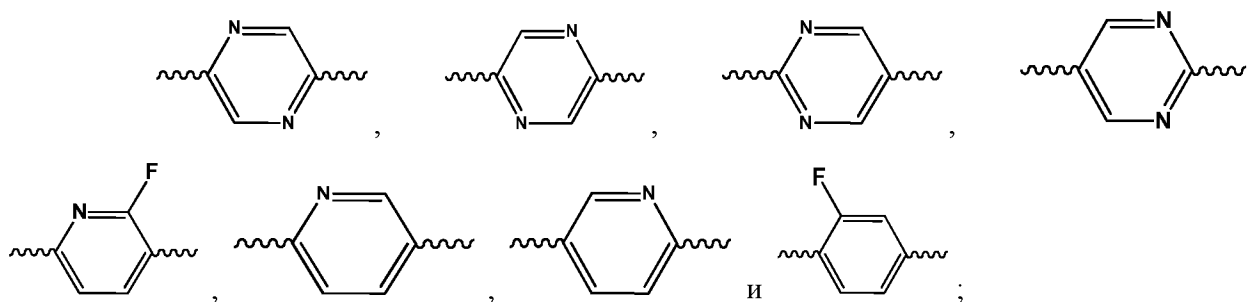
(ii) A выбран из



B выбран из



(iii) A и B оба независимо выбраны из



где каждый из А и В необязательно замещен одним или более R^3 ;

в каждом случае R^3 независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил, amino, замещенный или незамещенный C_{1-6} алкокси или замещенный или незамещенный C_{1-6} алкиламино;

Р и Q независимо выбраны из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного алкокси, $NR^x-C(=O)-(CR^xR^y)_r$ -, $-NH-C(=O)-C(R^xR^y)-$ -, $-(CR^xR^y)_r-C(=O)-NR^x$ -, $-(CR^xR^y)-C(=O)-NH$ -, $-C(=O)NR^x-(CR^xR^y)_r$ -, $-C(=O)NH-C(R^xR^y)-$ -, $-(CR^xR^y)_r-NR^x-C(=O)-$ -, $-(CR^xR^y)-NH-C(=O)-$ -, $-NR^x$ -, $-NR^xC(=O)-$ -, $-NR^xC(=S)-$ -, $-NR^xS(=O)_q$ -, $-C(=O)NR^x$ -, $-C(=S)NR^x$ -, $-S(=O)_qNR^x$ -, $-NR^xC(=O)NR^x$ -, $NR^xC(=S)NR^x$ -, $-C(=O)-$ -, $-C(=S)-$ -, $-C(=O)ONR^x$ -, $=N-N(R^x)-$ -, $-N(R^x)-N=$ или $-NR^xC(=O)O$ -;

R^1 и R^2 независимо выбраны из водорода, гидроксид, галогена, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенилалкила, замещенного или незамещенного гетероцикла, замещенного или незамещенного гетероциклалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного гетероарилалкила, $-C(=O)OR^z$ -, $-C(=O)R^z$ -, $-C(=S)R^z$ -, $-C(=O)NR^zR^z$ -, $-C(=O)ONR^zR^z$ -, $-NR^zR^z$ -, $-NR^zC(=O)NR^zR^z$ -, $-NR^zS(=O)R^z$ -, $-NR^zS(=O)_2R^z$ -, $=N-NR^zR^z$ -, $-NR^zC(=O)OR^z$ -, $-NR^zC(=O)R^z$ -, $-NR^xC(=S)R^y$ -, $-NR^zC(=S)NR^zR^z$ -, $-SONR^zR^z$ -, $-SO_2NR^zR^z$ -, $-OR^z$ -, $-OR^zC(=O)NR^zR^z$ -, $-OR^zC(=O)OR^z$ -, $-OC(=O)R^z$ -, $-OC(=O)NR^zR^z$ -, $-R^zNR^zC(=O)R^z$ -, $-R^zOR^z$ -, $-R^zC(=O)OR^z$ -, $-R^zC(=O)NR^zR^z$ -, $-R^zC(=O)R^z$ -, $-R^zOC(=O)R^z$ -, $-SR^z$ -, $-SOR^z$ -, $-SO_2R^z$ -, $-CR^xR^yC(=O)R^z$ или $-CR^xR^yC(=S)R^z$;

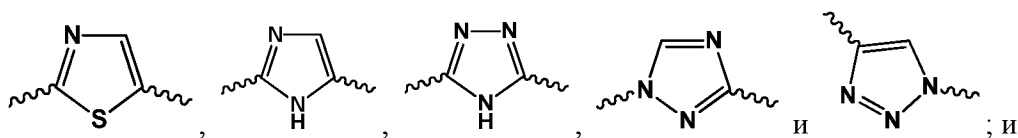
в каждом случае R^x , R^y и R^z независимо выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного гетероарилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного гетероциклического кольца, замещенного гетероциклилалкильного кольца или замещенного или незамещенного амина, или любые два из R^x и R^y , если они присоединены к одному атому, могут быть объединены с образованием (i) замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-14-членного кольца, которое может необязательно содержать один или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или различными и которые выбраны из O, NR^z и S, или (ii) оксо- ($=O$), тио- ($=S$) или иминогруппы ($=NR^z$), где R^z представляет собой R^x ;

q равен 0, 1 или 2, и

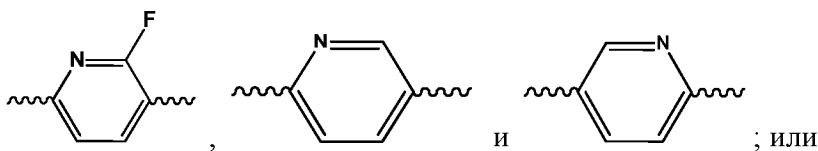
r равен 0, 1 или 2.

12. Соединение по п.11, отличающееся тем, что

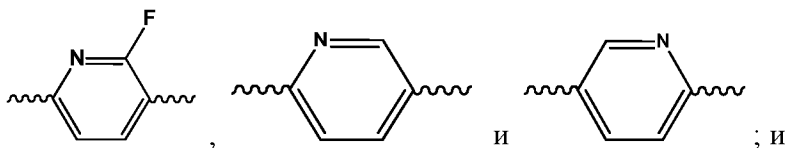
(i) A выбран из



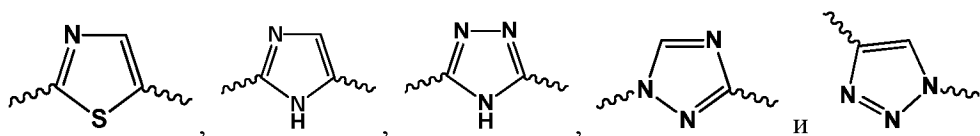
B выбран из



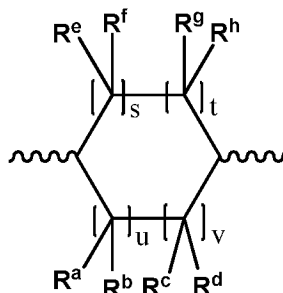
(ii) A выбран из



В выбран из



13. Соединение по любому из п.п. 11-12, отличающееся тем, что L_2 представляет собой

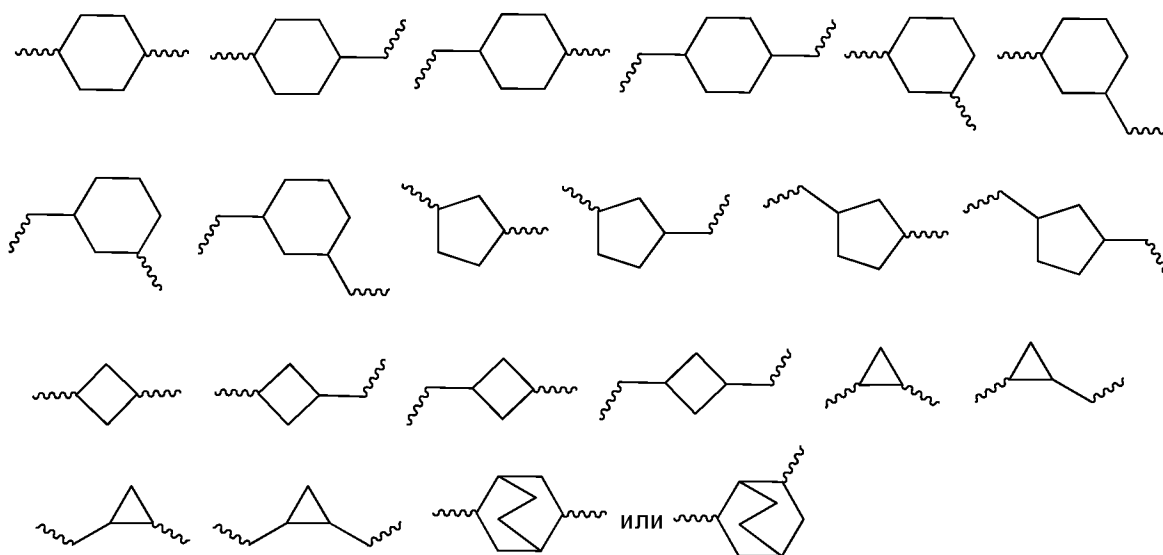


где

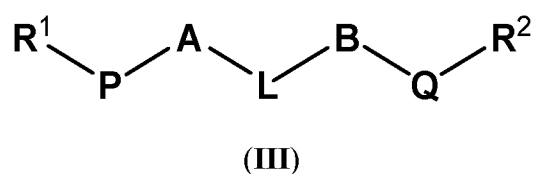
в каждом случае R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g и R^h независимо выбраны из водорода, нитро, гидроксигруппы, циано, галогена, замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила, замещенного или незамещенного C_{2-6} алкенила, замещенного или незамещенного C_{2-6} алкинила, замещенного или незамещенного C_{3-6} циклоалкила, замещенного или незамещенного C_{3-6} циклоалкилалкила и замещенного или незамещенного C_{3-6} циклоалкенила; или любые два из R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g и R^h могут быть объединены с образованием (i) замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-14-членного кольца, которое может необязательно содержать один или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или различными и которые выбраны из O, NR' (где R' представляет собой H или алкил) или S, или (ii) оксо- ($=O$), тио- ($=S$) или иминогруппы ($=NR'$); и

каждый из s, t, u и v равен 0, 1 или 2 при условии, что сумма s, t, u и v не равна 0.

14. Соединение по любому из п.п. 11-13, отличающееся тем, что L выбран из



15. Соединение формулы (III)



или его таутомер, пролекарство, N-оксид, стереоизомер, фармацевтически приемлемый сложный эфир или фармацевтически приемлемая соль, где

L представляет собой -L₁-L₂-L₃-;

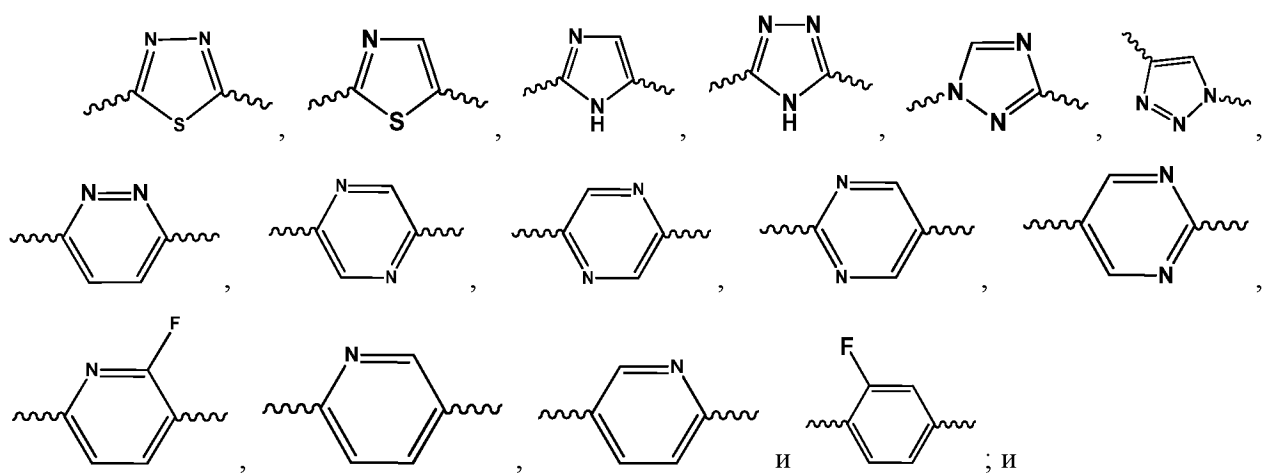
L₁ отсутствует или независимо выбран из замещенного или незамещенного C₁₋₆ алкила, замещенного или незамещенного C₂₋₆ алкенила, замещенного или незамещенного C₂₋₆ алкинила, O, S, -S(=O)_q-, -C(=O)- и -NR^x-;

L₂ представляет собой замещенный или незамещенный C₄₋₁₀ циклоалкил;

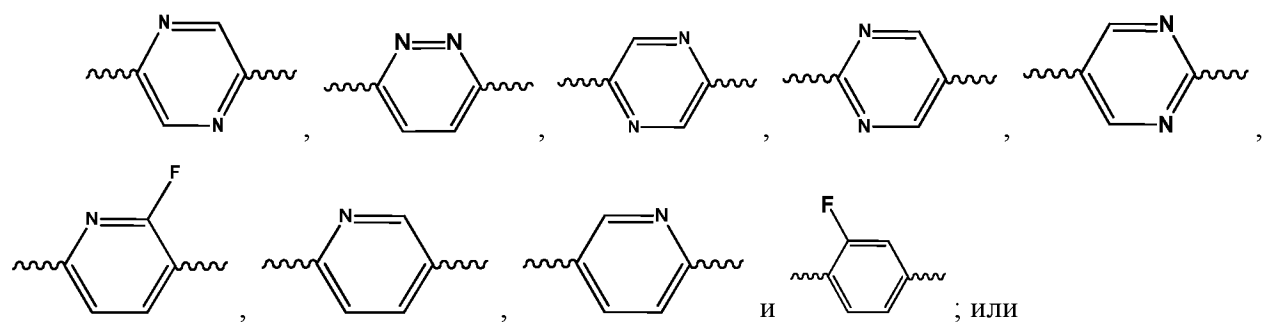
L₃ отсутствует или независимо выбран из замещенного или незамещенного C₁₋₆ алкила, замещенного или незамещенного C₂₋₆ алкенила, замещенного или незамещенного C₂₋₆ алкинила, O, S, -S(=O)_q-, -C(=O)- или -NR^x-;

A и B выбраны из

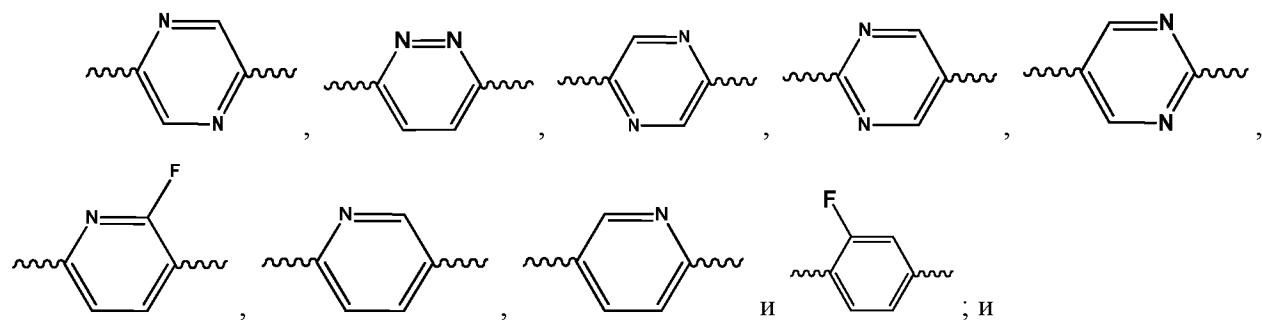
(i) A выбран из



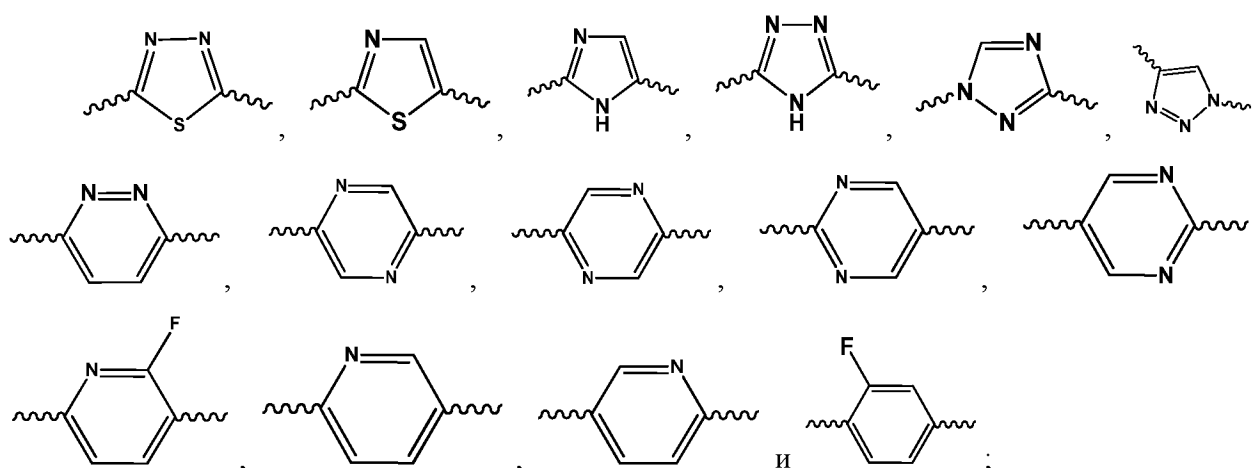
В выбран из



(ii) А выбран из



В выбран из



где каждый из А и В необязательно замещен одним или более R^3 ;

в каждом случае R^3 независимо представляет собой водород, галоген или замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил, amino, нитро или замещенный или незамещенный C_{1-3} алкокси;

Р и Q независимо выбраны из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного алкокси, $NR^x-C(=O)-(CR^xR^y)_r$ -, $-NH-C(=O)-C(R^xR^y)$ -, $-(CR^xR^y)_r-C(=O)-NR^x$ -, $-(CR^xR^y)-C(=O)-NH$ -, $-C(=O)NR^x-(CR^xR^y)_r$ -, $-C(=O)NH-C(R^xR^y)$ -, $-(CR^xR^y)_r-NR^x-C(=O)-$ -, $-(CR^xR^y)-NH-C(=O)-$ -, $-NR^x$ -, $-NR^xC(=O)-$ -, $-NR^xC(=S)-$ -, $-NR^xS(=O)_q$ -, $-C(=O)NR^x$ -, $-C(=S)NR^x$ -, $-S(=O)_qNR^x$ -, $-NR^xC(=O)NR^x$ -, $NR^xC(=S)NR^x$ -, $-C(=O)-$ -, $-C(=S)-$ -, $-C(=O)ONR^x$ -, $=N-N(R^x)-$ -, $-N(R^x)-N=$ или $-NR^xC(=O)O$ -;

R^1 и R^2 независимо выбраны из водорода, гидрокси, галогена, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенилалкила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного гетероциклилалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного гетероарилалкила, $-C(=O)OR^z$ -, $-C(=O)R^z$ -, $-C(=S)R^z$ -, $-C(=O)NR^zR^z$ -, $-C(=O)ONR^zR^z$ -, $-NR^zR^z$ -, $-NR^zC(=O)NR^zR^z$ -, $-NR^zS(=O)R^z$ -, $-NR^zS(=O)_2R^z$ -, $=N-N(R^zR^z)$ -, $-NR^zC(=O)OR^z$ -, $-NR^zC(=O)R^z$ -, $-NR^xC(=S)R^y$ -, $-NR^zC(=S)NR^zR^z$ -, $-SONR^zR^z$ -, $-SO_2NR^zR^z$ -, $-OR^z$ -, $-OR^zC(=O)NR^zR^z$ -, $-OR^zC(=O)OR^z$ -, $-OC(=O)R^z$ -, $-OC(=O)NR^zR^z$ -, $-R^zNR^zC(=O)R^z$ -, $-R^zOR^z$ -,

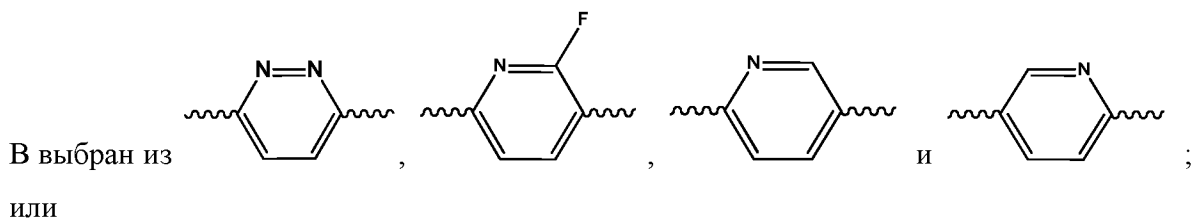
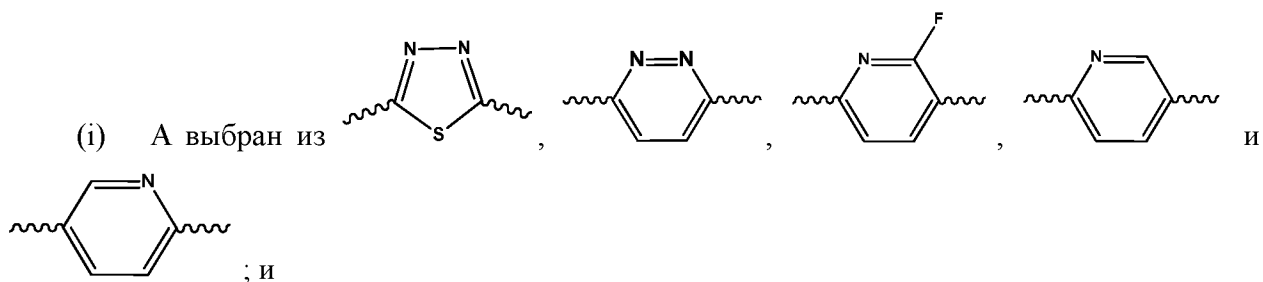
$R^ZC(=O)OR^Z$, $-R^ZC(=O)NR^ZR^Z$, $-R^ZC(=O)R^Z$, $-R^ZOC(=O)R^Z$, $-SR^Z$, $-SOR^Z$, $-SO_2R^Z$, $-CR^XR^YC(=O)R^Z$ или $-CR^XR^YC(=S)R^Z$;

в каждом случае R^X , R^Y и R^Z независимо выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного гетероарилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного гетероциклического кольца, замещенного гетероциклилалкильного кольца или замещенного или незамещенного амина, или любые два из R^X и R^Y , если они присоединены к одному атому, могут быть объединены с образованием (i) замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-14-членного кольца, которое может необязательно содержать один или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или различными и которые выбраны из O, NR^Z и S, или (ii) оксо- ($=O$), тио- ($=S$) или иминогруппы ($=NR^Z$), где R^Z представляет собой R^X ;

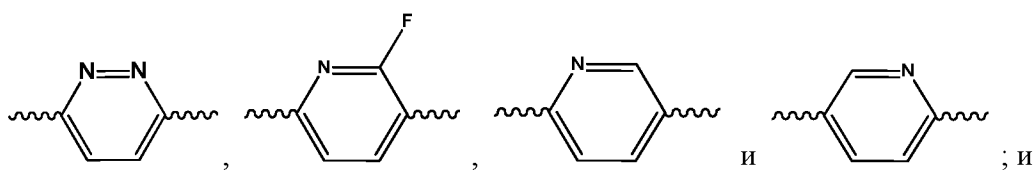
q равен 0, 1 или 2, и

r равен 0, 1 или 2.

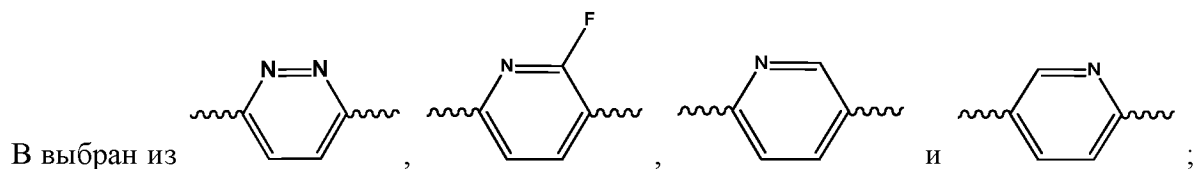
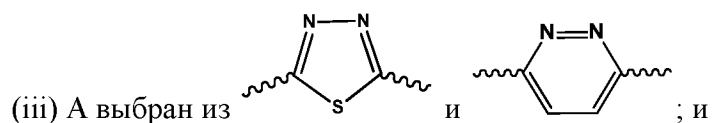
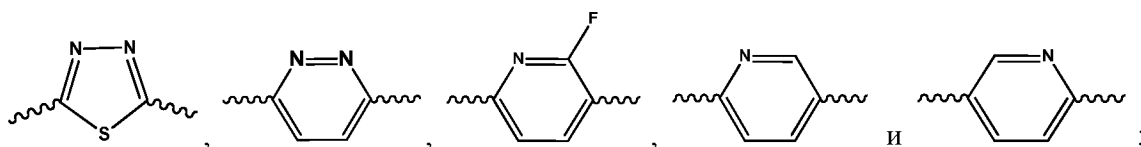
16. Соединение по п.15, отличающееся тем, что



(ii) А выбран из

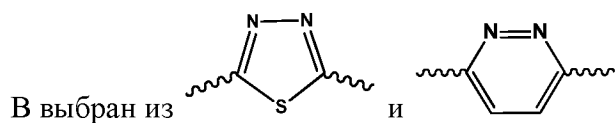
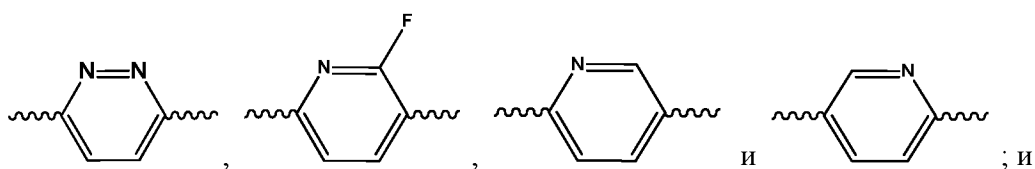


В выбран из



или

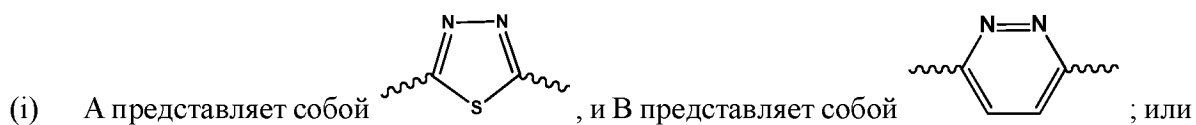
(iv) А выбран из

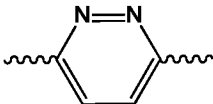
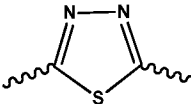


где каждый из А и В необязательно замещен одним или более R^3 , причем

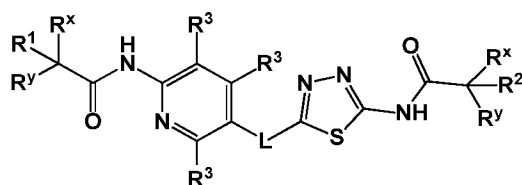
в каждом случае R^3 независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил, amino, нитро или замещенный или незамещенный C_{1-3} алкокси.

17. Соединение по любому из п.п. 15-16, отличающееся тем, что

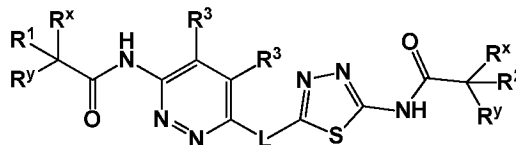


- (ii) А представляет собой , и В представляет собой  и
- (iii) каждый Р и Q независимо представляет собой -NH-C(=O)-(CH₂)-, -(CH₂)-C(=O)-NH-, -NH-C(=O)- или -NH-;
- (iv) Р представляет собой -(CH₂)-C(=O)-NH-, и Q представляет собой -NH-C(=O)-CH₂-, -NH-C(=O)- или -NH-;
- (v) Р представляет собой -(CH₂)-C(=O)-NH-, -NH-C(=O)- или -NH-, и Q представляет собой -NH-C(=O)-CH₂-; или
- (vi) Р представляет собой -(CH₂)-C(=O)-NH-, и Q представляет собой -NH-C(=O)-CH₂-.

18. Соединение, имеющее формулу (IIIА) или (IIIВ):



(IIIА)



(IIIВ)

или его таутомер, пролекарство, N-оксид, стереоизомер, фармацевтически приемлемый сложный эфир или фармацевтически приемлемая соль, где

L представляет собой -L₁-L₂-L₃-;

L₁ отсутствует или независимо выбран из замещенного или незамещенного C₁₋₆ алкила, замещенного или незамещенного C₂₋₆ алкенила, замещенного или незамещенного C₂₋₆ алкинила, O, S, -S(=O)_q-, -C(=O)- и -NR^x-;

L₂ представляет собой замещенный или незамещенный C₄₋₁₀ циклоалкил;

L₃ отсутствует или независимо выбран из замещенного или незамещенного C₁₋₆ алкила, замещенного или незамещенного C₂₋₆ алкенила, замещенного или незамещенного C₂₋₆ алкинила, O, S, -S(=O)_q-, -C(=O)- и -NR^x-;

R¹ и R² независимо выбраны из водорода, гидроксигруппы, галогена, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного

или незамещенного циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенилалкила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного гетероциклилалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного гетероарилалкила, $-C(=O)OR^Z$, $-C(=O)R^Z$, $-C(=S)R^Z$, $-C(=O)NR^ZR^Z$, $-C(=O)ONR^ZR^Z$, $-NR^ZR^Z$, $-NR^ZC(=O)NR^ZR^Z$, $-NR^ZS(=O)R^Z$, $-NR^ZS(=O)_2R^Z$, $=N-NR^ZR^Z$, $-NR^ZC(=O)OR^Z$, $-NR^ZC(=O)R^Z$, $-NR^XC(=S)R^Y$, $-NR^ZC(=S)NR^ZR^Z$, $-SONR^ZR^Z$, $-SO_2NR^ZR^Z$, $-OR^Z$, $-OR^ZC(=O)NR^ZR^Z$, $-OR^ZC(=O)OR^Z$, $-OC(=O)R^Z$, $-OC(=O)NR^ZR^Z$, $-R^ZNR^ZC(=O)R^Z$, $-R^ZOR^Z$, $-R^ZC(=O)OR^Z$, $-R^ZC(=O)NR^ZR^Z$, $-R^ZC(=O)R^Z$, $-R^ZOC(=O)R^Z$, $-SR^Z$, $-SOR^Z$, $-SO_2R^Z$, $-CR^XR^YC(=O)R^Z$ или $-CR^XR^YC(=S)R^Z$;

в каждом случае R^X , R^Y и R^Z независимо выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного гетероарилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного гетероциклического кольца, замещенного гетероциклилалкильного кольца или замещенного или незамещенного амина, или любые два из R^X и R^Y , если они присоединены к общему атому, могут быть объединены с образованием (i) замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-14-членного кольца, которое может необязательно содержать один или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или различными и которые выбраны из O, NR^Z и S, или (ii) оксо- ($=O$), тио- ($=S$) или иминогруппы ($=NR^Z$), где R^Z представляет собой R^X ;

в каждом случае R^3 независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил, amino, нитро или замещенный или незамещенный C_{1-3} алкокси; и

q равен 0, 1 или 2.

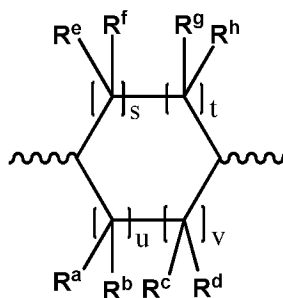
19. Соединение по любому из п.п. 11-18, отличающееся тем, что

- (i) L_1 и L_3 отсутствуют;
- (ii) L_1 и L_3 представляют собой $-CH_2-$;

(iii) L_1 отсутствует, и L_3 представляет собой $-\text{CH}_2-$; или

(iv) L_1 представляет собой $-\text{CH}_2-$, и L_3 отсутствует.

20. Соединение по любому из п.п. 15-18, отличающееся тем, что L_2 представляет собой



где

в каждом случае R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g и R^h независимо выбраны из водорода, нитро, гидроксигруппы, циано, галогена, замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила, замещенного или незамещенного C_{2-6} алкенила, замещенного или незамещенного C_{2-6} алкинила, замещенного или незамещенного C_{3-6} циклоалкила, замещенного или незамещенного C_{3-6} циклоалкилалкила и замещенного или незамещенного C_{3-6} циклоалкенила; или любые два из R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g и R^h могут быть объединены с образованием (i) замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-14-членного кольца, которое может необязательно содержать один или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или различными и которые выбраны из O, NR' (где R' представляет собой H или алкил) или S, или (ii) оксо- ($=\text{O}$), тио- ($=\text{S}$) или иминогруппы ($=\text{NR}'$);

каждый из s , t , u и v независимо равен 0, 1 или 2 при условии, что сумма s , t , u и v не равна 0 или 1.

21. Соединение по любому из п.п. 15-20, отличающееся тем, что

(i) в каждом случае R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g и R^h представляют собой водород, и каждый из s , t , u и v равен 1;

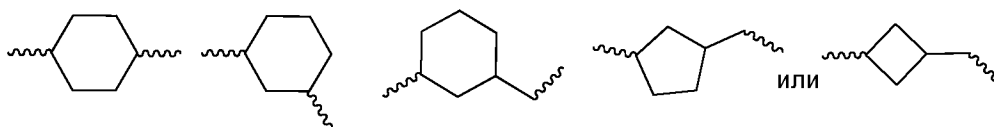
(ii) в каждом случае R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g и R^h представляют собой водород, s равен 0, и каждый из t , u и v равен 1;

(iii) в каждом случае R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g и R^h представляют собой водород, s равен 0, каждый из t и v равен 1, и u равен 2; или

(iv) в каждом случае R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g и R^h представляют собой водород, s равен 0, t равен 1, и сумма u и v равна 1, 2 или 3.

22. Соединение по любому из п.п. 15-21, отличающееся тем, что

L (L_1 - L_2 - L_3) выбран из



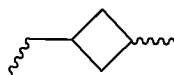
в каждом случае R^3 независимо выбран из водорода, галогена и замещенного или незамещенного C_{1-3} алкила

каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из галогена, замещенного или незамещенного алкила, $-NR^zR^z$, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного гетероциклилалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного гетероарилалкила

каждый из R^x и R^y представляет собой водород.

23. Соединение по любому из п.п. 11-21, отличающееся тем, что

L (L_1 - L_2 - L_3) представляет собой



в каждом случае R^3 независимо выбран из водорода, фтора и метила и

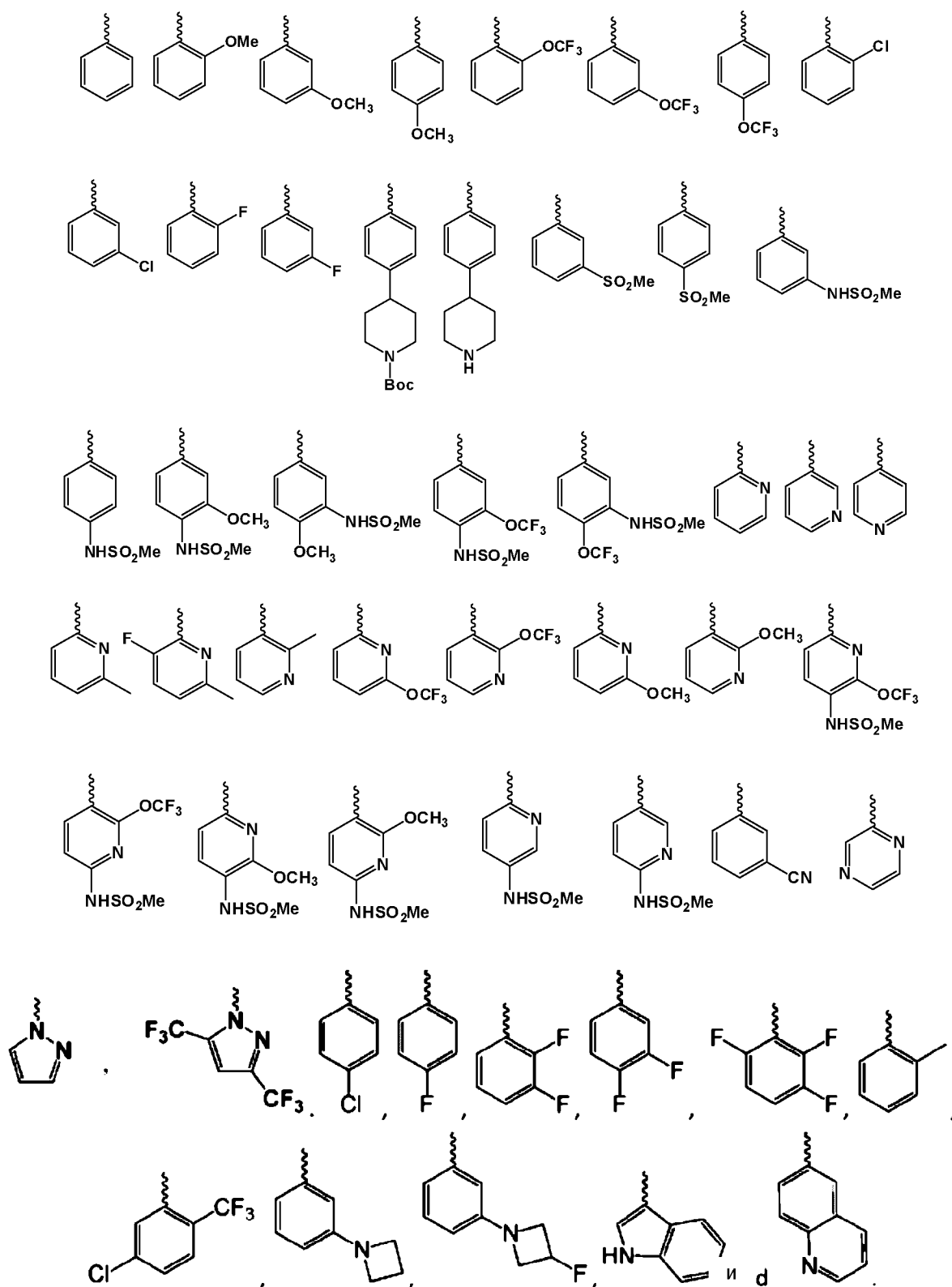
i. R^1 представляет собой замещенный или незамещенный арил, и R^2 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил;

ii. R^1 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил, и R^2 представляет собой замещенный или незамещенный арил;

iii. R^1 и R^2 оба независимо представляют собой замещенный или незамещенный арил; или

iv. R^1 и R^2 оба независимо представляют собой замещенный или незамещенный гетероарил.

24. Соединение по любому из п.п. 11-23, отличающееся тем, что каждый из R¹ и R² независимо выбран из



25. Соединение, выбранное из

N,N'-(5,5'-(циклогексан-1,4-диил)бис(1,3,4-тиадиазол-5,2-диил))бис(2-фенилацетамида);

N,N'-(5,5'-(циклогексан-1,4-диил)бис(1,3,4-тиадиазол-5,2-диил))бис(2-(пиридин-3-ил)ацетамида);

N,N'-(5,5'-(циклогексан-1,4-диил-бис(метилен))бис(1,3,4-тиадиазол-5,2-диил))бис(2-(пиридин-3-ил)ацетамида);

N,N'-(5,5'-(циклогексан-1,4-диил-бис(метилен))бис(1,3,4-тиадиазол-5,2-диил))бис(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамида);

2-(пиридин-2-ил)-*N*-(5-(((4-((5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)циклогексил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;

N,N'-(5,5'-(циклогексан-1,4-диил-бис(метилен))бис(1,3,4-тиадиазол-5,2-диил))бис(2-(пиридин-2-ил)ацетамида);

и их фармацевтически приемлемых солей.

26. Соединение, выбранное из

2-(пиридин-2-ил)-*N*-(5-(3-((6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридин-3-ил)метил)циклобутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;

2-(пиридин-3-ил)-*N*-(5-(3-((6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридин-3-ил)метил)циклобутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;

2-(пиридин-3-ил)-*N*-(5-(((3-(5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклобутил)метил)пиридин-2-ил)ацетамида;

2-(пиридин-2-ил)-*N*-(5-(3-((6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридазин-3-ил)метил)циклобутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;

и их фармацевтически приемлемых солей.

27. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-26 и фармацевтически приемлемый носитель.

28. Фармацевтическая композиция по п.27, дополнительно содержащая один или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из противораковых агентов,

противовоспалительных агентов, иммунодепрессантов, стероидов, нестероидных противовоспалительных агентов, антигистаминных средств, обезболивающих и их смесей.

29. Применение соединения по любому из п.п. 1-26 для получения лекарственного средства для лечения заболевания, нарушения или состояния, при котором может быть благоприятным ингибирование каталитической активности глутаминазы.

30. Применение соединения по любому из п.п. 1-26 для лечения заболевания или нарушения, связанного с глутамином, включающий стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом.

31. Применение по п.30, дополнительно включающее стадию одновременного или последовательного введения субъекту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного противоракового агента, противовоспалительного агента, иммунодепрессанта, стероида, нестероидного противовоспалительного агента, антигистаминного средства, обезболивающего или их смеси.

32. Применение по п. 30 или 31, отличающийся тем, что заболевание, нарушение или состояние, связанное с глутамином, представляет собой заболевание, связанное с иммунной системой, заболевание или нарушение, включающее воспаление, рак или другое пролиферативное заболевание, заболевание или нарушение печени или заболевание или нарушение почек.

33. Применение по п. 30 или 31, отличающийся тем, что заболевание, нарушение или состояние, связанное с глутамином, выбрано из гемопоэтических опухолей лимфоидной природы, лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, В-клеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, волосатоклеточной лимфомы и лимфомы Беркитта; гемопоэтических опухолей миелоидной природы, острого миелогенного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, миелодиспластического синдрома, промиелоцитарного лейкоза, карциномы мочевого пузыря, карциномы груди, карциномы толстой кишки, карциномы почки, карциномы печени, карциномы легкого, мелкоклеточного рака легкого, рака пищевода, рака желчного пузыря, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака желудка, рака шейки матки, рака щитовидной железы, рака простаты, рака кожи, плоскоклеточной карциномы, опухолей мезенхимальной природы, фибросаркомы, рабдомиосаркомы, опухолей центральной и периферической нервной системы, астроцитомы, нейробластомы, глиомы, шванномы,

меланомы, семиномы, тератокарциномы, остеосаркомы, пигментной ксенодермы, кератоакантомы, фолликулярного рака щитовидной железы и саркомы Капоши, воспаления, гломерулонефрита, увеита, заболеваний или нарушений печени, заболеваний или нарушений почек, хронической обструктивной болезни легких, ревматоидного артрита, воспалительной болезни кишечника, васкулита, дерматита, остеоартрита, воспалительной болезни мышц, аллергического ринита, вагинита, интерстициального цистита, склеродермы, остеопороза, экземы, алло- или ксенотрансплантации, отторжения трансплантата, болезни «трансплантат-против-хозяина», красной волчанки, фиброза легких, дерматомиозита, тиреоидита, тяжелой миастении, аутоиммунной гемолитической анемии, кистозного фиброза, хронического рецидивирующего гепатита, первичного цирроза печени, аллергического конъюнктивита, гепатита, атопического дерматита, астмы, синдрома Шегрена, отторжения трансплантата органа, рассеянного склероза, синдрома Гийена-Барре, аутоиммунного увеита, аутоиммунной гемолитической анемии, злокачественной анемии, аутоиммунной тромбоцитопении, височного артериита, антифосфолипидного синдрома, васкулитов, таких как гранулематоз Вегенера, болезнь Бехчета, псориаза, герпетического гепатита, вульгарной пузырчатки, витилиго, болезни Крона, колита, язвенного колита, первичного цирроза печени, аутоиммунного гепатита, сахарного диабета 1 типа или иммунного сахарного диабета, болезни Грейвса, тиреоидита Хашимото, аутоиммунного оофорита и орхита, аутоиммунного нарушения надпочечников, системной красной волчанки, полимиозита, дерматомиозита, анкилозирующего спондилита, отторжения трансплантата, отторжения трансплантата кожи, артрита, заболеваний кости, связанных с повышенной резорбцией кости, илеита, синдрома Барретта, респираторного дистресс-синдрома взрослых, хронической обструктивной болезни дыхательных путей, дистрофии роговицы, трахомы, онхоцеркоза, симпатического офтальмита, эндофтальмита, гингивита, периодонтита, туберкулеза, проказы, уремических осложнений, нефроза, склеродерматита, псориаза, хронических демиелинизирующих заболеваний нервной системы, нейродегенерации, связанной со СПИД, болезни Альцгеймера, инфекционного менингита, энцефаломиелита, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, амиотрофического бокового склероза, вирусного или аутоиммунного энцефалита, аутоиммунных нарушений, иммунокомплексного васкулита, системной волчанки и эритематоза; системной красной волчанки (СКВ), кардиомиопатии, ишемической болезни сердца, гиперхолестеринемии, атеросклероза, предэкламсии, хронической печеночной недостаточности, травмы головного и спинного мозга и рака.

ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ
ПОИСКЕ(статья 15(3) ЕАПК и правило 42
Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

201991183

Дата подачи: 05 января 2015 (05.01.2015) Дата испрашиваемого приоритета: 06 января 2014 (06.01.2014)

Название изобретения: НОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ ГЛУТАМИНАЗЫ

Заявитель: РИЗЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ СА

☐ Некоторые пункты формулы не подлежат поиску (см. раздел I дополнительного листа)☐ Единство изобретения не соблюдено (см. раздел II дополнительного листа)

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

МПК: *см. приложение*СПК: *см. приложение*

Согласно Международной патентной классификации (МПК) или национальной классификации и МПК

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Минимум просмотренной документации (система классификации и индексы МПК)

C07D 213/75, 239/42, 241/20, 285/135, 417/06, 417/08, A61K 31/433, A61P 35/00, 37/00,

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в область поиска:

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	Krupa Shukla et al. "Design, synthesis, and pharmacological evaluation of bis-2-(5-phenylacetamido-1,2,4-thiadiazol-2-yl)ethyl sulfide (BPTES) analogs as glutaminase inhibitors", Journal of Medicinal Chemistry, 2012, Vol. 55, No. 23, P. 1, 2, 11, табл. 1, соединение 27, с. 11, строки 18-21	1-33
Y	WO 2013/078123 A1, (CALITHERA BIOSCIENCES INC) 30.05.2013, табл. 3, с. 1, строки 19-23, с. 2, строки 1-29, с. 3, строки 1-16, 21-23, с. 15, строки 33-35, с. 16, строки 1, 4-12, с. 18, строки 7-8, 17-33, с. 19, строки 1-33, с. 20, строки 1-21, с. 21, строки 22-28, с. 43, строки 30-32	1-33
A	WO 2008/083238 A3, (METABOLEX INC и др.) 10.07.2008	1-33
A	WO 2008/083238 A3, (METABOLEX INC и др.) 10.07.2008	1-33

☐ последующие документы указаны в продолжении графы В☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении

* Особые категории ссылочных документов:

"А" документ, определяющий общий уровень техники

"Е" более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

"О" документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"Р" документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета

"D" документ, приведенный в евразийской заявке

"Т" более поздний документ, опубликованный после даты

приоритета и приведенный для понимания изобретения

"Х" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

"У" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

"&" документ, являющийся патентом-аналогом

"L" документ, приведенный в других целях

Дата действительного завершения патентного поиска: 31 октября 2019 (31.10.2019)

Наименование и адрес Международного поискового органа:

Уполномоченное лицо :

Федеральный институт

промышленной собственности

РФ, 125993, Москва, Г-59, ГСП-3, Бережковская наб., д. 30-1. Факс: (499) 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА

А.Р. Комарова

Телефон № (499) 240-25-91

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

ЕАПВ/ОП-2

Номер евразийской заявки:

201991183

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

МПК:	<i>C07D 213/75</i>	<i>(2006.01)</i>	СПК:	<i>C07D 213/75</i>	<i>(2013-01)</i>
	<i>C07D 239/42</i>	<i>(2006.01)</i>		<i>C07D 239/42</i>	<i>(2013-01)</i>
	<i>C07D 241/20</i>	<i>(2006.01)</i>		<i>C07D 241/20</i>	<i>(2013-01)</i>
	<i>C07D 285/135</i>	<i>(2006.01)</i>		<i>C07D 285/135</i>	<i>(2013-01)</i>
	<i>C07D 417/06</i>	<i>(2006.01)</i>		<i>C07D 417/06</i>	<i>(2013-01)</i>
	<i>C07D 417/08</i>	<i>(2006.01)</i>		<i>C07D 417/08</i>	<i>(2013-01)</i>
	<i>A61K 31/433</i>	<i>(2006.01)</i>		<i>A61K 31/433</i>	<i>(2013-01)</i>
	<i>A61P 35/00</i>	<i>(2006.01)</i>		<i>A61P 35/00</i>	<i>(2018-01)</i>
	<i>A61P 37/00</i>	<i>(2006.01)</i>		<i>A61P 37/00</i>	<i>(2018-01)</i>

Дополнительный лист