

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202191541 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.01.21

(51) Int. Cl. *A61K 31/437* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07F 9/28 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.12.14

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИМИ ГРУППАМИ СОЕДИНЕНИЯ В
КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ c-MET И ИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/779,960

(32) 2018.12.14

(33) US

(86) PCT/US2019/066414

(87) WO 2020/124060 2020.06.18

(71) Заявитель:
БЕТА ФАРМА, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Чжан Дон, Пэнг Джиронг, Греко
Майкл Николас, Костанцо Майкл
Джон, Грин Майкл Алан (US)

(74) Представитель:

Гизатуллина Е.М., Угрюмов В.М.,
Христофоров А.А., Строкова О.В.,
Гизатуллин Ш.Ф., Костюшенкова
М.Ю., Пармонова К.В. (RU)

(57) Изобретение относится к производным [1.2.4]триазоло[4,3-b][1.2.4]триазины, [1.2.4]триазоло[4,3-b]пиридазина и [1.2.3]триазоло[4,5-b]пиридазина и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам в виде ингибиторов тирозинкиназы c-MET, которые применимы как новые противораковые и/или противовоспалительные средства.

202191541

A1

A1

202191541

ЗАМЕЩЕННЫЕ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИМИ ГРУППАМИ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ C-MET И ИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРИМЕНЕНИЯ

ОПИСАНИЕ

Ссылка на родственные заявки

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с 35 U.S.C. § 119(e) согласно предварительной заявке на выдачу патента США № 62/779960, поданной 14 декабря 2018 г., полное раскрытие которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к области соединений, композиций и способов лечения или профилактики заболевания, нарушения или медицинского состояния, опосредованных через определенные киназы, особенно рецепторную тирозинкиназу c-MET. Заболевания включают в себя различные формы рака.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

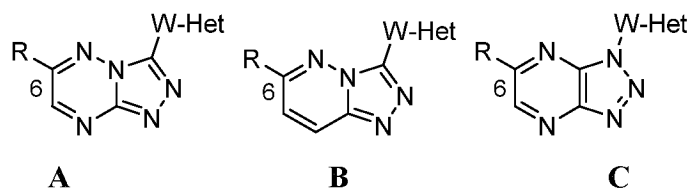
c-MET (мезенхимально-эпителиальный фактор транскрипции) представляет собой уникальную рецепторную тирозинкиназу, существующую в виде протоонкогена, трансмембранного гетеродимера молекулярной массой 190 кДа, кодирующего рецептор для своего эндогенного лиганда, фактор роста гепатоцитов (HGF). Связывание между HGF и c-MET приводит к активации различных клеточных процессов, таких как клеточная пролиферация, выживаемость, морфогенез, подвижность, инвазия, апоптоз и ангиогенез. Нарушенная регуляция передачи сигналов c-MET/HGF вовлечена в широкий диапазон злокачественных новообразований, таких как рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак желудка, печеночноклеточный рак, меланома, рак поджелудочной железы, рак пищевода, формы рака толстой и прямой кишки, формы рака яичников, глиобластомы и различные формы рака крови. Следовательно, нацеливание на сигнальные пути c-MET представляет собой многообещающую мишень для лечения различных форм рака, и остается

необходимость разработки новых ингибиторов с-MET в качестве новых противораковых и/или противовоспалительных средств. Амплификация с-MET связана с развитием приобретенной устойчивости к средствам, нацеленным на различные эпидермальные факторы роста. Соединения согласно настоящему изобретению являются ингибиторами киназы с-MET и, таким образом, представляют собой потенциальные терапевтические средства для лечения различных форм рака.

Недавно было описано несколько типов бензо-слитых производных триазола в качестве ингибиторов с-MET (например, WO 2011/079804, WO 2007/075567 и WO 2010/019899). Сохраняется насущная потребность в разработке новых ингибиторов с-MET в качестве новых противораковых и/или противовоспалительных средств.

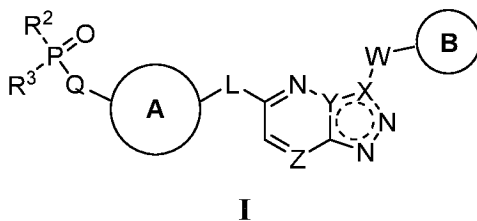
Краткое описание настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к фосфорсодержащим производным [1.2.4]триазоло[4,3-*b*][1.2.4]триазины, [1.2.4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина и [1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиридазина или т. п., в которых 6-арильный или 6-гетероарильный фрагмент R содержит фосфорный заместитель и W-Het представляет собой связанный конденсированный бициклический гетероцикл, как изображено в структурах A, B и C.



Такие соединения являются эффективными в качестве ингибиторов с-MET и применимы при лечении или предупреждении заболеваний, нарушений или медицинских состояний, опосредованных определенными сигнальными путями с-MET, таких как различные виды рака.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы I:



или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству, как

определено в настоящем описании ниже.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство и фармацевтически приемлемый носитель.

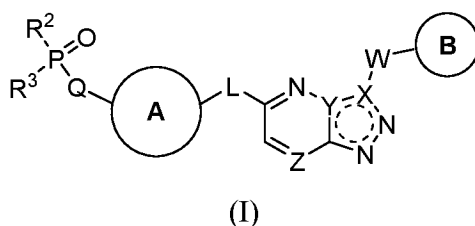
Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с активностью тирозинкиназы c-MET у субъекта, предусматривающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства, или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с активностью тирозинкиназы c-MET.

Заболевание или нарушение иногда предпочтительно выбрано из группы, состоящей из рака желудка, рака легкого (например, немелкоклеточного рака легкого), рака толстой кишки, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака пищевода, форм рака толстой и прямой кишки, форм рака яичников, глиобластом, печеночноклеточного рака, меланомы и других солидных опухолей.

Подробное описание определенных вариантов осуществления

В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству, где:

A отсутствует (т. е., представляет собой прямую связь), представляет собой арилен или гетероарилен, каждый необязательно замещен одним-четырьмя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ галогеналкокси, гидроксид, C₁-C₆ ацила, циано, нитро и NR^cR^d;

L отсутствует (т. е., представляет собой прямую связь), представляет собой O, S, NR^1 , $\text{C}(\text{O})$ или $\text{C}(\text{R}^L)_2$, где R^L в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген или $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил;

Q отсутствует (т. е., представляет собой прямую связь) или представляет собой $\text{C}(\text{R}^Q)_2$, где R^Q в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_4$ галогеналкил, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси или $\text{C}_1\text{-C}_4$ галогеналкокси;

X и Y каждый представляет собой C или N;

Z представляет собой CR^Z или N, где R^Z представляет собой водород, галоген, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_4$ галогеналкил, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси или $\text{C}_1\text{-C}_4$ галогеналкокси;

если X представляет собой C и Y представляет собой N, тогда W представляет собой O, NR^1 , S или CR^5R^6 ;

если X представляет собой N, тогда W представляет собой CR^5R^6 ,

R^1 представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил;

R^2 и R^3 каждый независимо представляет собой алкил, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероцикл, $-\text{OR}^4$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$ или $-\text{OCH}_2(\text{C}=\text{O})\text{OR}^9$, причем указанный алкил, арил, циклоалкил, гетероарил или гетероцикл каждый необязательно замещен одним-пятью заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, 5-10-членного гетероарила, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, 3-10-членного гетероцикла, галогена, циано, нитро, $-\text{OR}^9$, $-\text{SR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$; или альтернативно R^2 и R^3 вместе с атомом фосфора, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное кольцо, необязательно замещенное одним-пятью заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, 5-10-членного гетероарила, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, 3-10-членного гетероцикла, галогена, циано, нитро, $-\text{OR}^9$, $-\text{SR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ и оксо;

R^4 в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероцикл или арилалкил, каждый, за исключением водорода, необязательно замещенный;

R^5 и R^6 каждый независимо выбран из H, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси; или R^5 и R^6 вместе образуют оксо ($=\text{O}$) или с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное кольцо, необязательно замещенное одним-пятью заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси;

R^7 и R^8 независимо выбраны из водорода, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, 5-10-членного гетероарила и 5-10-членного гетероцикла; или альтернативно R^7 и R^8

вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо, причем указанное 4-6-членное кольцо необязательно может содержать от одного до пяти заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_6 - C_{10} арила и $-OR^9$;

В представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил, каждый необязательно замещен одним или несколькими, иногда предпочтительно от одного до пяти, иногда предпочтительно от одного до трех, заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_2 - C_6 алкенила, C_3 - C_6 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, 3-10-членного гетероциклила, CN, $P(=O)(R^9)_2$, $P(=O)(OR^9)_2$, $-C(O)R^{10}$, $-CO_2R^9$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-NR^aR^b$, $-CONR^aR^b$, $-NR^{12}C(O)R^{10}$, $-NR^{12}SO_2R^{11}$, $-NR^{12}SO_2NR^aR^b$, $-SO_2R^{11}$ и $-SO_2NR^aR^b$;

R^9 в каждом случае независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_6 - C_{10} арил;

R^{10} в каждом случае независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членного гетероарила, каждый, за исключением водорода, необязательно замещенный;

R^{11} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила и 5-10-членного гетероарила, каждый необязательно замещен;

R^{12} в каждом случае независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 циклоалкил;

причем, если не указано конкретно, циклоалкил и гетероциклил необязательно могут быть конденсированы в ароматическое кольцо и необязательно могут быть замещены одним-пятью заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, C_1 - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила, $-NR^aR^b$ и $-C(O)OR^{14}$;

причем, если не указано конкретно, любой указанный арил и гетероарил необязательно могут быть замещены одним-пятью заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, нитро, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_6 - C_{10} арила, $-C(O)OR^{14}$, $-NR^aR^b$ и $-C(O)N^cR^d$;

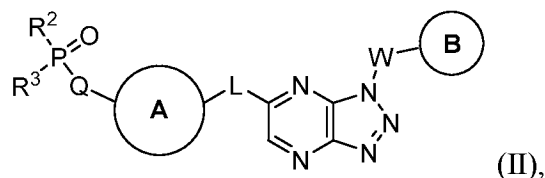
R^{13} в каждом случае независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил;

R^{14} в каждом случае независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

R^a и R^b независимо выбраны из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила и бензила; и

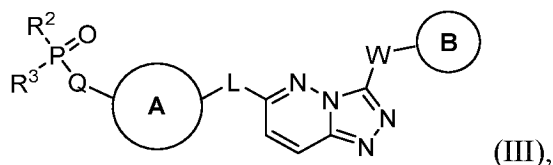
R^c и R^d независимо представляют собой водород или C_1 - C_6 алкил.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где X представляет собой N, Y представляет собой C и Z представляет собой N, характеризующемуся структурной формулой (II):



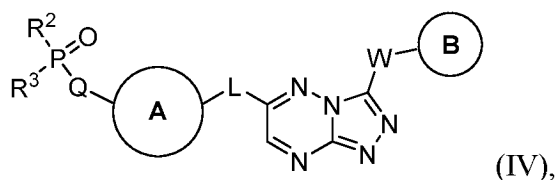
или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где X представляет собой C, Y представляет собой N и Z представляет собой NH, характеризующемуся структурной формулой (III):



или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где X представляет собой C, Y представляет собой N и Z представляет собой N, характеризующемуся структурной формулой (IV):

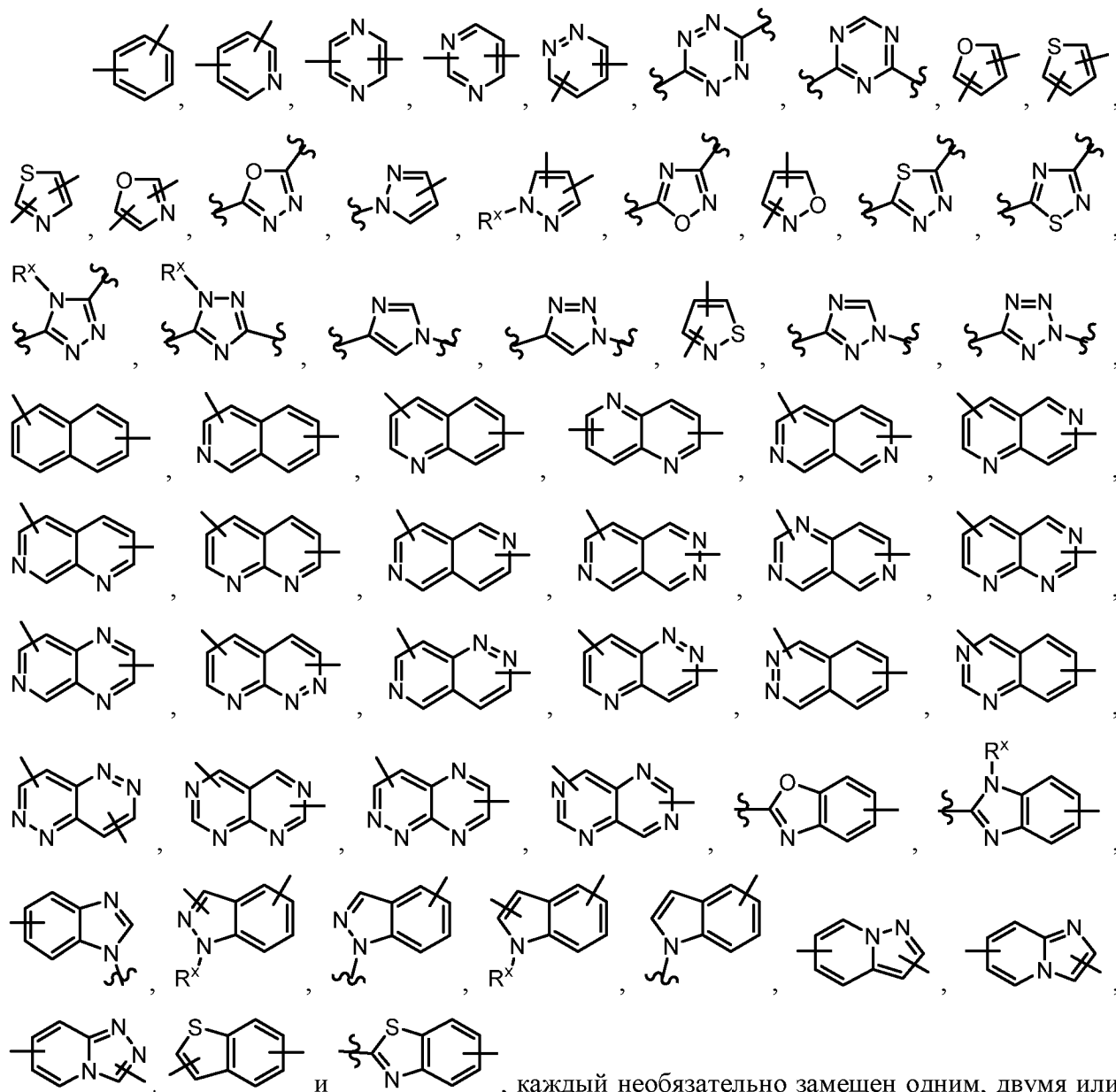


или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению по любой из формул (I), (II), (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству, где A представляет собой арилен или гетероарил, каждый необязательно замещен одним или несколькими, иногда предпочтительно от одного до четырех, иногда более предпочтительно от одного до трех, заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкила и C_1 - C_6 галогеналкокси.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению по любой из формул (I), (II), (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемой

соли, сольвату или пролекарству, причем А выбран из группы, состоящей из:



каждый необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ алкокси, C₁-C₄ галогеналкила и C₁-C₄ галогеналкокси.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению по любой из формул (I), (II), (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству, где L отсутствует или представляет собой NR¹ и Q отсутствует или представляет собой C(R^Q)₂.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению по любой из формул (I), (II), (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемой

соли, сольвату или пролекарству, где L отсутствует и Q представляет собой $C(R^Q)_2$.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению по любой из формул (I), (II), (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству, где L представляет собой NR^1 и Q представляет собой $C(R^Q)_2$.

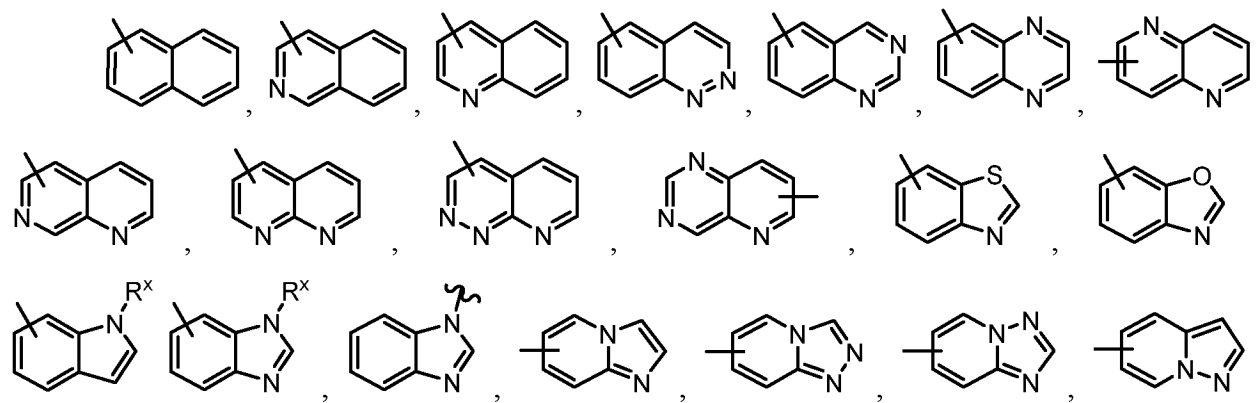
Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению по любой из формул (I), (II), (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству, где L представляет собой NR^1 и Q отсутствует.

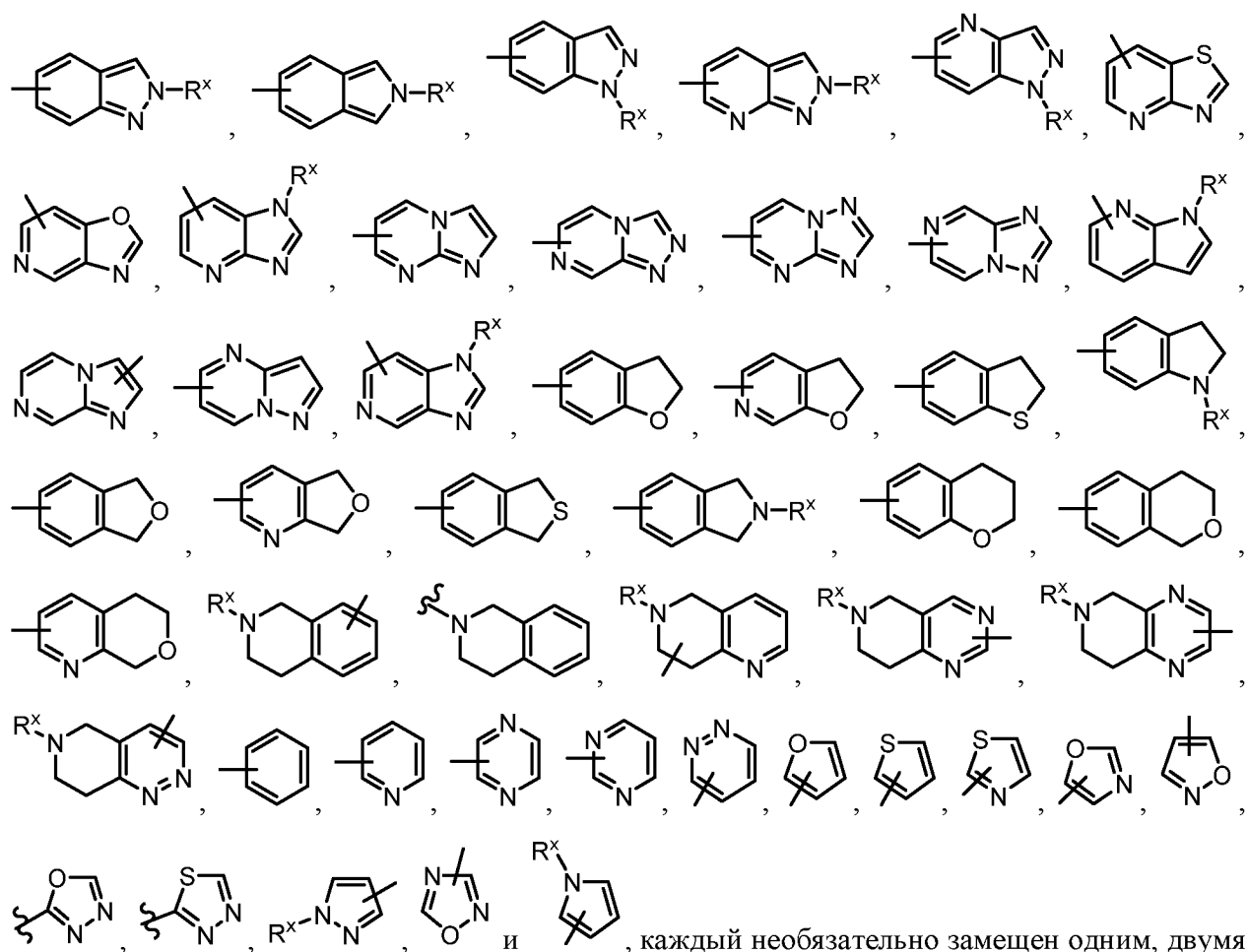
Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению по любой из формул (I), (II), (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству, где L и Q отсутствуют.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению по любой из формул (I), (II), (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству, где A, L и Q все отсутствуют.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению по любой из формул (I), (II), (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству, где В представляет собой гетероарил или гетероцикл, каждый необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-C(O)R^{10}$, $-CO_2R^9$, $-OR^9$, $-NR^aR^b$, $-C(O)NR^aR^b$ и $-SO_2NR^aR^b$, где R^9 представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил, R^{10} представляет собой C_1 - C_4 алкил и R^a и R^b каждый независимо представляет собой водород или C_1 - C_4 алкил.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению по любой из формул (I), (II), (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству, где В выбран из группы, состоящей из:





Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению по любой из формул (I), (II), (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству, где W представляет собой $C(R^5R^6)$, где R^5 и R^6 каждый независимо представляет собой H, галоген или C_1 - C_4 алкил.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению по любой из формул (I), (II), (III) или (IV), где R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, $-OR^4$, $-NR^7R^8$ и $-OCH_2(C=O)OR^9$, где алкил или циклоалкил необязательно замещен от одного до четырех, иногда предпочтительно от одного до трех, иногда более предпочтительно от одного до двух, заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила, C_2 - C_4 алкенила, C_2 - C_4 алкинила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_3 - C_6 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, галогена, циано, нитро, $-OR^9$, $-SR^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)R^{10}$, $-NR^aR^b$ и $-C(O)NR^cR^d$,

и где:

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и бензила;

R^7 и R^8 независимо выбраны из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила и C_6 - C_{10} арила; или альтернативно R^7 и R^8 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо, причем указанное 4-6-членное кольцо необязательно может содержать от одного до трех заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_6 - C_{10} арила и $-OR^9$;

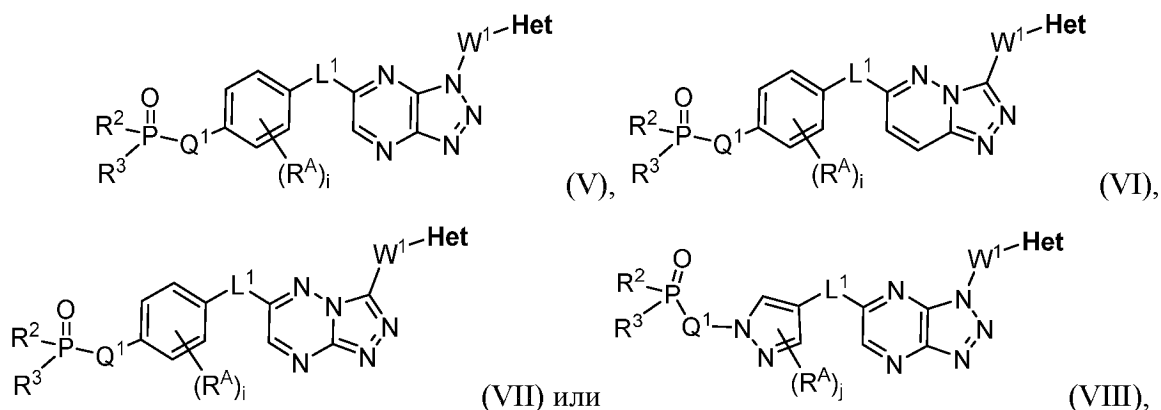
R^9 в каждом случае независимо представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или C_6 - C_{10} арил;

R^{10} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила и 5-10-членного гетероарила;

R^a и R^b каждый независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил; и

R^c и R^d независимо представляют собой водород или C_1 - C_4 алкил.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению по любой из формул (V), (VI), (VII) или (VIII):



или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству, где:

i представляет собой 1, 2, 3 или 4;

j представляет собой 1 или 2; и

R^A в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 галогеналкокси, гидроксид, C_1 - C_6 ацила, циано, нитро и NR^cR^d ;

L^1 представляет собой связь, O, S, NR^1 или $C(R^L)_2$, где R^L в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген или C_1 - C_4 алкил;

Q^1 представляет собой связь или $C(R^Q)_2$, где R^Q в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген или C_1 - C_4 алкил;

R^1 в каждом случае независимо представляет собой H или C_1 - C_4 алкил;

R^2 и R^3 каждый независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, $-NR^7R^8$, OR^4 и $-OCH_2(C=O)OR^9$, где алкил необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_3 - C_6 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, галогена, циано, нитро, $-OR^9$, $-SR^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)R^{10}$, $-NR^aR^b$ и $-C(O)NR^cR^d$;

R^4 в каждом случае независимо представляет собой H, C_1 - C_4 алкил или фенил;

W^1 представляет собой связь или CR^5R^6 , где R^5 и R^6 каждый независимо представляет собой H, галоген или C_1 - C_4 алкил или R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное кольцо, необязательно замещенное;

R^7 и R^8 независимо выбраны из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила и 5-10-членного гетероциклила; или альтернативно R^7 и R^8 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо, причем указанное 4-6-членное кольцо необязательно может содержать от одного до трех заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_6 - C_{10} арила и $-OR^9$;

«Het» представляет собой гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещен одним-четырьмя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_2 - C_6 алкенила, C_3 - C_6 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, 3-10-членного гетероциклила и CN;

R^9 в каждом случае независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^{10} в каждом случае независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^{13} в каждом случае независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил;

R^{14} в каждом случае независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

R^a и R^b независимо выбраны из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила и бензила; и

R^c и R^d независимо представляют собой водород или C_1 - C_6 алкил.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению по любой из формул (V), (VI), (VII) или (VIII) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где L^1 отсутствует или представляет собой NR^1 и Q^1 отсутствует или представляет собой $C(R^Q)_2$.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению по любой из формул (V), (VI), (VII) или (VIII) или его фармацевтически

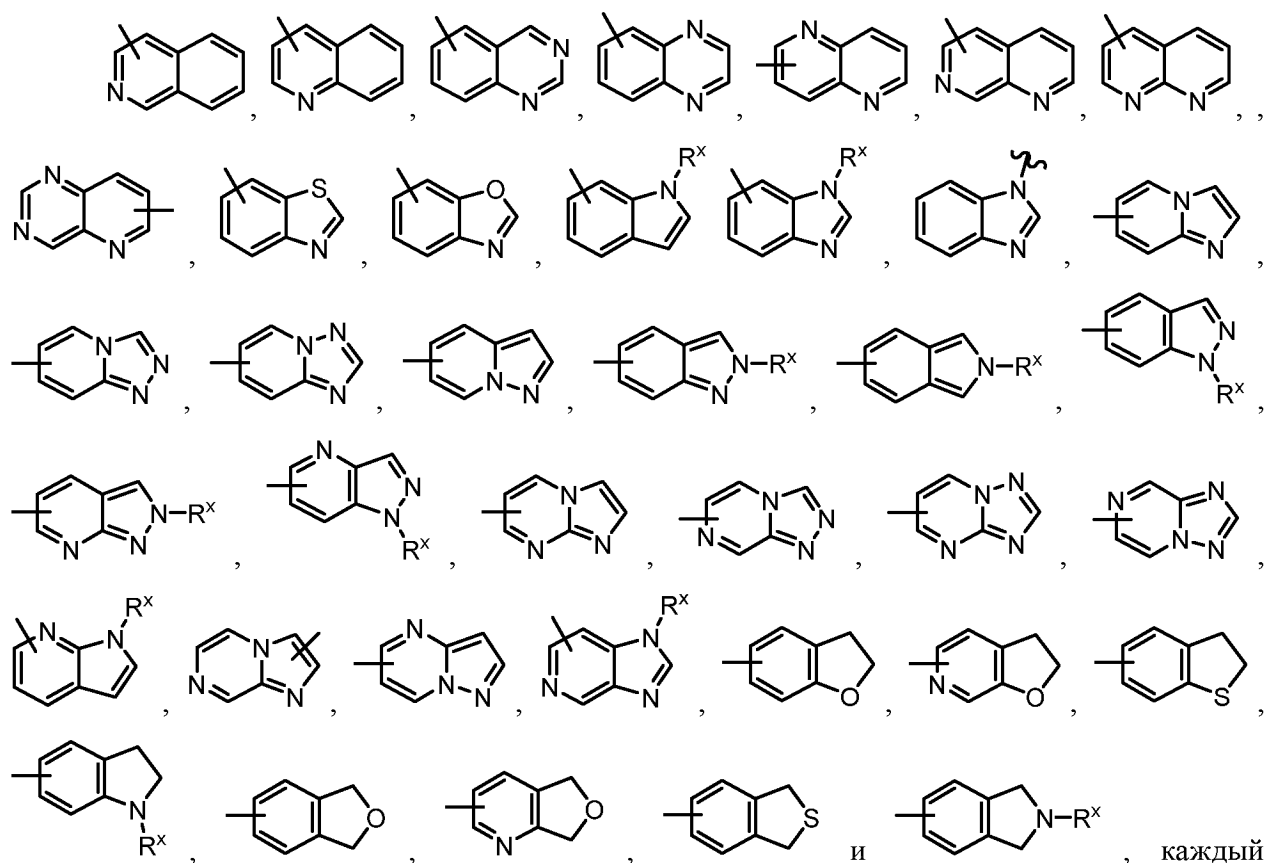
приемлемой соли или сольвату, где L^1 отсутствует и Q^1 представляет собой $C(R^Q)_2$.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению по любой из формул (V), (VI), (VII) или (VIII) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где L^1 представляет собой NR^1 и Q^1 представляет собой $C(R^Q)_2$.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению по любой из формул (V), (VI), (VII) или (VIII) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где L^1 представляет собой NR^1 и Q^1 отсутствует.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению по любой из формул (V), (VI), (VII) или (VIII) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где L^1 и Q^1 оба отсутствуют.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению по любой из формул (V), (VI), (VII) или (VIII) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству, где Het выбран из группы, состоящей из:

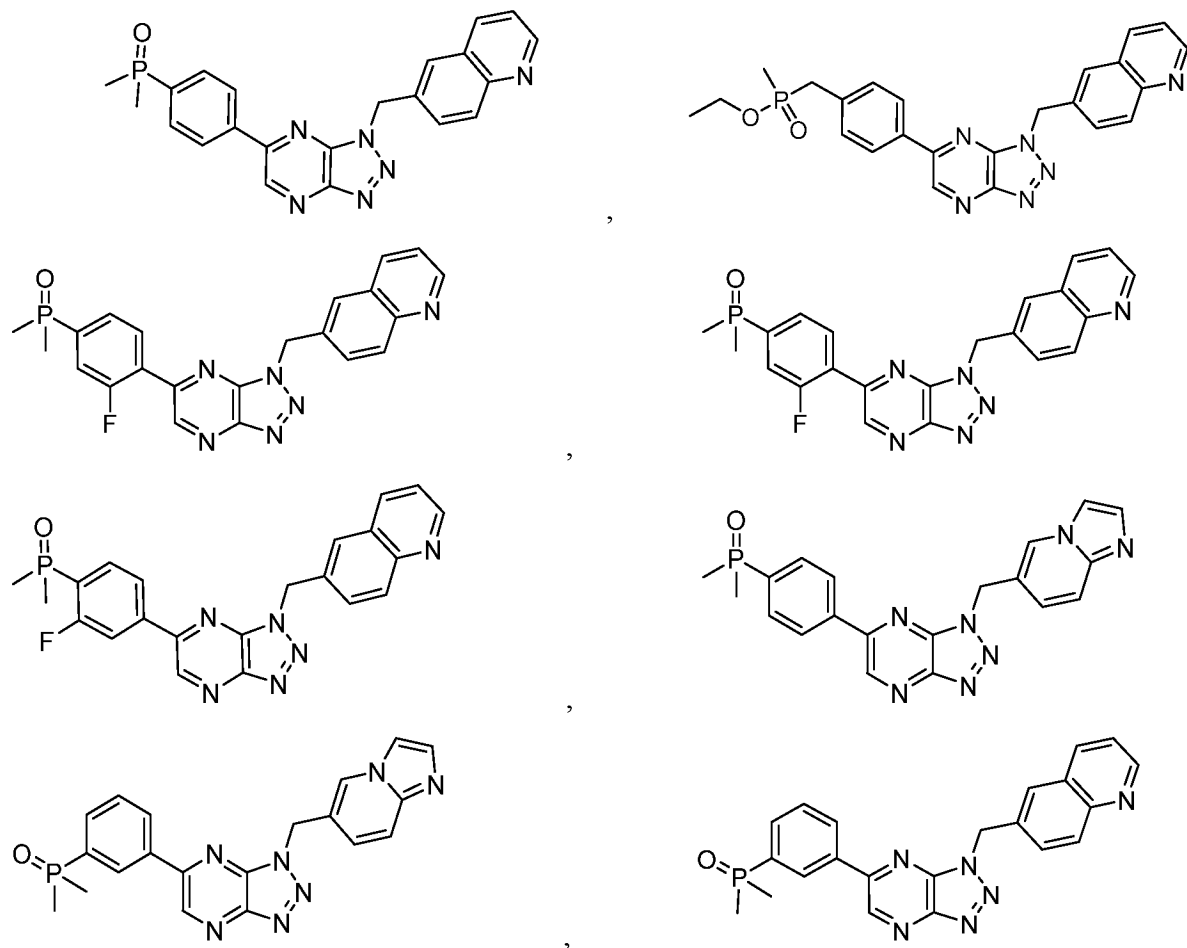


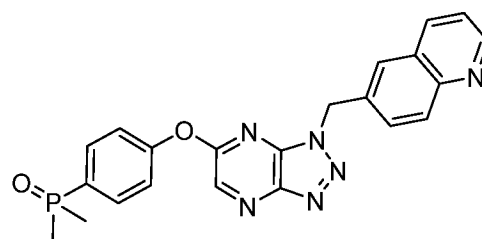
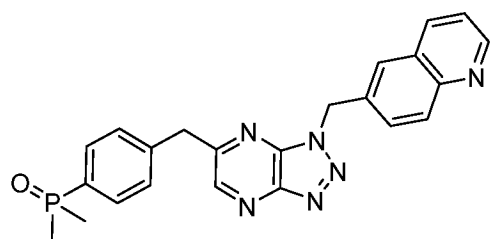
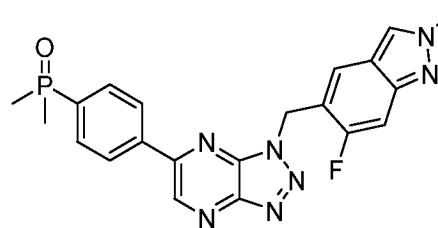
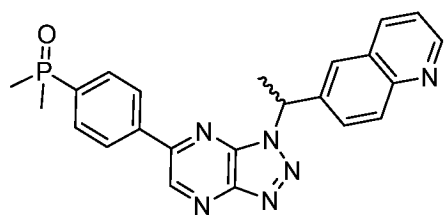
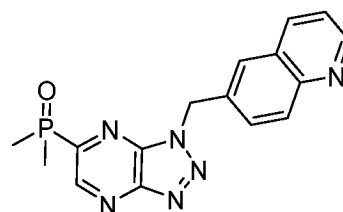
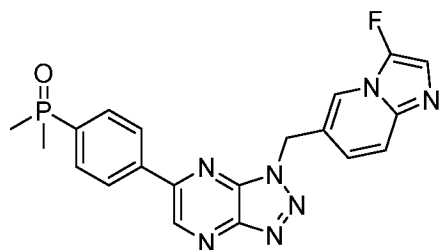
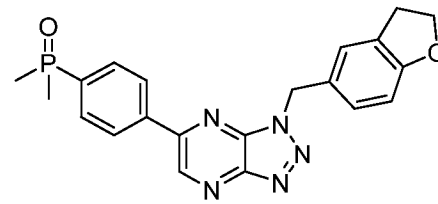
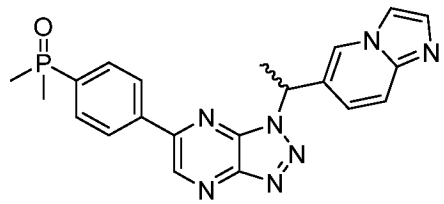
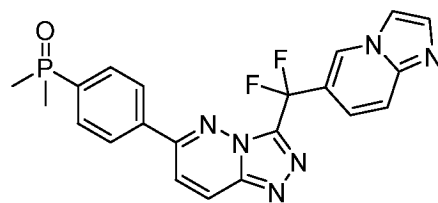
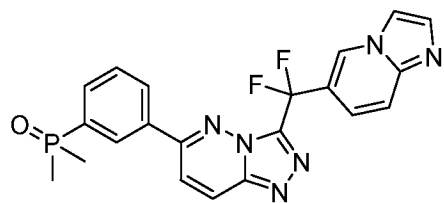
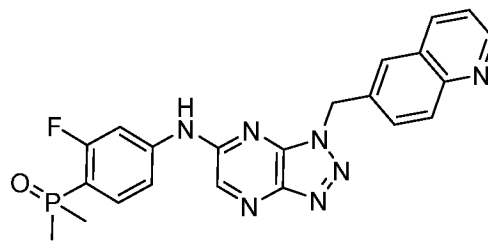
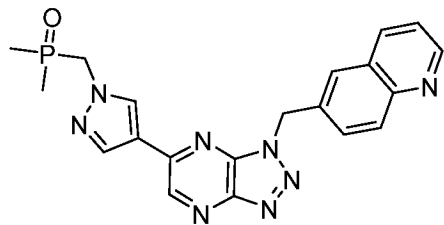
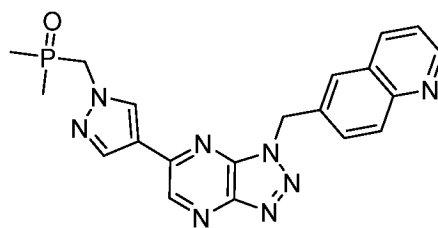
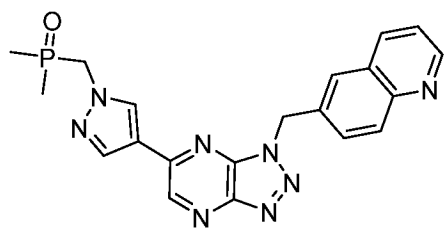
необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкила и C_1 - C_6

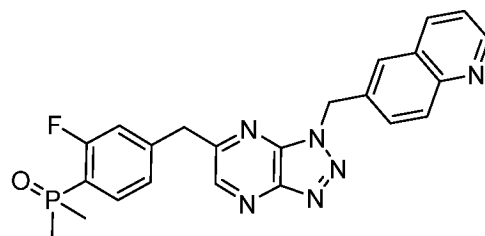
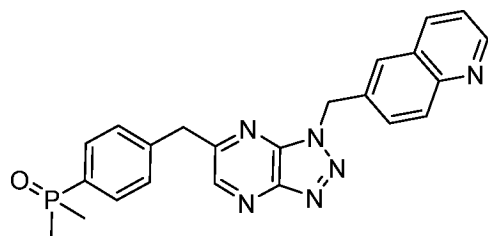
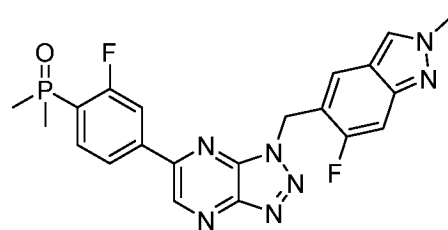
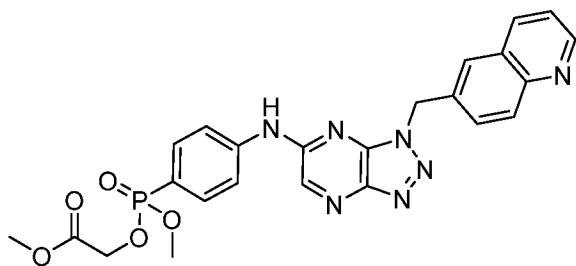
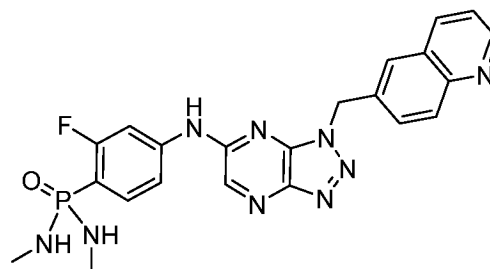
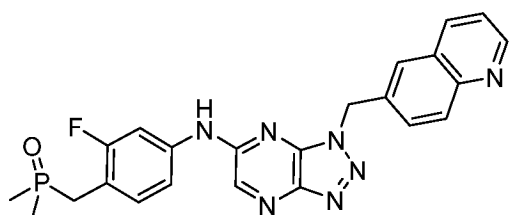
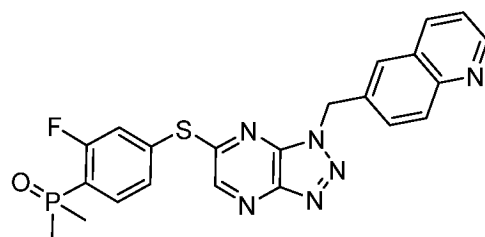
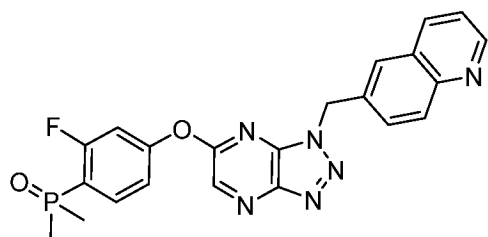
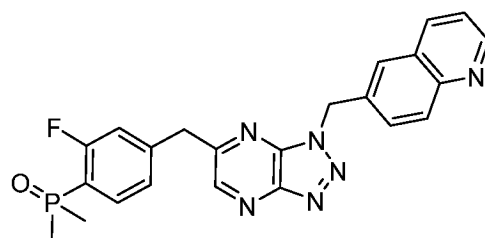
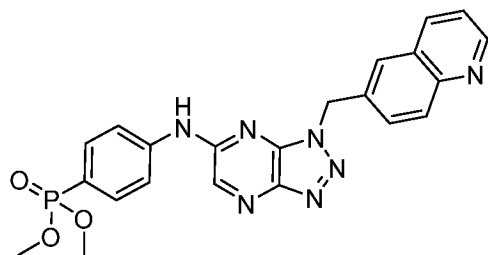
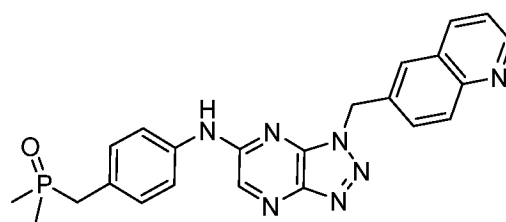
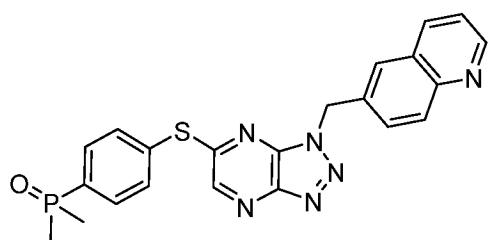
галогеналкокси.

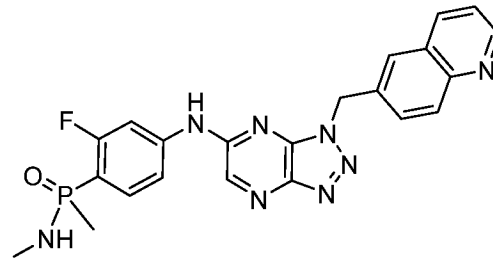
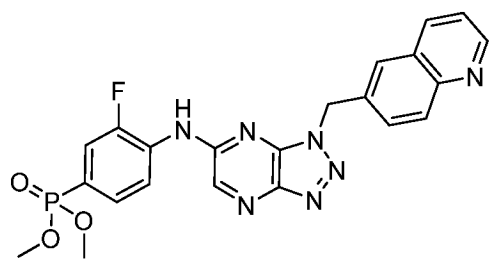
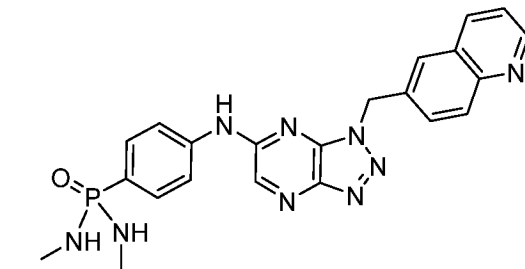
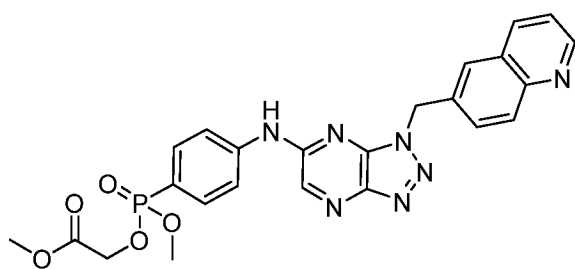
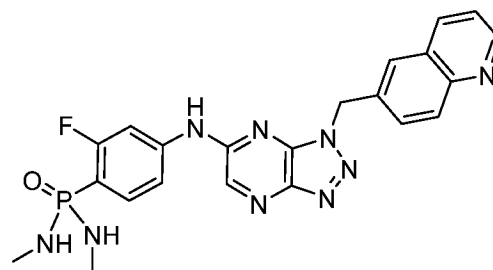
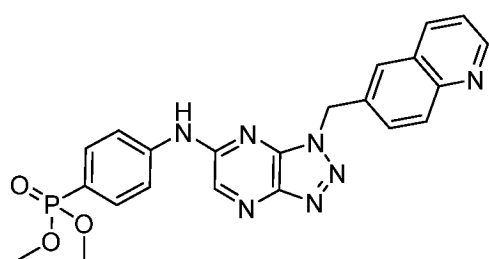
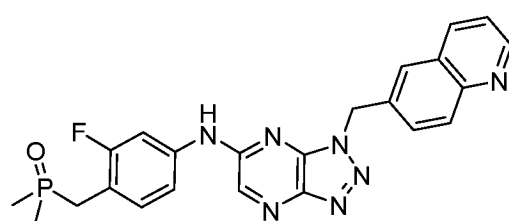
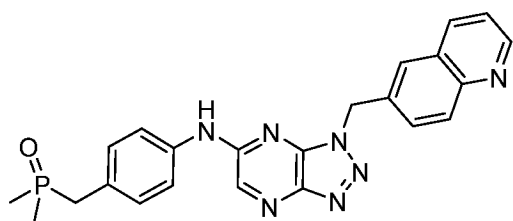
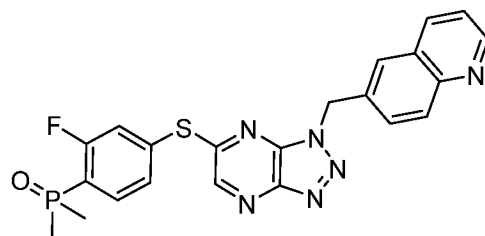
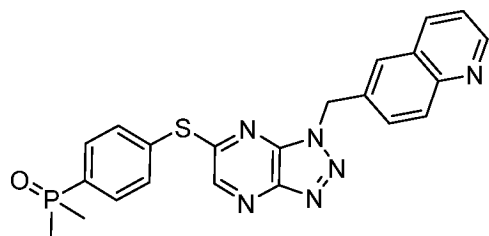
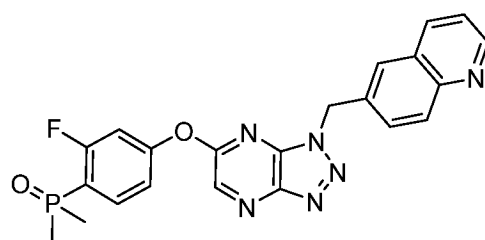
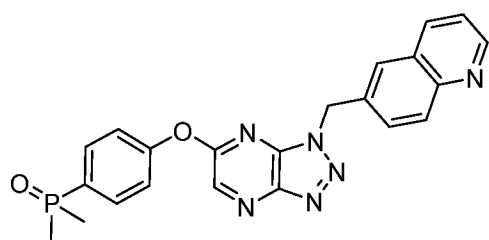
Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению по любой из формул (V), (VI), (VII) или (VIII) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству, где R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, $-OR^4$, $-NR^7R^8$ и $-OCH_2(C=O)OR^9$, где алкил или циклоалкил необязательно замещен одним-четырьмя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила и C_3 - C_6 циклоалкила; где R^4 представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил, R^7 и R^8 независимо представляют собой водород или C_1 - C_4 алкил и R^9 представляет собой C_1 - C_4 алкил.

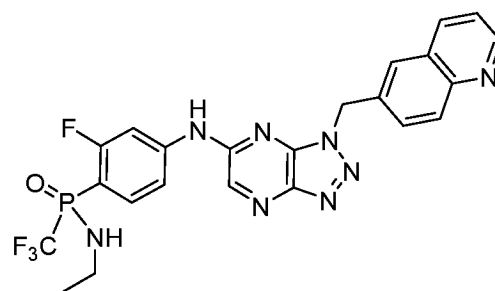
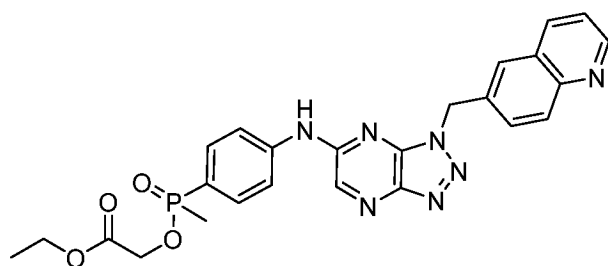
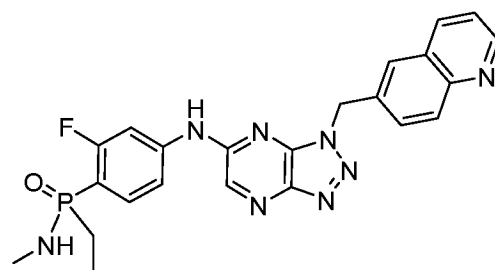
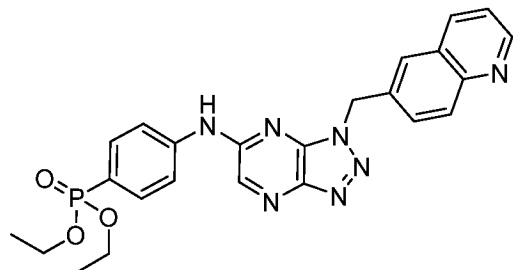
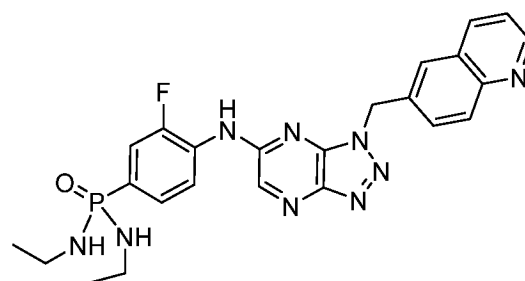
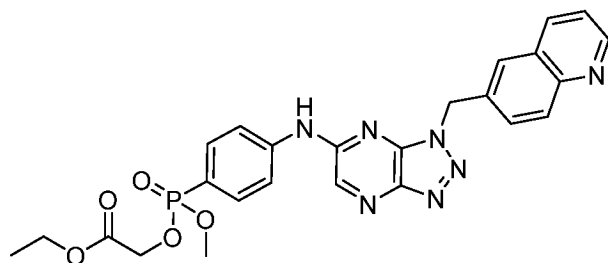
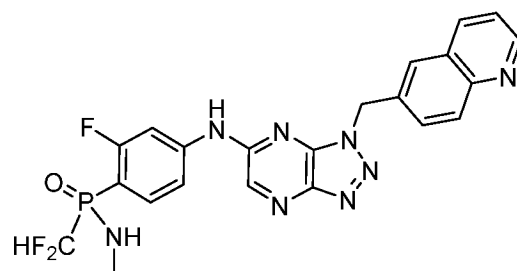
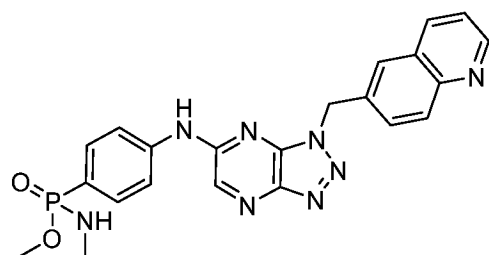
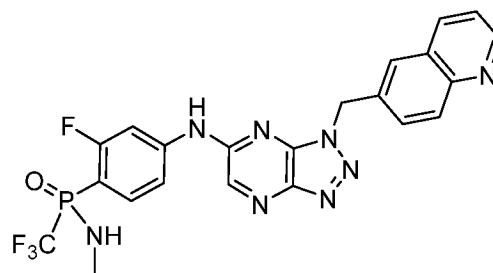
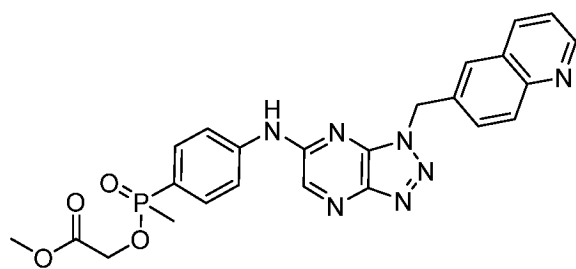
Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству, выбранному из группы, состоящей из (списка соединений 1):

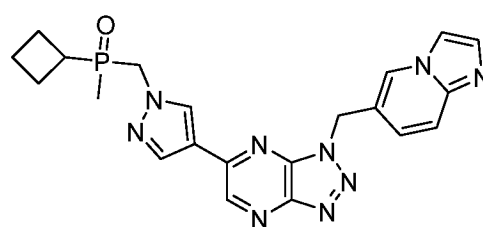
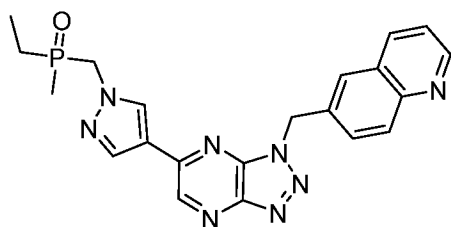
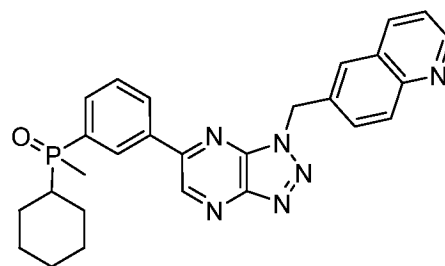
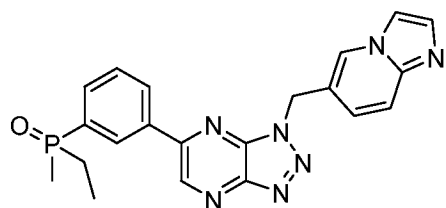
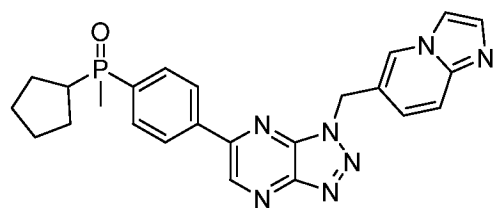
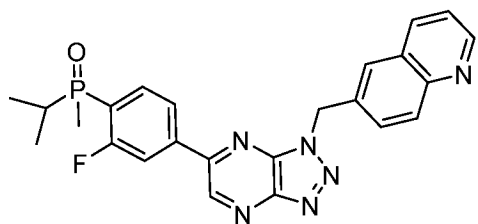
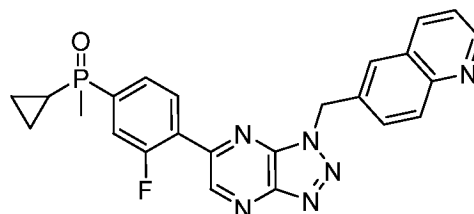
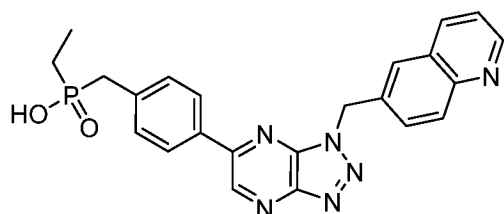
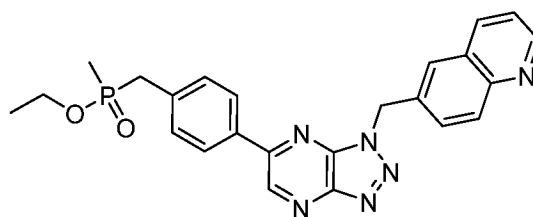
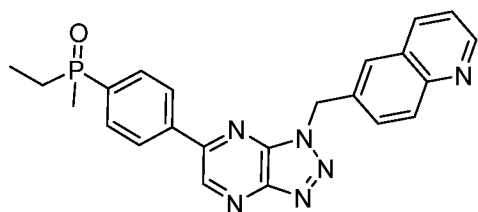
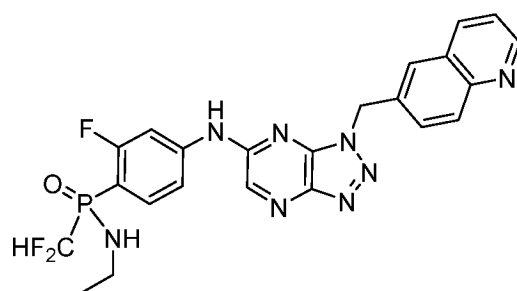
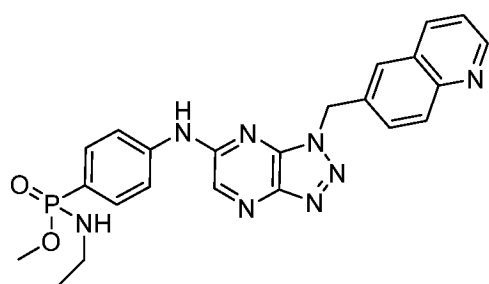


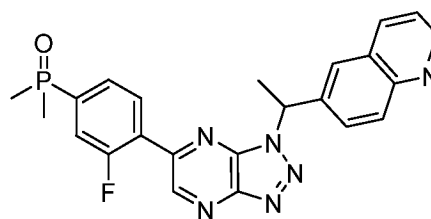
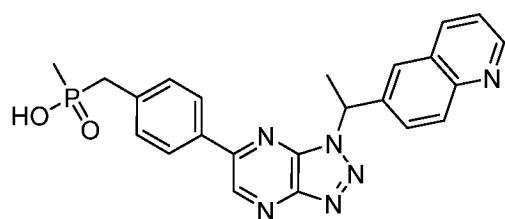
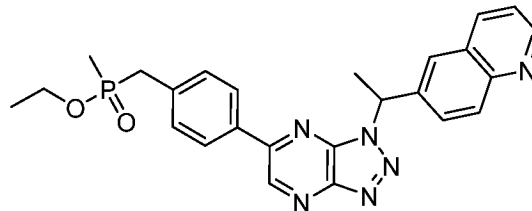
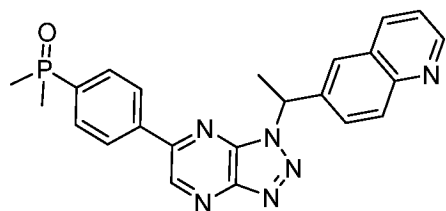
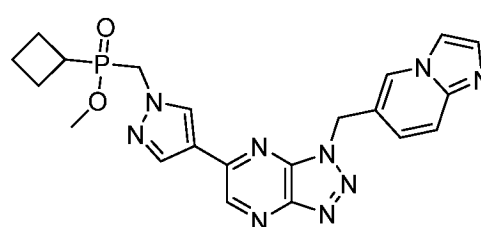
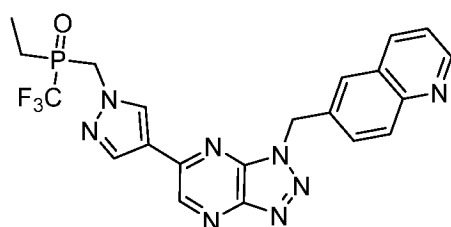
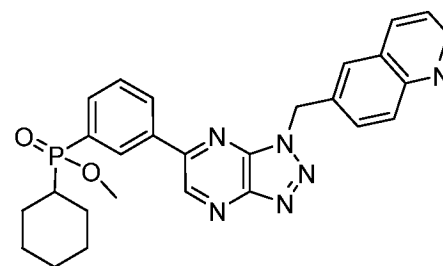
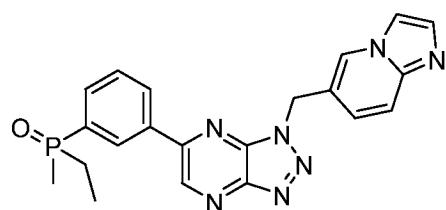
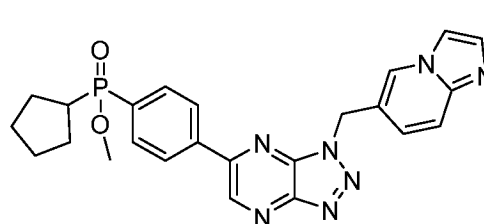
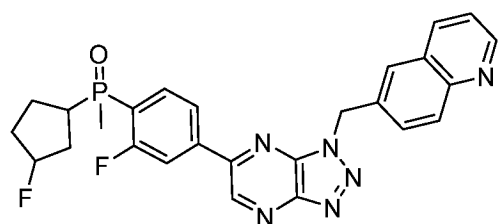
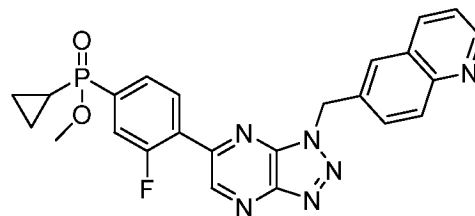
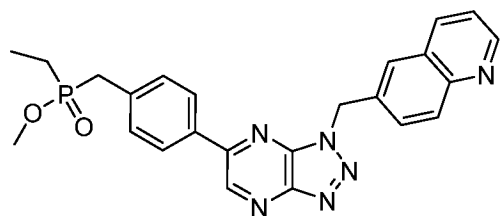
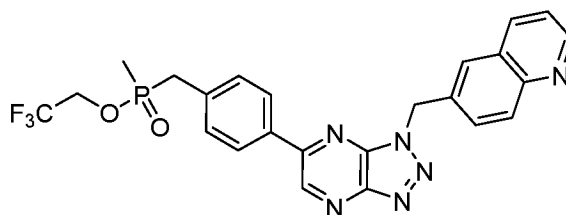
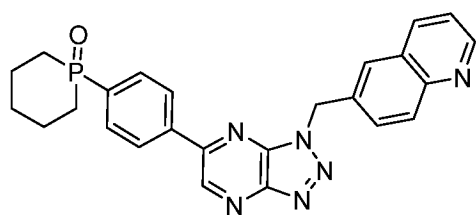


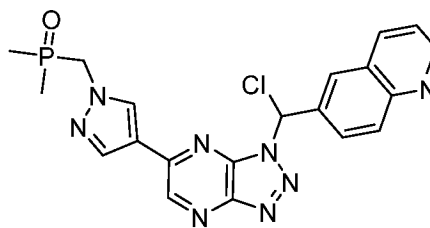
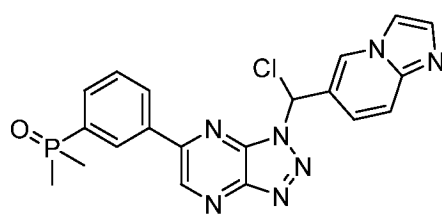
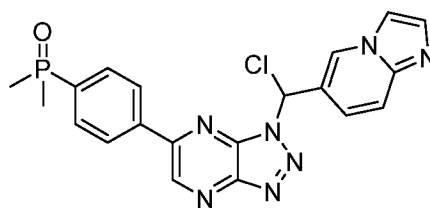
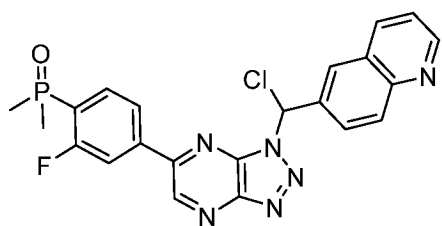
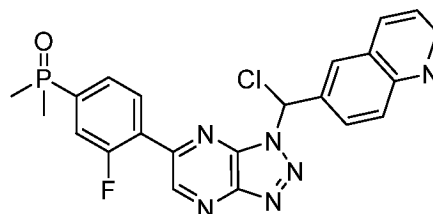
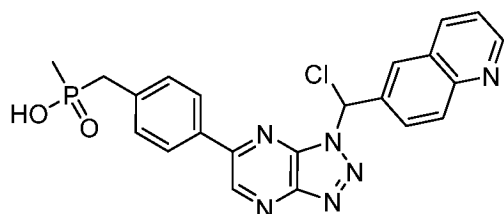
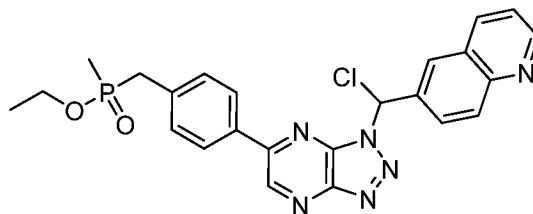
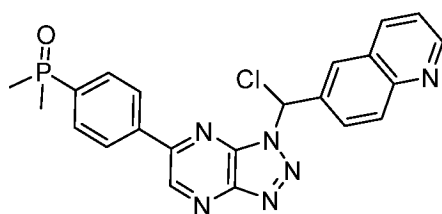
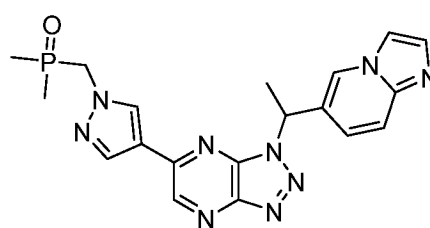
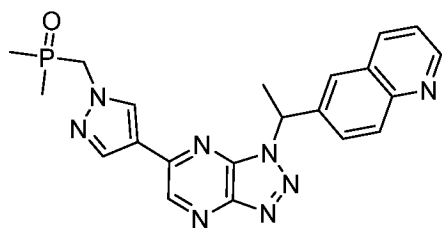
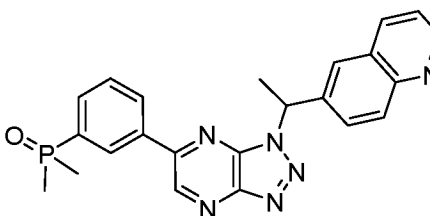
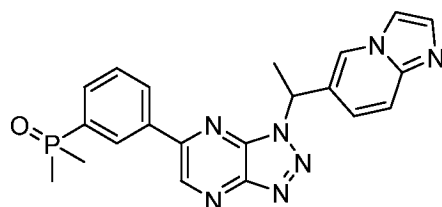
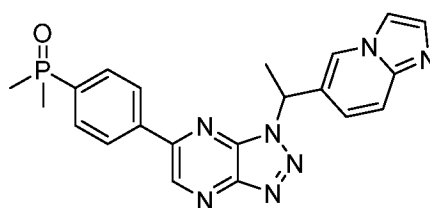
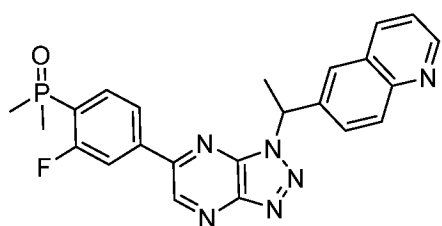


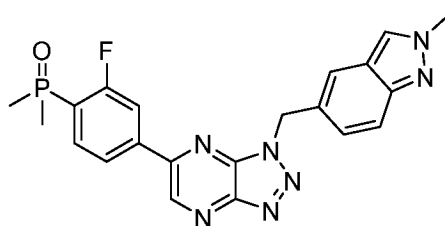
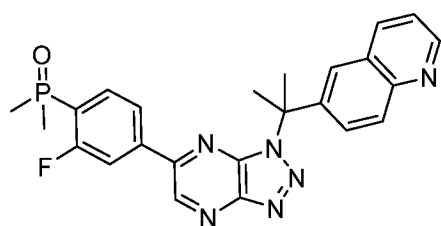
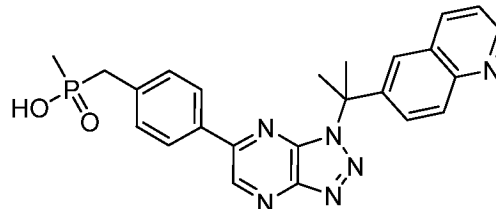
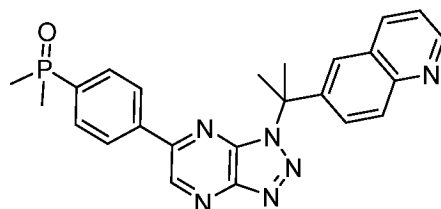
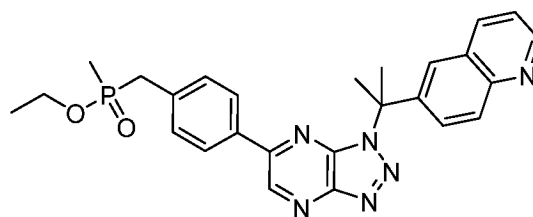
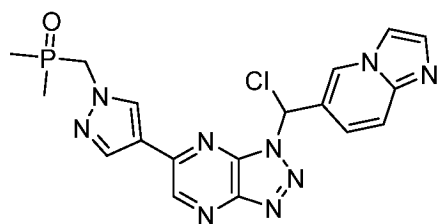




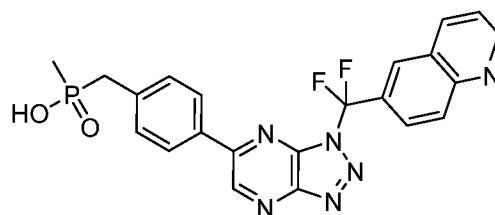
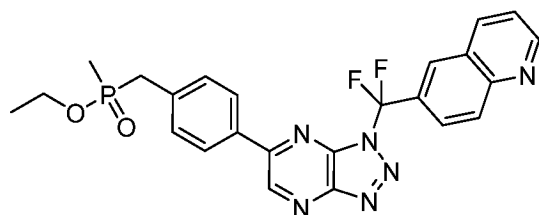
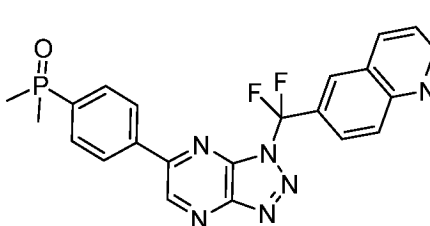
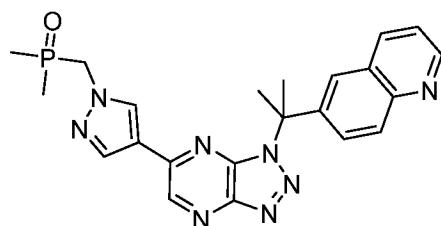
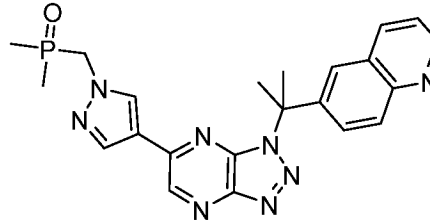
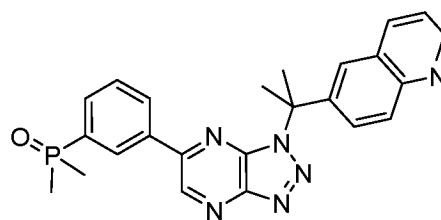
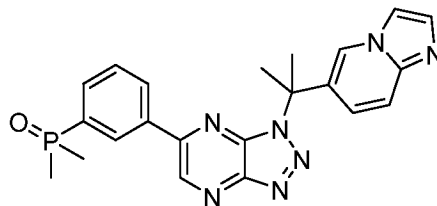
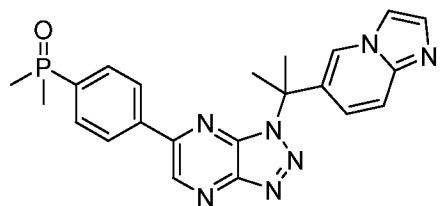


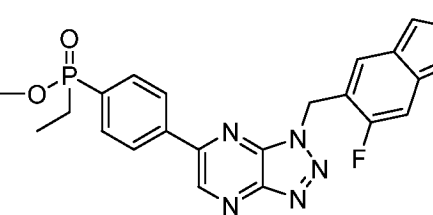
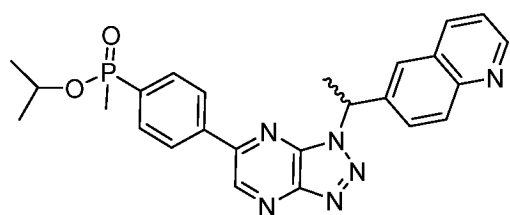
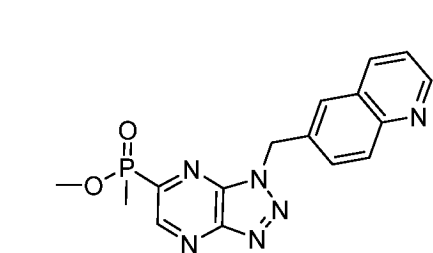
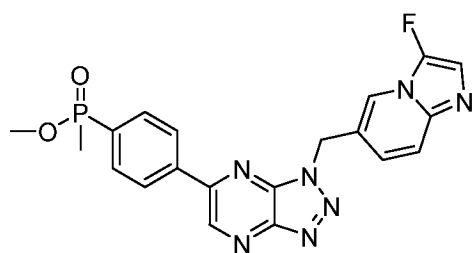
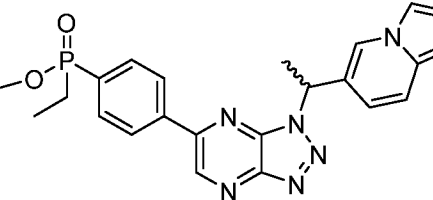
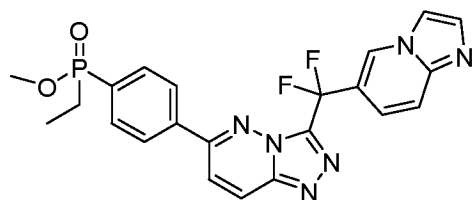
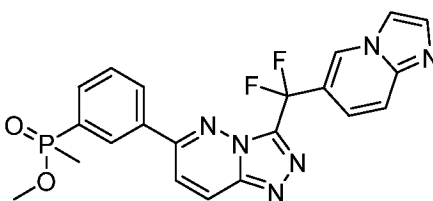
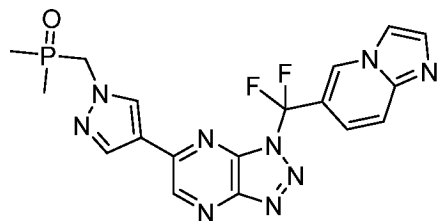
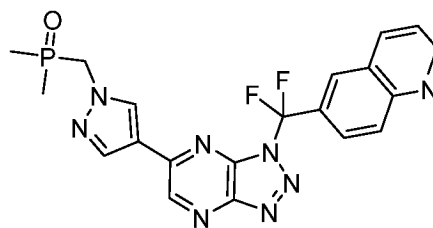
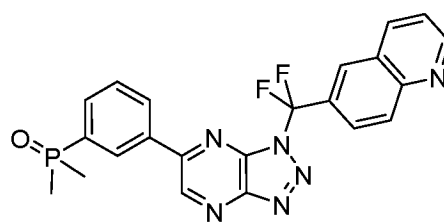
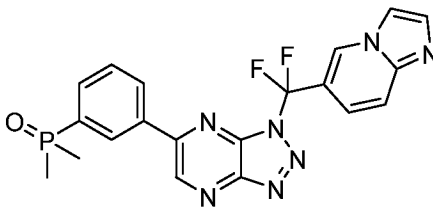
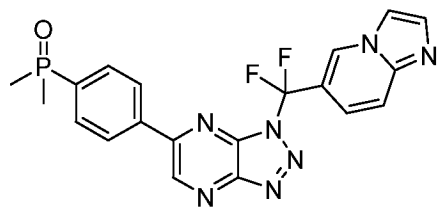
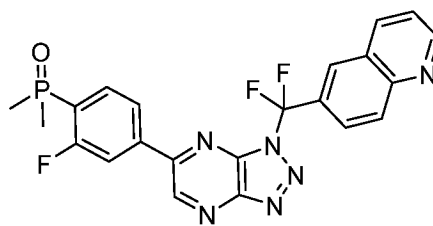
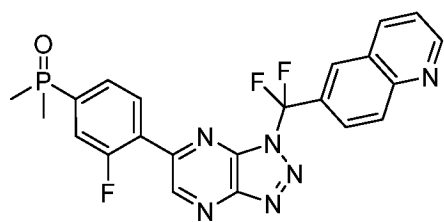


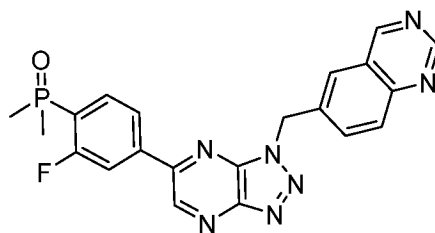
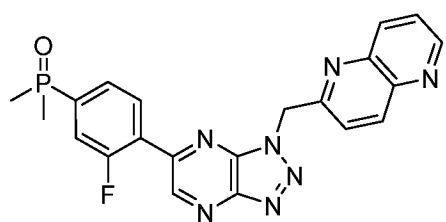
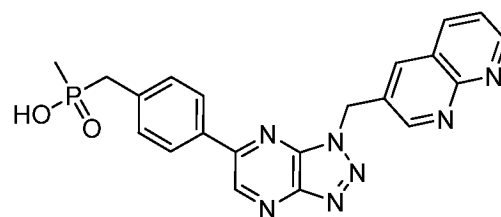
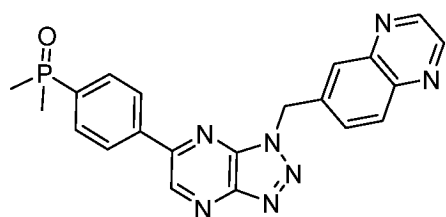
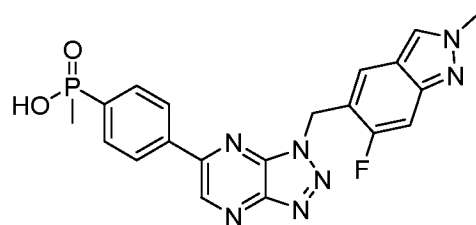
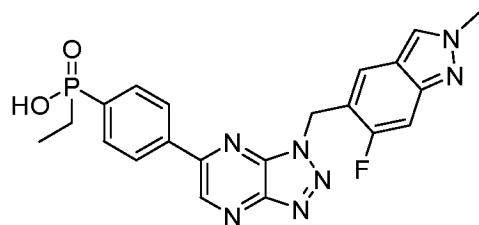
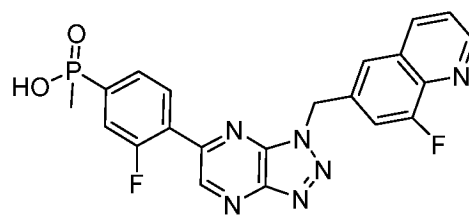
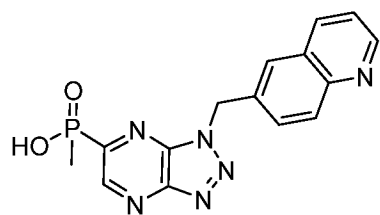
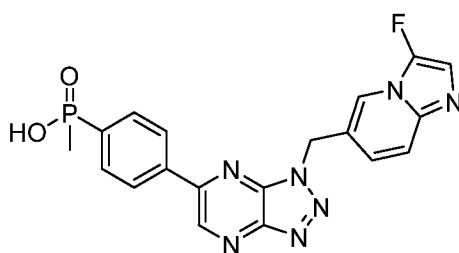
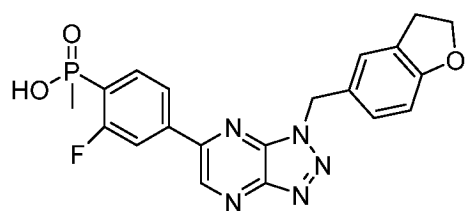
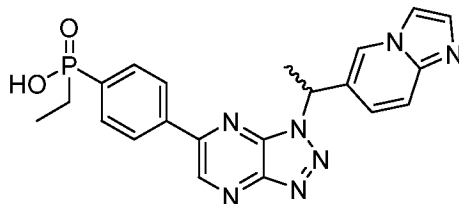
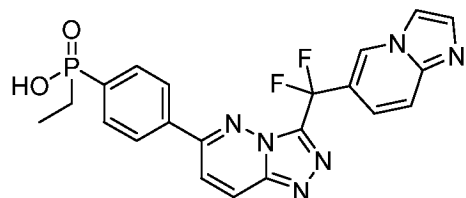
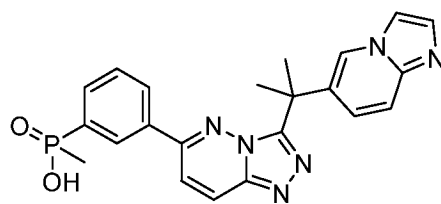
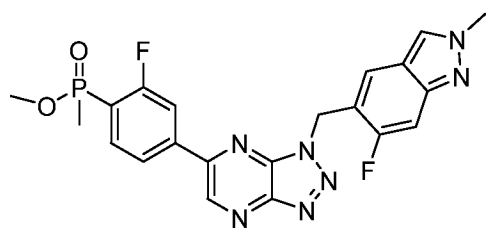


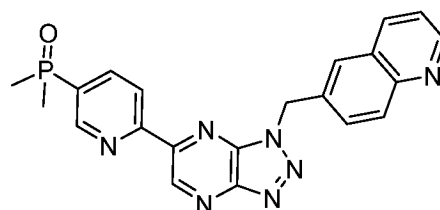
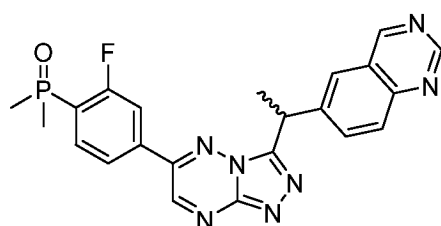
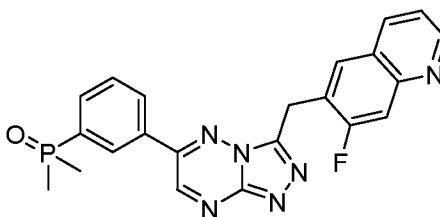
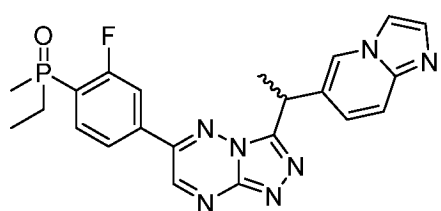
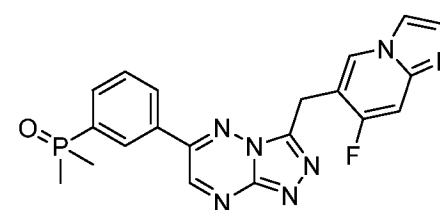
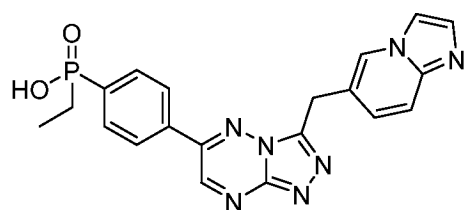
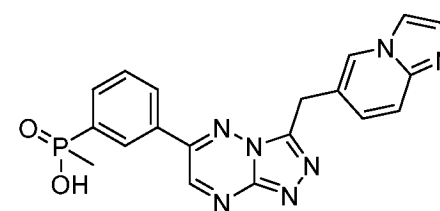
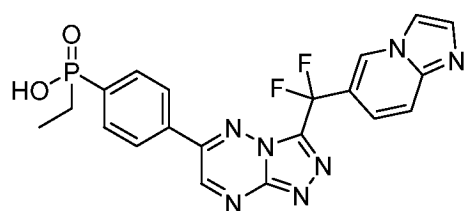
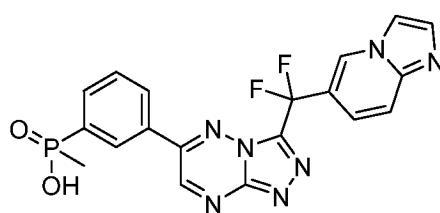
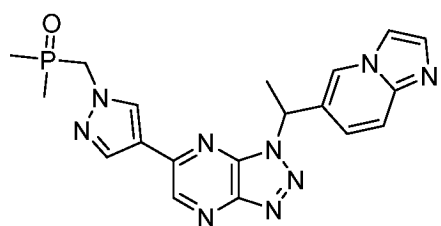
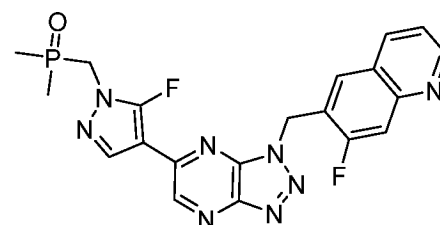
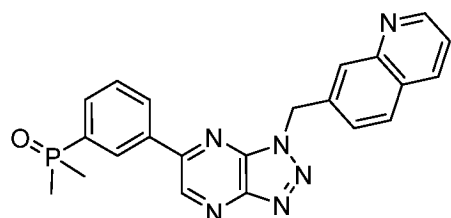
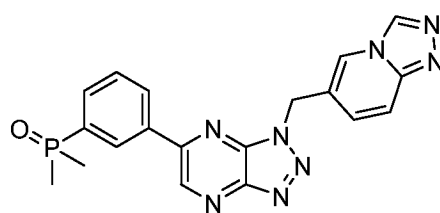
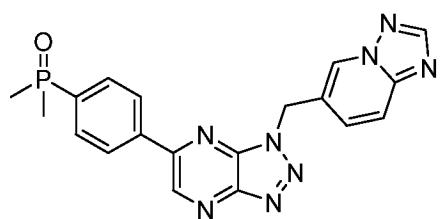


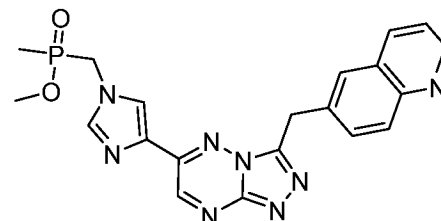
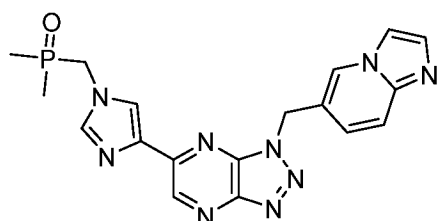
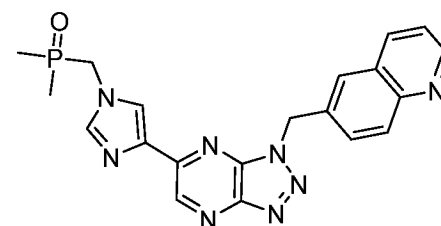
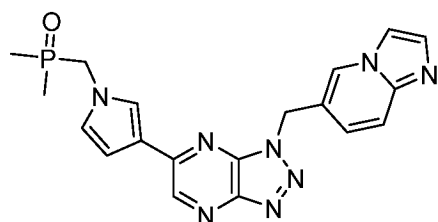
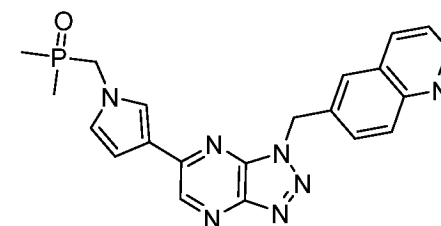
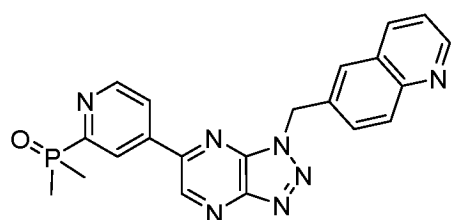
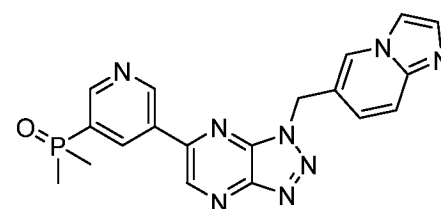
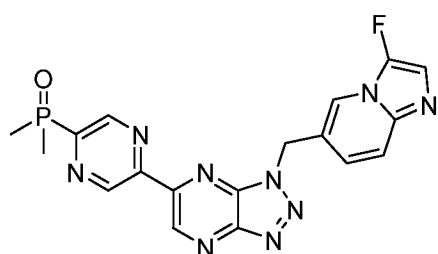
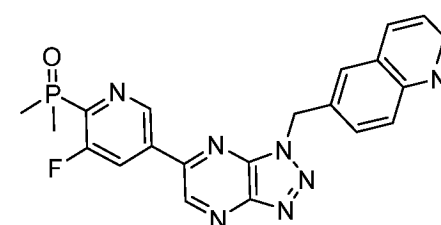
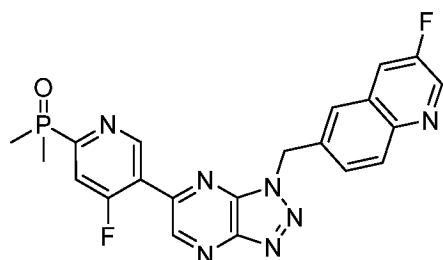
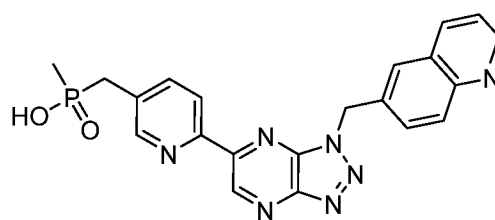
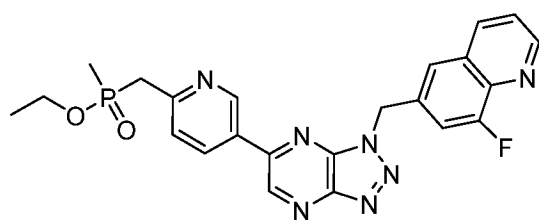
(57),

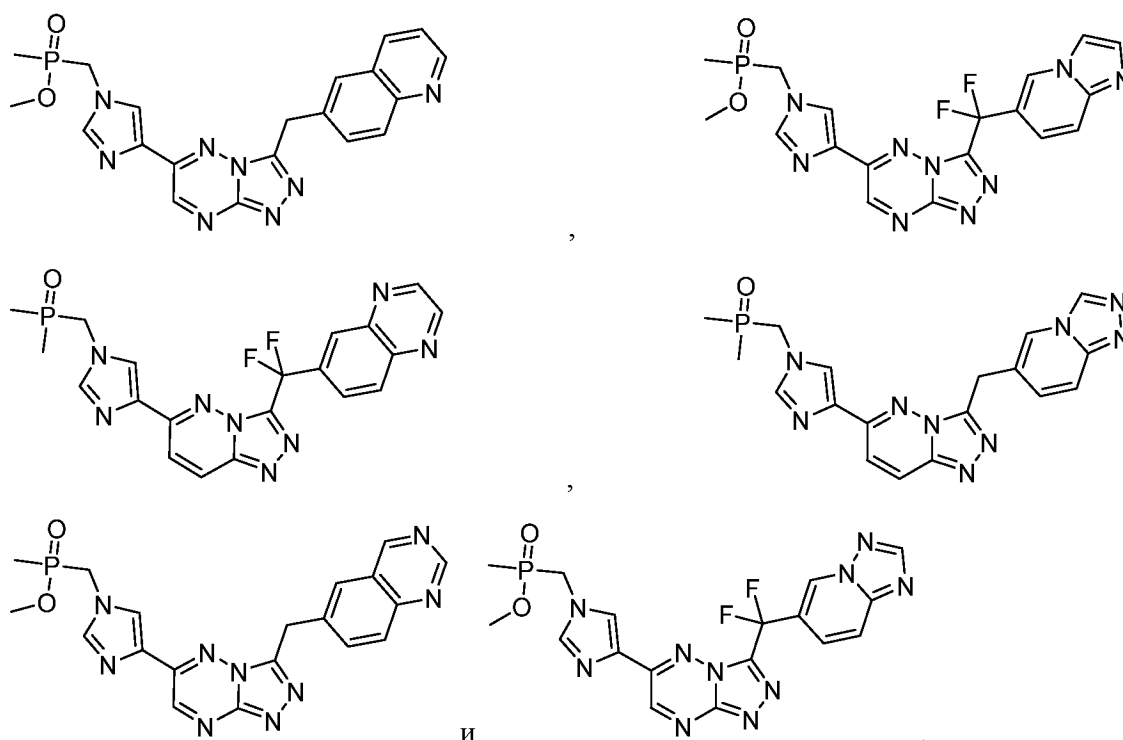












В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) или (VIII) согласно любому из вариантов осуществления, описанному в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения у субъекта, при этом способ предусматривает стадию, на которой вводят субъекту терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) или (VIII) согласно любому из вариантов осуществления, описанному в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения у субъекта, при этом способ предусматривает стадию, на которой вводят субъекту фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) или (VIII) согласно любому из вариантов осуществления, описанному в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемый носитель.

Согласно предпочтительному варианту осуществления заболевание или нарушение ассоциировано с активностью тирозинкиназы c-MET.

Согласно некоторым вариантам осуществления, иногда предпочтительным, заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из рака желудка, рака легкого (например, немелкоклеточного рака легкого), рака толстой кишки, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака пищевода, форм рака толстой и прямой кишки, форм рака яичников, рака головного мозга (например, глиобластом), печеночноклеточного рака, меланомы, атеросклероза и фиброза легких.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к применению соединения любой из формул (I) - (VIII) согласно любому варианту осуществления, описанному в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с активностью тирозинкиназы c-MET, при этом заболевание или нарушение иногда предпочтительно выбрано из группы, состоящей из рака желудка, рака легкого (например, немелкоклеточного рака легкого), рака толстой кишки, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака пищевода, форм рака толстой и прямой кишки, форм рака яичников, глиобластом, печеночноклеточного рака, меланомы и других солидных опухолей, таких как саркома, фибросаркома, остеома, нейробластома, тератокарцинома, ретинобластома, рабдомиосаркома, гемопозитическое злокачественное новообразование, злокачественный асцит и т.п.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) или (VIII) согласно любому варианту осуществления, описанному в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, или их фармацевтическую композицию, также можно использовать для лечения, отсрочки или предотвращения прогрессирования или возникновения заболеваний или нарушений, таких как сердечно-сосудистые заболевания, иммунологические нарушения, аутоиммунные нарушения, глазные нарушения, формы рака или метастазирование рака, например, немелкоклеточный рак легкого на поздней стадии и его метастазирование.

Согласно некоторым вариантам осуществления, иногда предпочтительным, соединения формулы (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) или (VIII) согласно любому варианту осуществления, описанному в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, или их фармацевтическую композицию, можно использовать для лечения заболеваний или нарушений в комбинации с введением одного или нескольких дополнительных активных средств, например, цитотоксических средств, химиотерапевтических средств, пептидов, антител, антигенов, адъювантов и т.д., в частности,

противораковых средств, таких как ингибиторы контрольных точек, антагонисты путей CTLA-4, LAG-3 и PD-1, ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), ингибиторы рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), алкилирующие средства, противоопухолевые антибиотики, ретиноиды и иммуномодулирующие средства и т.п.

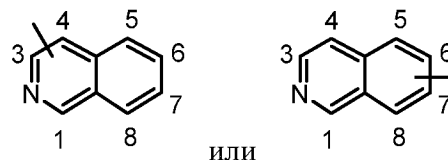
Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к применению соединения любой из формул (I) - (VIII) согласно любому варианту осуществления, описанному в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства, или его фармацевтической композиции для применения при лечении заболевания или нарушения, ассоциированного с активностью тирозинкиназы c-MET.

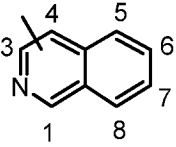
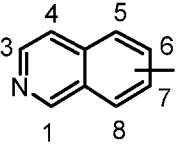
Любые термины в настоящей заявке, если не определено конкретно, будут принимать традиционные значения, как понятно специалисту настоящей области техники.

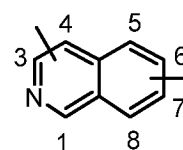
Используемые в настоящем описании формы единственного числа включают в себя ссылку на множественное число, если в контексте четко не указано иное.

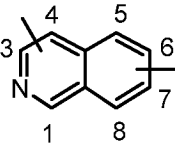
Если не указано иное, все арильные, циклоалкильные, гетероарильные и гетероциклические группы по настоящему раскрытию могут быть замещены, как описано в каждом из их соответствующих определений. Например, арильная часть арилалкильной группы, такой как бензил, может быть замещена, как описано в определении терминов «арил».

Если не зафиксирована в конкретном положении, моновалентная связь, которая перемещается в любое положение заместителя в кольцевой структуре, означает, что заместитель может быть соединен с остатком молекулярного фрагмента через любое доступное открытое положение в кольцевой структуре, но не ограничена конкретной кольцевой структурой, где связь является перемещающейся, при условии, что она не нарушает основные принципы связывания и образует стабильное соединение. Например,



изохинолиниловая группа, представленная любым из  или , является эквивалентной, и оба представляют, что любое из положений 1, 3, 4, 5, 6, 7 и 8 может быть соединено с остатком молекулярного фрагмента. Подобным образом,



двухвалентная изохинолиниловая группа, представленная , может быть

соединена с остатком молекулярного фрагмента через любые комбинации из двух положений среди 1, 3, 4, 5, 6, 7 и 8.

«Алкокси» означает группу -OR, где R представляет собой алкил, как определено в настоящем изобретении. Иллюстративные примеры включают в себя метокси, этокси, пропокси, изопропокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентилокси, гексилокси, 3-метилгексилокси или т. п.

«Алкил» относится к группе, полученной из насыщенного углеводорода с неразветвленной или разветвленной цепью путем удаления водорода от одного из насыщенных атомов углерода. Алкильная группа предпочтительно содержит от одного до десяти атомов углерода, иногда предпочтительно от одного до шести атомов углерода («низший алкил») и иногда даже более предпочтительно от одного до четырех атомов углерода. Иллюстративные примеры алкильной группы включают в себя без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил, 3-метилгептил или т. п.

«Амино» означает -NH₂ группу.

«Арил» означает моноциклический, бициклический или полициклический ароматический радикал, содержащий от 6 до 14 кольцевых атомов углерода, образованные путем удаления атома водорода из соответствующего ароматического карбоциклического соединения. Моноциклический арильный радикал является ароматическим, тогда как полициклический арильный радикал может быть частично насыщенным, при условии, что валентность (радикал) находится на ароматическом кольце. Иллюстративные примеры включают в себя фенил, нафтил, инданил и т. п. Арильная группа может быть замещенной или незамещенной. При замещении, если конкретно не определено, замещающая(ие) группа(ы) предпочтительно представляет(ют) собой одну или несколько, например, от одной до пяти, иногда предпочтительно от одной до трех, групп, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилсульфо, алкиламино, галогена, тиола, гидроксид, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклического алкила, арила, гетероарила, циклоалкоксила, гетероциклического алкоксила, циклоалкилтио, гетероциклического алкилтио и -NR⁹R¹⁰.

Используемый в настоящем описании термин «циано» относится к-CN.

Используемый в настоящем описании термин «циклоалкил» относится к группе, полученной из моноциклического насыщенного карбоцикла, содержащего предпочтительно от трех до восьми, более предпочтительно от трех до шести, атомов углерода путем удаления

атома водорода из насыщенного карбоцикла. Иллюстративные примеры циклоалкильных групп включают в себя без ограничения циклопропил, циклопентил и циклогексил.

Используемые в настоящем описании термины «гало» или «галоген» относятся к F, Cl, Br или I.

Используемый в настоящем описании термин «галогеналкокси» относится к -OR, где R представляет собой галогеналкильную группу, содержащую от одного до десяти атомов углерода, иногда предпочтительно от одного до шести атомов углерода и иногда более предпочтительно от одного до четырех атомов углерода.

Используемый в настоящем описании термин «галогеналкил» относится к C1-C10, иногда предпочтительно C1-C6 и иногда более предпочтительно C1-C4 алкильной группе, замещенной по меньшей мере одним атомом галогена. Галогеналкильная группа может быть алкильной группой, в которой все атомы водорода замещены атомами галогена. Иллюстративные примеры галогеналкила включают в себя без ограничения трифторметил, фторметил, дифторметил, бромметил, 1-хлорэтил, перхлорэтил и 2,2,2-трифторэтил или т. п.

Используемый в настоящем описании термин «гетероарил» относится к 5-14-членному моноциклическому, бициклическому или трициклическому, иногда предпочтительно 5-10-членному моноциклическому или бициклическому, ароматическому радикалу, содержащему один или несколько, предпочтительно от одного до четырех, иногда предпочтительно от одного до трех, гетероатомов, независимо выбранных из азота (N), кислорода (O) и серы (S) в ароматическом(их) кольце(ах). Как хорошо известно специалистам настоящей области техники, гетероарильные кольца характеризуются менее ароматическим характером, чем их полностью углеродные аналоги. Таким образом, в целях настоящего изобретения гетероарильная группа должна обладать только некоторой степенью ароматического характера. Иллюстративные примеры гетероарильных групп включают в себя без ограничения пирролил, имидазолил, тиенил, фуранил, триазилил, бензизоксазолил, 1,2,4-триазолил, 1,3,5-триазолил, индолил, 2,3-дигидро-1*H*-индолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, бензимидазолил, бензодиоксол-4-ил, бензофуранил, циннолинил, индолизинил, нафтиридин-3-ил, фталазин-3-ил, фталазин-4-ил, птеридинил, пуринил, хиназолинил, хиноксалинил, тетразолил, фталимидил, пиридинил, пиразолил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, бензоксазолил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидроизохинолинил, 2,3,3а,7а-тетрагидро-1*H*-изоиндолил, пирроло[3,2-*c*]пиридинил, бензопиранил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, бензотиазолил, бензотиенил. Гетероарильная группа может быть замещенной или

незамещенной. При замещении, если конкретно не определено, замещающая(ие) группа(ы) предпочтительно представляет(ют) собой одну или несколько групп, независимо выбранных из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкенила, C₁-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкилсульфо, C₁-C₆ алкиламино, галогена, тиола, гидроксила, нитро, циано, C₃-C₆ циклоалкила, C₁-C₆ гетероциклила, арила, гетероарила, C₁-C₆ циклоалкокси, C₃-C₆ циклоалкилтио и -NR⁹R¹⁰, где R⁹ и R¹⁰ независимо представляют собой водород, C₁-C₆ алкил или C(O)-R¹¹, где R¹¹ представляет собой водород или C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена.

Используемый в настоящем описании термин «гетероциклил» относится к 3-14-членной моноциклической, бициклической или полициклической, иногда предпочтительно 5-10-членной моноциклической или бициклической, неароматической группе, содержащей один или несколько, предпочтительно от одного до трех, гетероатомов, независимо выбранных из азота (N), кислорода и серы (S, S(O) или S(O)₂) в неароматическом(их) кольце(ах). Гетероциклильные группы по настоящему раскрытию могут быть присоединены к исходному молекулярному фрагменту через атом углерода или атом азота в группе. Гетероциклильная группа может быть насыщенной или ненасыщенной, например, содержащей одну или несколько двойную(ых) связь(ей) в кольце. Если не отмечено иное, валентность группы может быть расположена при любом атоме любого кольца в радикале, если правила валентности позволяют. В частности, если точка валентности расположена на атоме азота, R_y отсутствует. Более конкретно, термин гетероциклоалкил включает в себя без ограничения азетидинил, пирролидинил, 2-оксопирролидинил, 2,5-дигидро-1H-пирролил, пиперидинил, 4-пиперидонил, морфолинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, тетрагидропиранил, 2-оксопиперидинил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, пергидроазепинил, пиазолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, дигидропиридинил, тетрагидропиридинил, оксазолинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, хинуклидинил, изотиазолидинил, окстагидроиндолил, октагидроизоиндолил, декагидроизохинолил, тетрагидрофурил и тетрагидропиранил или т. п. Кольцо гетероциклила может быть конденсировано с кольцом арила, гетероарила или циклоалкила.

Используемые в настоящем описании термины «гидрокси» или «гидроксил» относятся к -ОН.

Используемый в настоящем описании термин «нитро» относится к -NO₂.

Используемый в настоящем описании термин «оксо» относится к «=O».

Если любая группа, например, алкил, алкенил, «циклоалкил», «арил», «гетероциклил»

или «гетероарил» указана как «необязательно замещенная», если конкретно не отмечено иное, это означает, что группа является или не является замещенной от одного до пяти, иногда предпочтительно от одного до трех, заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 галогеналкокси, гидроксид, оксо, C_1 - C_6 ацила, циано, нитро и NR^aR^b (R^a и R^b каждый независимо представляет собой H или C_1 - C_4 алкил) или т. п., при условии, что такое замещение не будет нарушать традиционные принципы связывания, известные специалисту настоящей области техники. Если выражение «необязательно замещенный» использовали перед перечнем групп, это означает, что каждая из перечисленных групп может быть необязательно замещенной.

Как будет понятно специалисту настоящей области техники, если арил, гетероарил, циклоалкил, гетероцикл или т. п. находится между двумя или несколькими группами, это следует понимать как двухвалентная группа с соответствующим названием «арилен», «гетероарилен», «циклоалкилен», «гетероциклилен» или т. п. Тем не менее, иногда такое различие не проводили, например, «арил» следует понимать как «арилен», как будет понятно специалисту настоящей области техники.

Термин «необязательно замещенный» означает, что замещение может происходить или не происходить и включает в себя случаи, в которых указанное замещение происходит, и случаи, в которых не происходит. Специалисту настоящей области техники будет понятно, что по отношению к любой молекуле, описанной как содержащая один или несколько заместителей, предполагается, что включены только пространственно практически осуществимые и/или синтетически реализуемые соединения. Если в настоящем описании не отмечено иное, когда указано, что переменная является необязательно замещенной или замещенной заместителем(ями), следует понимать, что такое замещение происходит заменой водорода, который ковалентно связан с переменной, одним из таких заместителей.

Введение соединений по настоящему раскрытию или их фармацевтически приемлемых солей, в чистой форме или в соответствующей фармацевтической композиции, может быть проведено любыми подходящими способами введения или средствами, которые служат для подобного применения. Таким образом, введение может быть, например, пероральным, назальным, парентеральным (внутривенным, внутримышечным или подкожным), местным, трансдермальным, внутривагинальным, интравезикальным, интрацистернальным или ректальным, в форме твердого, полутвердого, лиофилизированного порошка или жидких лекарственных форм, таких как, например, таблетки, суппозитории, пилюли, мягкие эластичные и твердые желатиновые капсулы, порошки, растворы, суспензии

или аэрозоли или т. п., предпочтительно в стандартных лекарственных формах, подходящих для простого введения точных дозировок.

Композиции будут включать в себя традиционный фармацевтический носитель, вспомогательное вещество и/или разбавитель и соединение по настоящему раскрытию в виде активного средства и, к тому же, может включать в себя носители и адъюванты и т. п.

Адъюванты включают в себя консервирующие, смачивающие, суспендирующие, подслащивающие, придающие вкус, ароматизирующие, эмульгирующие и диспергирующие средства. Предотвращение действия микроорганизмов может быть обеспечено различными антибактериальными и противогрибковыми средствами, например, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой и т. п. Также может быть желательным включать в себя изотонические средства, например, сахара, хлорид натрия и т. п. Пролонгированная абсорбция инъекционной фармацевтической формы может быть обусловлена применением средств, замедляющих абсорбцию, например, алюминия моностеарат и желатин.

При необходимости, фармацевтическая композиция соединений в настоящем раскрытии также может содержать незначительные количества вспомогательных веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие средства, рН буферные средства, антиоксиданты и т. п., такие как, например, лимонная кислота, сорбитанмонолаурат, триэтаноламина олеат, бутилированный гидрокситолуол и т. п.

Выбор состава зависит от различных факторов, таких как способ введения лекарственного средства (например, для перорального введения предпочтительны составы в форме таблеток, пилюль или капсул) и биологическая доступность лекарственного вещества.

Композиции, подходящие для парентерального введения, могут содержать физиологически приемлемые стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии, и стерильные порошки для растворения в стерильных инъекционных растворах или дисперсиях. Примеры подходящих водных и неводных носителей, разбавителей, растворителей или носителей включают в себя воду, этанол, полиолы (пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин и т. п.), их подходящие смеси, растительные масла (такие как оливковое масло) и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Подходящая текучесть может поддерживаться, например, применением покрытия, такого как лецитин, поддержанием требуемого размера частиц в случае дисперсий и с применением поверхностно-активных веществ.

Одним из предпочтительных путей введения является пероральный с применением

подходящего суточного режима дозирования, который может быть отрегулирован согласно степени тяжести стадии заболевания, которое лечили.

Соединения по настоящему раскрытию или их фармацевтически приемлемые соли вводили в терапевтически эффективном количестве, которое будет варьировать в зависимости от различных факторов, включая активность используемого конкретного соединения, метаболическую стабильность и длительность действия соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, питание, способ и время введения, скорость экскреции, комбинацию лекарственного средства, тяжесть конкретной стадии заболевания и терапии, которой подвергается хозяин. Тем не менее, конкретные используемые дозы могут варьировать. Например, дозировка может зависеть от некоторого количества факторов, включая потребности пациента, тяжесть состояния, которое лечили, и фармакологической активности используемого соединения. Определение оптимальных дозировок для конкретного пациента является хорошо известным специалисту настоящей области техники.

Композиции будут включать в себя традиционный фармацевтический носитель или вспомогательное вещество и соединение по настоящему изобретению в качестве активного средства, и, к тому же, могут включать в себя другие медицинские средства и фармацевтические средства. Композиции соединений по настоящему раскрытию могут быть использованы в комбинации с противораковыми и/или другими средствами, которые обычно вводили пациенту, которого лечили от рака, например, хирургия, облучение и/или химиотерапевтическое(ие) средство(а).

При составлении в виде зафиксированной дозы в таких комбинированных продуктах использовали соединения по настоящему раскрытию в пределах диапазона дозировки, описанные выше, и другое(ие) фармацевтически активное(ые) средство(а) в пределах его(их) одобренных диапазонов доз. Соединения по настоящему раскрытию альтернативно могут быть использованы последовательно с известным(и) фармацевтически приемлемым(и) средством(ами), если комбинированный состав является неподходящим.

Описанные в настоящем изобретении соединения, а также их фармацевтически приемлемые соли или другие производные могут существовать в изотопно-меченой форме, в которой один или несколько атомов соединений заменены атомом, характеризующимся одинаковым атомным числом, но атомной массой, которая отличается от атомной массы, обычно встречающейся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как ^2H (дейтерий), ^3H (тритий), ^{13}C ,

^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl , соответственно. Изотопно-меченые соединения по настоящему изобретению, а также их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, пролекарства, сольваты, гидраты или другие производные обычно могут быть получены проведением процедур, раскрытых в схемах и/или в примерах и получениях ниже, замещением легко доступного изотопно-меченого реагента не меченым изотопом реагентом.

Раскрытые в настоящем изобретении способы также включают в себя способы лечения заболеваний путем введения дейтерированных соединений по настоящему изобретению или других изотопно-меченых соединений по настоящему изобретению отдельно или в виде фармацевтических композиций. В некоторых таких ситуациях замещение атомов водорода более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может давать определенные терапевтические преимущества, возникающие вследствие большей метаболической стабильности (например, увеличенный *in vivo* период полураспада или требования к пониженным дозировкам). Более того, определенные изотопно-меченые соединения, например, такие, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , применимы в анализах распределения в тканях лекарственного средства и/или субстрата, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET). Тритированные, (^3H) и углерод-14 (^{14}C) изотопы применимы для таких вариантов осуществления из-за их распознаваемости.

Термин «фармацевтически приемлемая соль», как используется в настоящем описании, означает любую нетоксичную соль, которая после введения реципиенту способна обеспечивать соединения или пролекарства соединения по настоящему изобретению. Соли могут быть получены в течение конечного выделения и очистки соединений или отдельно путем осуществления взаимодействия подходящего атома азота с подходящей кислотой. Кислоты, обычно используемые с образованием фармацевтически приемлемых солей, включают в себя неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, йодоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, бисульфид водорода, а также органические кислоты, такие как пара-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, виннокаменная кислота, дивинная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, бесиловая кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, глюкуроновая кислота, муравьиная кислота, глутаминовая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, молочная кислота, щавелевая кислота, *пара*-бромфенилсульфоновая кислота, угольная кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, уксусная кислота и связанные неорганические и органические кислоты.

Основно-аддитивные соли могут быть получены в течение конечного выделения и очистки соединений путем осуществления взаимодействия карбоксигруппы с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат катиона металла или с аммиаком или органическим первичным, вторичным или третичным амином. Катионы фармацевтически приемлемых солей включают в себя без ограничения литий, натрий, калий, кальций, магний и алюминий, а также нетоксичные четвертичные аминовые катионы, такие как аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин, диэтиламин, этиламин, трибутиламин, пиридин, N,N-диметиланилин, N-метилпиперидин и N-метилморфолин.

Дополнительная информация по подходящим фармацевтически приемлемым солям может быть обнаружена в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, которая включена в настоящее описание при помощи ссылки, или S. M. Berge, et al., «Pharmaceutical Salts», J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19, обе из которых включены в настоящее описание при помощи ссылки.

Используемый в настоящем описании термин «сольват» означает физическую связь соединения по настоящему изобретению с одной или несколькими, предпочтительно от одной до трех, молекулами растворителя, органическим или неорганическим. Такая физическая связь включает в себя водородную связь. В определенных случаях сольват будет способен к выделению, например, если одна или несколько, предпочтительно от одной до трех, молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Иллюстративные сольваты включают в себя без ограничения гидраты, этанолаты, метанолаты и изопропанолаты. Способы сольватации обычно известны из области техники.

«Пролекарство» относится к соединениям, которые могут быть превращены *in vivo* с получением активного исходного соединения при физиологических условиях, таких как путем гидролиза в крови. Общие примеры включают в себя без ограничения сложноэфирные и амидные формы соединения, содержащие активную форму, несущую фрагмент карбоновой кислоты. Амиды и сложные эфиры соединений по настоящему изобретению могут быть получены традиционными способами. В частности, согласно настоящему изобретению пролекарство также может быть образовано ацилированием аминогруппы или атома азота в гетероциклической кольцевой структуре, при этом ацильная группа может быть гидролизована *in vivo*. Такая ацильная группа включает в себя без ограничения C₁-C₆ ацильную, предпочтительно C₁-C₄ ацильную и более предпочтительно C₁-C₂ (формил или

ацетил) группу или бензоил. Всестороннее обсуждение пролекарств представлено в T. Higuchi and V. Stella, «Pro-drugs as Novel Delivery Systems», Vol 14 of the A.C.S. Symposium Series, и в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, обе из них включены в настоящее изобретение при помощи ссылки во всех отношениях.

Используемый в настоящем описании термин «терапевтически эффективное количество» относится к общему количеству каждого активного компонента, которое является достаточным, чтобы показать убедительную пользу для пациента.

Используемый в настоящем описании термин «фармацевтически приемлемый» относится к таким соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые по результатам тщательной медицинской оценки являются подходящими для применения в контакте с тканями пациентов без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения в соответствии с приемлемым соотношением польза/риск и являются эффективными для их предусмотренного применения.

Термин «пациент» или «субъект» включает в себя и человека, и других млекопитающих, например, собак, кошек, лошадей, обезьян, шимпанзе или т. п.

Термин «лечение» обычно относится к (i) ингибированию заболевания, нарушения или состояния, т. е., остановке его развития; и (ii) облегчению заболевания, нарушения или состояния, т. е., вызыванию регрессии заболевания, нарушения и/или состояния. Кроме того, соединения по настоящему изобретению также могут быть использованы для их профилактических эффектов, т. е., предотвращения возникновения заболевания, нарушения или состояния у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, нарушению и/или состоянию, но оно не было еще диагностировано у него как существующее.

На примерах и схемах ниже представлена общая процедура синтеза соединений, раскрытых в настоящем изобретении. Синтез раскрытых в настоящем изобретении соединений и его варианты осуществления не ограничены такими примерами и схемами. В описаниях ниже специалисту настоящей области техники будет понятно, что конкретные реакционные условия, добавленные реагенты, растворители и значения температуры реакций могут быть модифицированы для синтеза конкретных соединений, которые попадают под объем настоящего раскрытия. Все описанные ниже промежуточные соединения, для которых отсутствует описание того, как синтезировать такие промежуточные соединения в примерах ниже, являются коммерчески доступными соединениями, если не указано иное.

Способы

Химические синтезы

Описанные в настоящем изобретении соединения и/или их фармацевтически приемлемые соли могут быть синтезированы из коммерчески доступных исходных веществ способами, хорошо известными специалистам настоящей области техники. Следующие общие схемы синтеза 1-11 иллюстрируют способы для большинства полученных соединений. В каждой из следующих схем G и G' представляют собой уходящие группы, которые являются одинаковыми или разными, и проиллюстрированы без ограничения галогеном, мезилатом, тозилатом или трифлатом. Кроме того, реагенты, растворители, значения температуры, катализаторы и лиганды не ограничены тем, что изображено в иллюстративных целях. Определенные аббревиатуры и акронимы, хорошо известные специалистам настоящей области техники, которые используются в схемах, изложены ниже для ясности.

Аббревиатуры и акронимы

Следующие аббревиатуры и акронимы могут быть использованы в настоящей заявке:

водн. = водный;

B₂pin₂ = бис(пинаколато)дибор;

n-Bu₃P = три-*n*-бутилфосфин;

№ CAS = регистрационный номер Службы Chemical Abstract;

соед. = соединение;

сутки = сутки(суток);

DCM = дихлорметан;

DIEA = DIPEA = *N,N*-диизопропилэтиламин;

DMF = *N,N*-диметилформамид;

DMSO = диметилсульфоксид;

DMA = *N,N*-диметилацетамид;

drpf = 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен);

EtOAc = этилацетат;

прим. = пример;

FCC = колоночная флэш-хроматография с применением силикагеля;

ч = час(ы);

LDA = диизопропиламид лития;

LiHMDS = бис(триметилсилил)амид лития [LiN(SiMe₃)₂];

MeOH = метанол;

мин = минуты;

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ = трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0);

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ = [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II);

к. т. = комнатная температура;

нас. = насыщенный раствор;

TFA = трифторуксусная кислота;

THF = тетрагидрофуран;

Xantphos = 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (№ CAS 161265-03-8);

XtalFluor-E = (диэтиламино)дифторсульфония тетрафторборат (№ CAS 63517-29-3);

Общие схемы синтеза

Схема 1: Если L отсутствует (т. е., прямая связь)

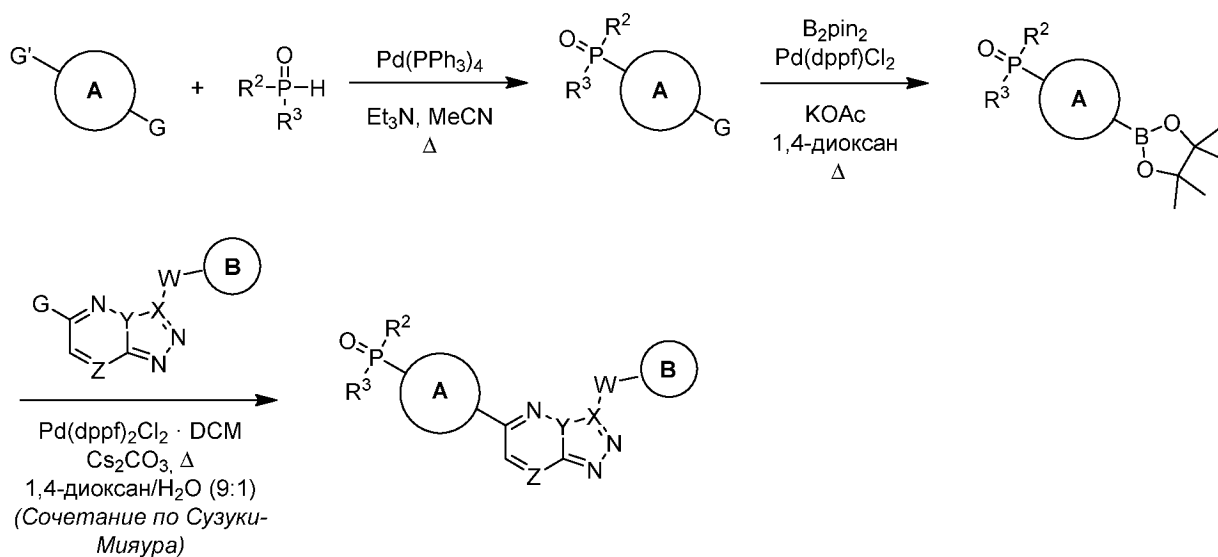


Схема 2: Если L отсутствует (т. е., прямая связь)

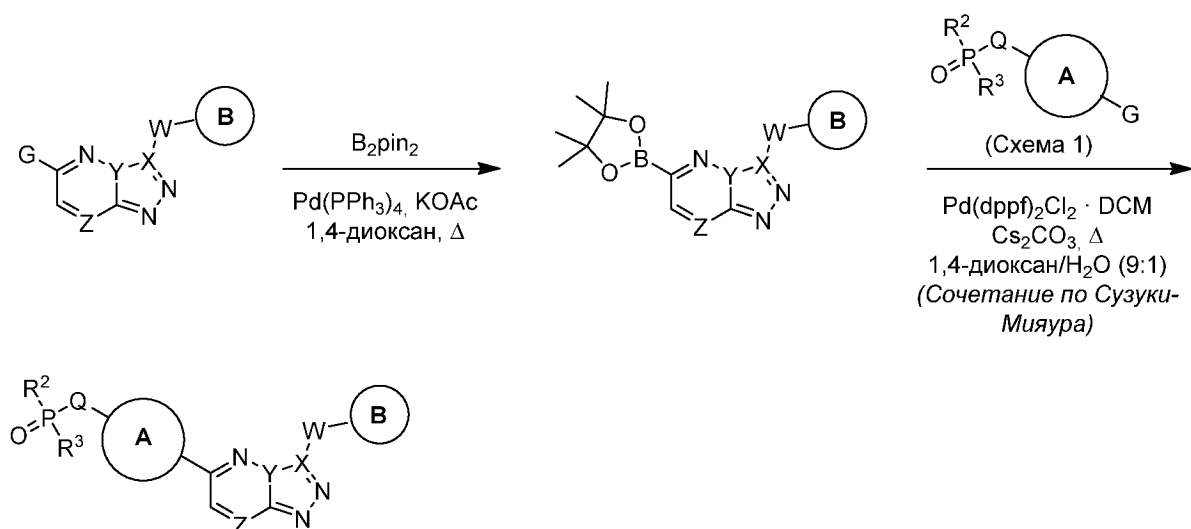


Схема 3: Если L представляет собой NR^1

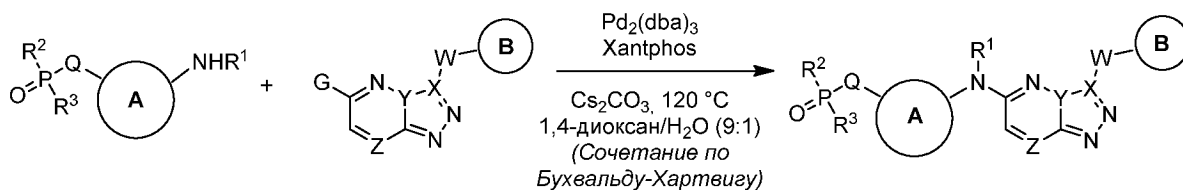


Схема 4: Если L представляет собой O, S или NR^1

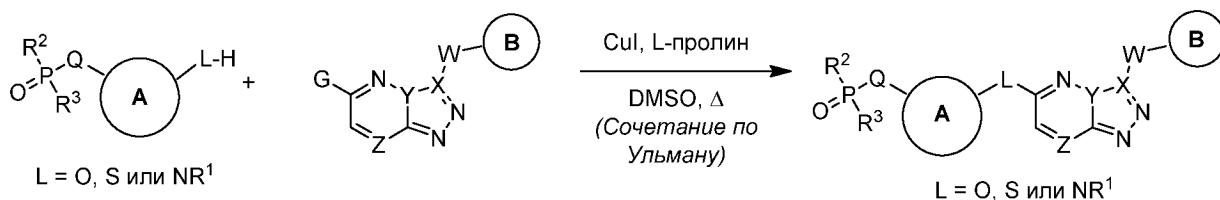


Схема 5: Если L представляет собой O, S или NR^1

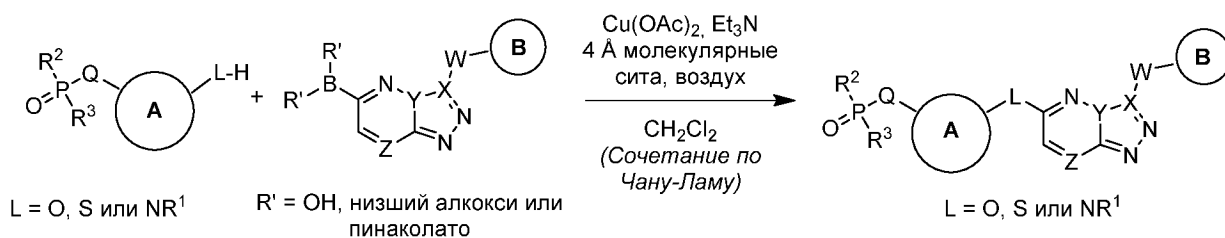


Схема 6: Если L представляет собой O, S или NR^1

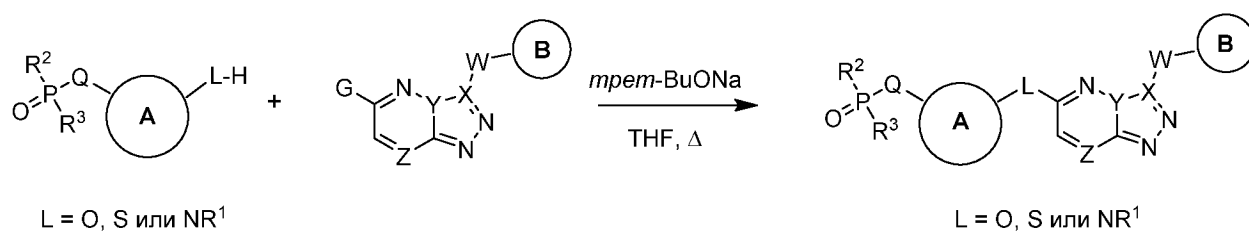


Схема 7: Если L представляет собой CH₂

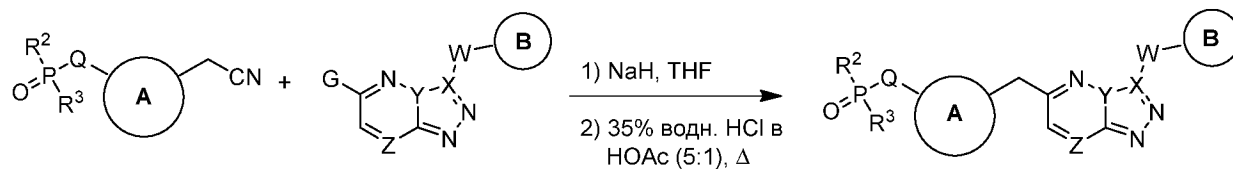


Схема 8: Если Q представляет собой CH₂

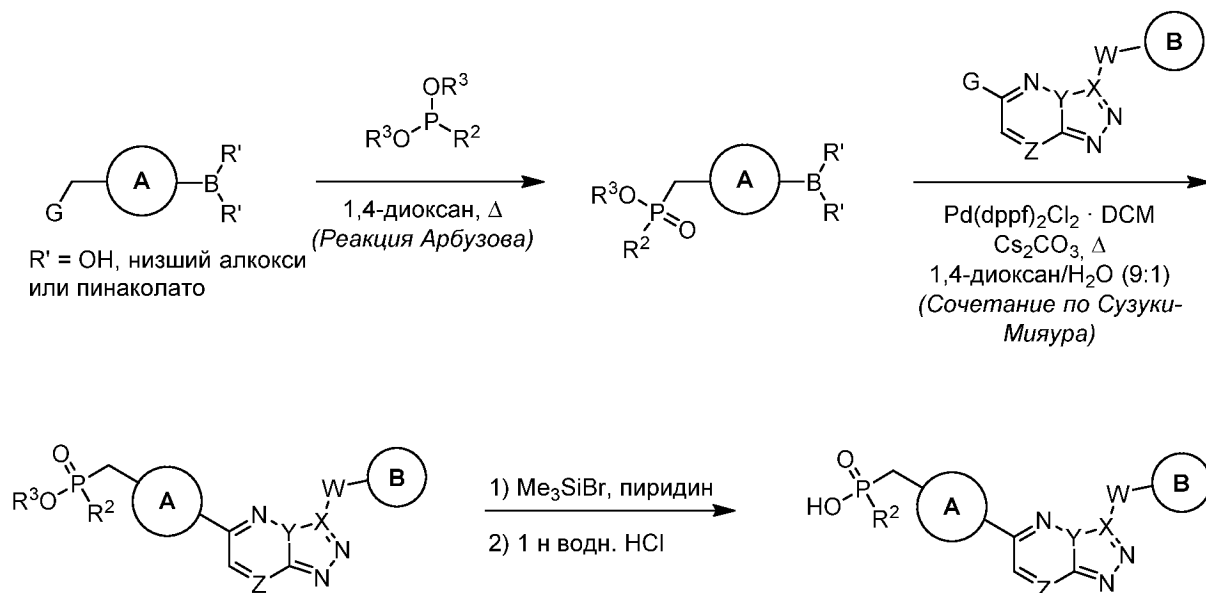


Схема 9: Синтез [1.2.4]триазоло[4,3-*b*][1.2.4]триазиновых производных

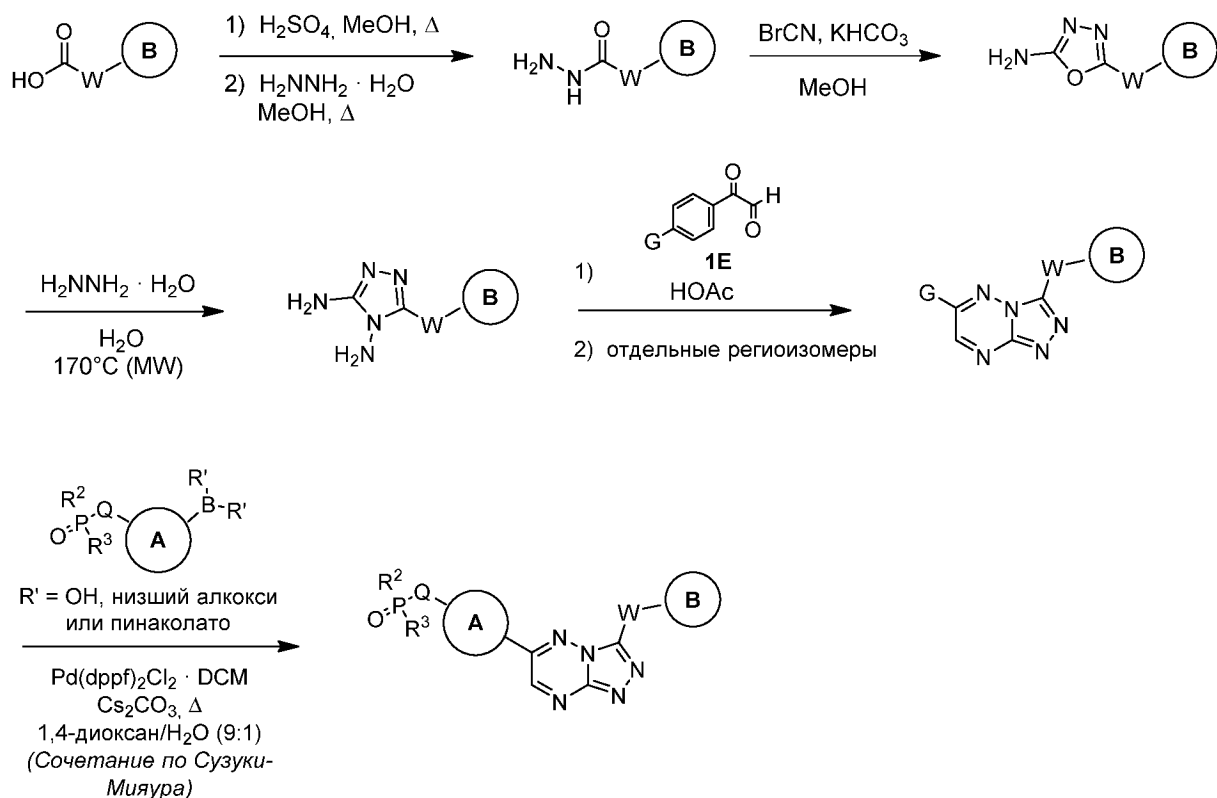


Схема 10: Синтез [1.2.4]триазоло[4,3-*b*]пиридазиновых производных

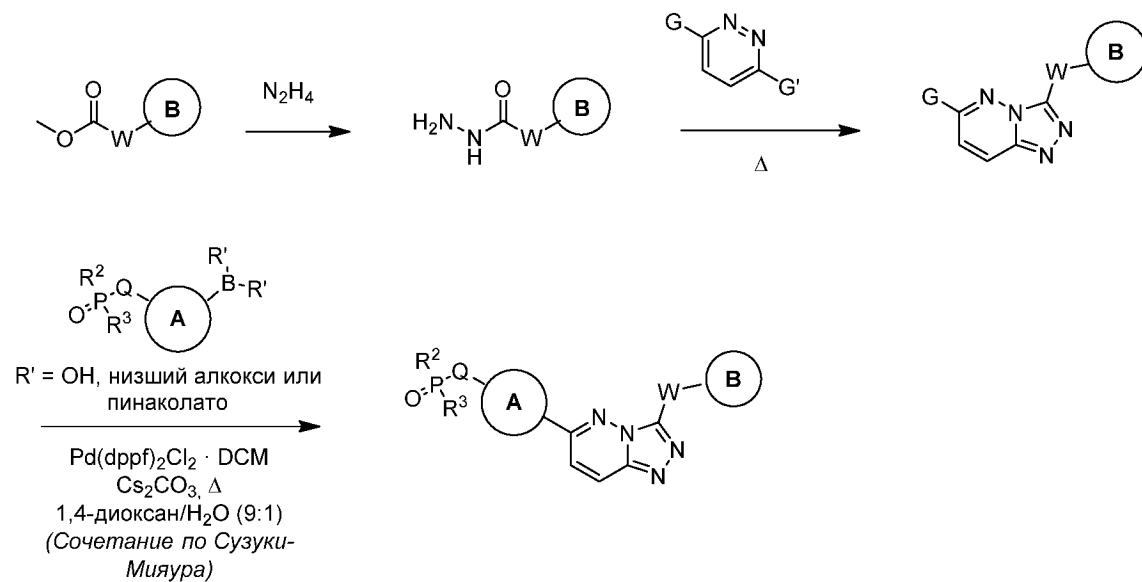
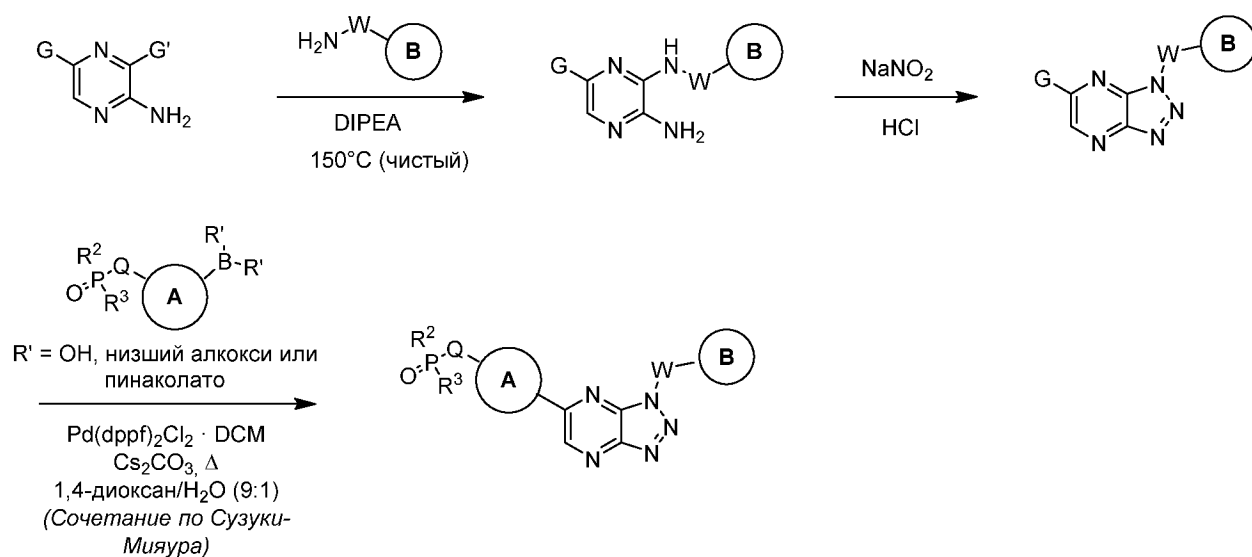


Схема 11: Синтез [1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиридазиновых производных



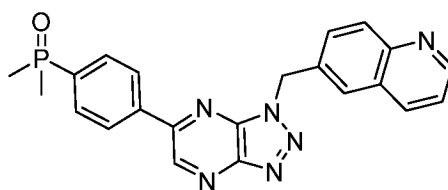
Полученные таким образом соединения могут быть дополнительно модифицированы на своих внешних положениях с получением требуемых соединений. Трансформации при химии синтеза описаны, например, в R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); и L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) и в их последующих изданиях. Соединения формулы **IV** и/или их фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем изобретении, могут быть очищены методом колоночной хроматографии, высокоэффективной жидкостной хроматографии, кристаллизации или другими подходящими способами.

ПРИМЕРЫ

Следующие неограничивающие примеры дополнительно иллюстрируют определенные аспекты по настоящему изобретению. Такие соединения получали согласно общим схемам синтеза, описанным выше.

Пример 1

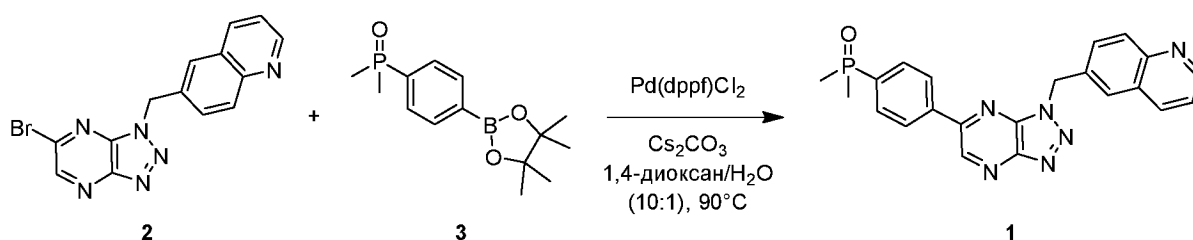
Диметил(4-(1-(хинолин-6-илметил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пирозин-6-ил)фенил)-фосфиноксид (**1**)



1

Соединение **1** получали согласно схеме 12.

Схема 12

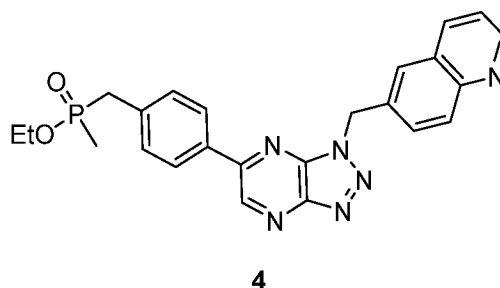


Способ А

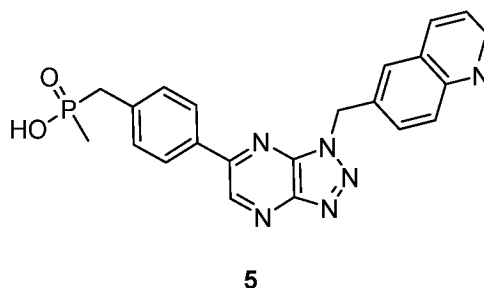
Диметил(4-(1-(хинолин-6-илметил)-1H-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиразин-6-ил)фенил)-фосфиноксид (1). 6-((6-Бром-1H-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиразин-1-ил)метил)хинолин (**2**) (56 мг, 0,16 ммоль; № CAS 956907-14-5), диметил(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)фосфиноксид (**3**) (112 мг, 0,40 ммоль; № CAS 1394346-20-3) и карбонат цезия (156 мг, 0,48 ммоль) объединяли в 10 мл 1,4-диоксана/воды (10:1). Реакционную смесь дегазировали N₂, затем добавляли Pd(dppf)Cl₂ (20 мг, 0,02 ммоль) и смесь нагревали при 90°C с перемешиванием в течение 6 ч. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с применением MeOH-CH₂Cl₂ градиента с получением 42 мг диметил(4-(1-(хинолин-6-илметил)-1H-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиразин-6-ил)фенил)-фосфиноксида (**1**) в виде каштанового твердого вещества: MS (*m/z*) MH⁺ 415; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 1,85 (d, *J* = 13,0 Гц, 6H), 6,27 (s, 2H), 7,52-8,85 (перекрывание m, 10H), 9,41 (s, 1H).

Примеры 2 и 3

Этилметил(4-(1-(хинолин-6-илметил)-1H-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиразин-6-ил)бензил)-фосфинат (**4**)

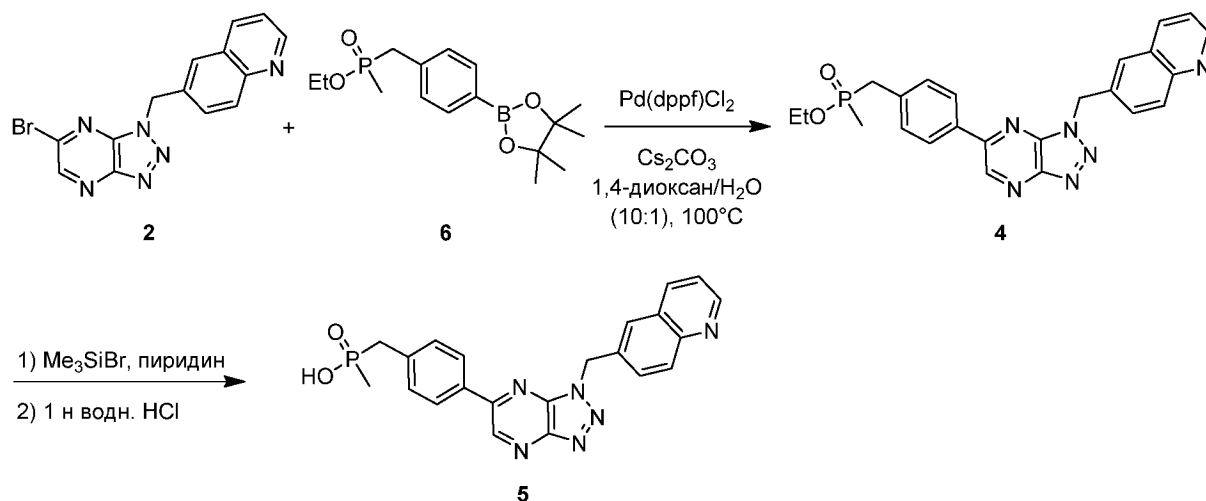


Метил(4-(1-(хинолин-6-илметил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиразин-6-ил)бензил)-фосфиновая кислота (**5**)



Соединения **4** и **5** получали согласно схеме 13.

Схема 13



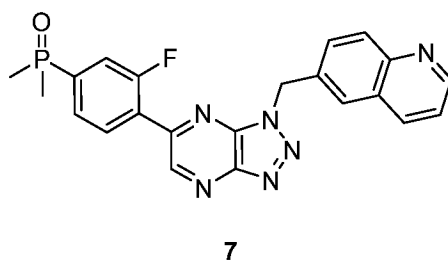
Этилметил(4-(1-(хинолин-6-илметил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиразин-6-ил)бензил)фосфинат (4**). 6-((6-Бром-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиразин-1-ил)метил)хинолин (**2**) (585 мг, 1,7 ммоль; № CAS 956907-14-5), Cs₂CO₃, (1,7 г, 5,1 ммоль), этилметил(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)фосфинат (**6**) (1,4 г, 4,25 ммоль; № CAS 1273492-75-3) объединяли в 10 мл 1,4-диоксане/воде (10:1). Смесь дегазировали N₂, затем добавляли Pd(dppf)Cl₂ (140 мг, 0,17 ммоль) и смесь нагревали с перемешиванием при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали методом**

хроматографии на силикагеле с применением MeOH-CH₂Cl₂ градиента с получением 537 мг этилметил(4-(1-(хинолин-6-илметил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиазин-6-ил)бензил)фосфината (**4**) в виде каштанового полутвердого вещества: MS (*m/z*) MH⁺ = 459; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,30 (t, *J* = 7,0 Гц, 3H), 3,40 (s, 2H), 4,04-4,09 (m, 2H), 6,23 (s, 2H), 7,50-8,36 (перекрывание m, 9 H), 8,76-8,84 (m, 1H), 9,32 (s, 1H).

Метил(4-(1-(хинолин-6-илметил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиазин-6-ил)бензил)-фосфиновая кислота (5**).** К раствору этилметил(4-(1-(хинолин-6-илметил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиазин-6-ил)бензил)фосфината (**4**) (537 мг, 1,0 ммоль) в 7 мл пиридина по каплям добавляли триметилсилилбромид (0,4 мл, 3,0 ммоль) с перемешиванием при комнатной температуре. Через 2 ч добавляли дополнительно 0,5 мл триметилсилилбромида до завершения превращения, как наблюдали при помощи LC/MS. После полных 4 ч смесь концентрировали и перемешивали с избытком водн. 1 н HCl в течение 2 ч. Осадок собирали, тщательно промывали водой, а затем растирали в порошок с горячим метанолом. Полученное твердое вещество собирали и сушили в вакууме с получением 489 мг метил(4-(1-(хинолин-6-илметил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиазин-6-ил)бензил)-фосфиновой кислоты (**5**) в виде белого твердого вещества: MS (*m/z*) MH⁺ = 489; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 1,24 (d, *J* = 14,0 Гц, 3H), 3,20 (s, 2H), 6,30 (s, 2H), 7,45-9,17 (m, 10H), 9,45 (s, 1H).

Пример 4

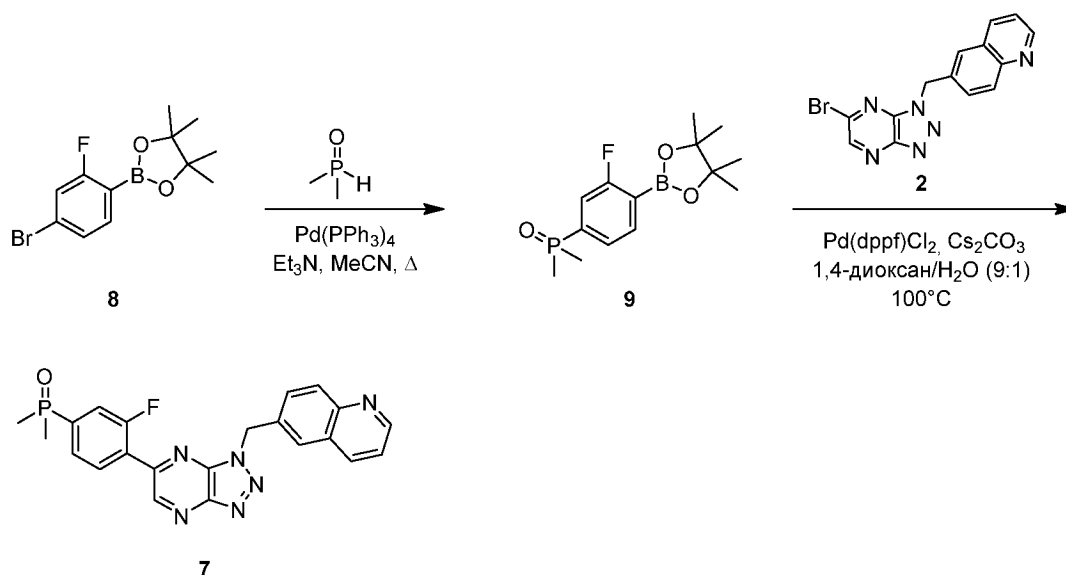
(3-Фтор-4-(1-(хинолин-6-илметил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиазин-6-ил)фенил)диметилфосфиноксид (**7**)



7

Соединение **7** получали согласно схеме 14.

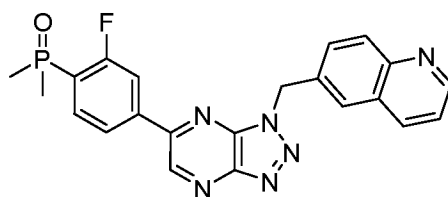
Схема 14.



(3-Фтор-4-(1-(хинолин-6-илметил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиразин-6-ил)фенил)-диметилфосфиноксид (7). Раствор 2-(4-Бром-2-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (**8**) (200 мг, 0,67 ммоль), диметилфосфиноксида (53 мг, 0,67 ммоль) и триэтиламина (2,68 ммоль) в 5 мл CH_3CN дегазировали N_2 . Тетракис(трифенилфосфин)палладий (**0**) (0,033 ммоль) добавляли и смесь перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 7 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (**9**) объединяли с 6-((6-бром-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиразин-1-ил)метил)хинолином (**2**) (92 мг, 0,27 ммоль; № CAS 956907-14-5) и Cs_2CO_3 (266 мг, 0,81 ммоль) в 10 мл 9:1 смеси диоксана/ H_2O и дегазировали N_2 . $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (124 мг, 0,17 ммоль) добавляли и смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали и неочищенный остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, градиент MeOH в CH_2Cl_2), а затем растирали в порошок выделенный продукт с диэтиловым эфиром с получением (3-фтор-4-(1-(хинолин-6-илметил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиразин-6-ил)фенил)диметил-фосфиноксида (**7**) в виде коричневого полутвердого вещества: MS (m/z) MH^+ 434; ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 1,87 (d, $J = 13,6$ Гц, 6H), 6,28 (s, 2H), 7,33-8,44 (перекрывание m, 7H), 8,84-8,53 (m, 1H), 9,25-9,26 (m, 1H).

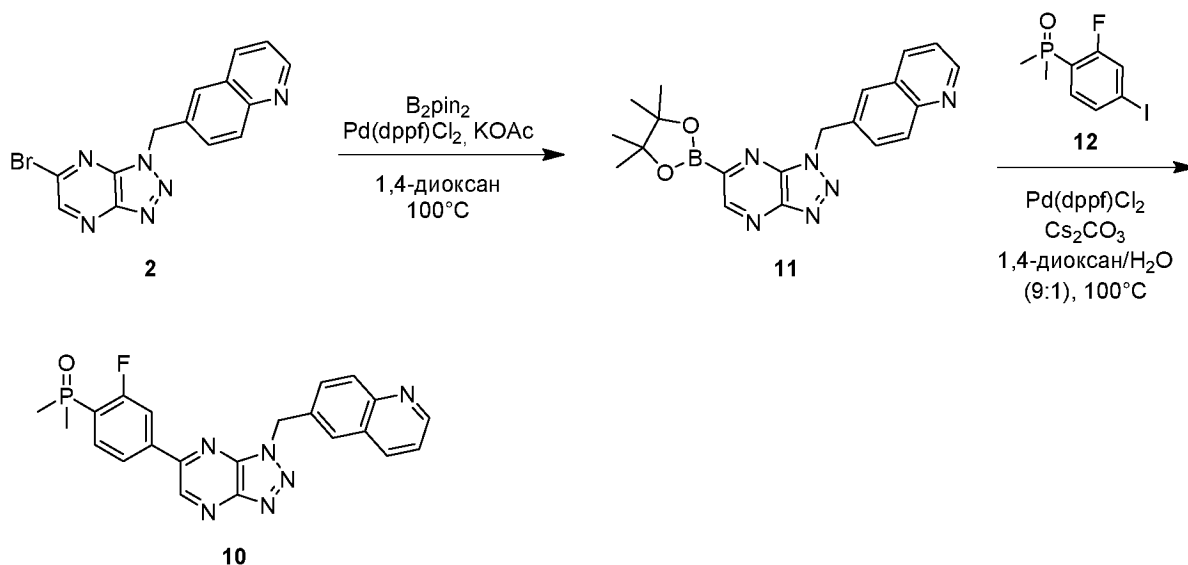
Пример 5

(2-Фтор-4-(1-(хинолин-6-илметил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиразин-6-ил)фенил)диметилфосфиноксид (10**)**

**10**

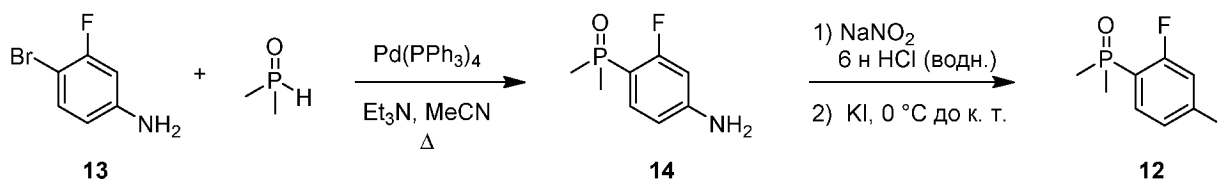
Соединение **10** получали согласно схеме 15.

Схема 15



Синтез требуемого исходного вещества (2-фтор-4-йодфенил)диметилфосфиноксида (**12**) показан ниже на схеме 16.

Схема 16



Способ В

(4-Амино-2-фторфенил)диметилфосфиноксид (14). Триэтиламин (7,5 мл, 53,8 ммоль) добавляли к перемешиваемому прозрачному бесцветному раствору 4-бром-3-фторанилина (**13**) (2,55 г, 13,4 ммоль) и диметилфосфиноксида (1,05 г, 13,4 ммоль) в ацетонитриле (45 мл) при температуре окружающей среды. Перемешиваемый раствор переносили через 10 дегазирующих циклов вакуумирования (пока растворитель слегка

кипит) с последующим покрыванием N_2 . Тетракис(трифенилфосфин) палладий (0) (799 мг, 0,7 ммоль) добавляли к реакционной смеси и систему проводили снова через 10 дегазирующих циклов. Полученную суспензию затем нагревали с обратным холодильником при перемешивании в атмосфере N_2 и наблюдали при помощи UPLC-MS. Через 2 суток добавляли дополнительно диметилфосфиноксид (0,52 г, 6,7 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (324,1 мг, 0,3 ммоль) при продувании N_2 и реакцию оставляли проходить с обратным холодильником в течение всего 6 суток. Охлажденную реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием с градиентом 1-10% MeOH (с содержанием 2% конц. NH_4OH) в CH_2Cl_2 с получением 1,0 г (4-амино-2-фторфенил)диметилфосфиноксида (**14**) в виде грязно-белого твердого вещества: MS (m/z) $MH^+ = 188$; 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$): δ 7,38-7,28 (m, 1H), 6,46 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,37-6,31 (m, 1H), 6,00 (s, 2H), 1,58 (d, $J = 13,5$ Гц, 6H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $DMSO-d_6$): δ 163,8 (d, $J = 245,0$ Гц), 155,1 (d, $J = 245,0$ Гц), 133,8, 110,0 (d, $J = 9,7$ Гц), 107,0 (d, $J = 103,5$ Гц), 99,8 (d, $J = 26,3$ Гц), 1 (d, $J = 71,0$ Гц).

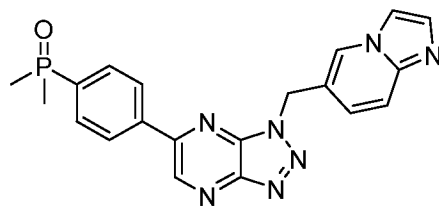
(2-Фтор-4-йодфенил)диметилфосфиноксид (12). Раствор нитрита натрия (122 мг, 1,8 ммоль) в воде (3 мл) медленно добавляли при $0^\circ C$ под поверхность раствора (4-амино-2-фторфенил)диметилфосфиноксида (**14**) (302 мг, 1,6 ммоль) в 50 мл 6 н водн. HCl. Холодный, теперь оранжевый, раствор перемешивали при $0^\circ C$ в течение 5 мин, а затем раствор йодида калия (401 мг, 2,4 ммоль) в воде (3 мл) добавляли одной порцией. Происходило выделение газа (N_2), и реакционная смесь становилась черной. Затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 5 мин., выливали в 20% водн. NaOH и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили ($CaSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием с градиентом 1-10% MeOH в CH_2Cl_2 с получением 31,5 мг (2-фтор-4-йодфенил)диметилфосфиноксида (**12**) в виде белого твердого вещества: MS (m/z) $MH^+ = 299$; 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$): δ 7,82-7,78 (m, 1H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,58-7,49 (m, 1H), 1,83 (d, $J = 13,8$ Гц, 6H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $DMSO-d_6$): δ 161,5 (d, $J = 255,5$ Гц), 134,4 (dd, $J = 13,4, 6,8$ Гц), 133,5 (t, $J = 4,9$ Гц), 125,2 (dd, $J = 31,4, 20,1$ Гц), 120,5 (dd, $J = 95,4, 19,9$ Гц), 99,5 (dd, $J = 11,1, 5,3$ Гц), 16,2 (d, $J = 74,0$ Гц).

(2-Фтор-4-(1-(хинолин-6-илметил)-1H-[1.2.3]триазоло[4,5-b]пирозин-6-ил)фенил)-диметил-фосфиноксид (10). Смесь 6-((6-бром-1H-[1.2.3]триазоло[4,5-b]пирозин-1-ил)метил)хинолина (**2**) (50 мг, 0,15 ммоль; № CAS 956907-14-5), бис(пинаколато)дибора (74

мг, 0,3 ммоль) и KOAc (74 мг, 0,75 ммоль) в 7 мл 1,4-диоксане дегазировали N₂ в течение 15 мин. Добавляли Pd(dppf)Cl₂ (11 мг, 0,015 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником с наблюдением израсходования соединения **2**. Через 3 ч смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт 6-((6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиразин-1-ил)метил)хинолин (**11**) объединяли с (2-фтор-4-йодфенил)диметилфосфиноксидом (**12**) (30 мг, 0,1 ммоль) и Cs₂CO₃ (98 мг, 0,3 ммоль) в 10 мл диоксана/H₂O (9:1), и смесь дегазировали N₂. Добавляли Pd(dppf)Cl₂ (8 мг, 0,01 ммоль) и смесь нагревали до 100°C в течение 3,5 ч. Полученную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, градиент MeOH-CH₂Cl₂) с получением 17 мг (2-фтор-4-(1-(хинолин-6-илметил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиразин-6-ил)фенил)диметилфосфиноксида (**10**) в виде каштанового твердого вещества: MS (*m/z*) MH⁺ = 434; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,87 (d, *J* = 13,0 Гц, 6H), 3,20 (s, 2H), 6,18 (s, 2H), 7,42-8,17 (m, 8H), 8,92 (s, 1H), 9,24 (s, 1H).

Пример 6

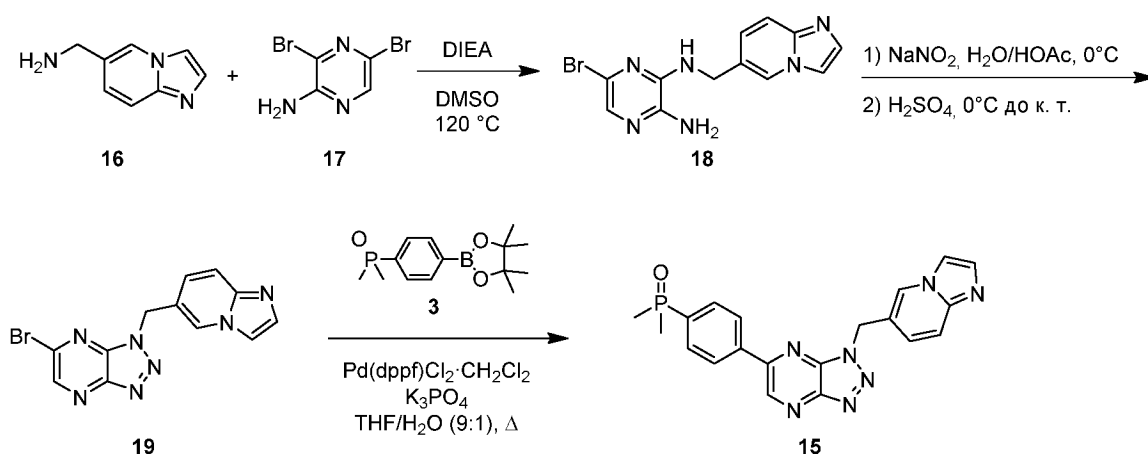
(4-(1-(Имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-илметил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиразин-6-ил)фенил)диметилфосфиноксид (**15**)



15

Соединение **15** получали согласно схеме 17.

Схема 17



Способ С

6-Бром-*N*²-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-илметил)пиазин-2,3-диамин (18).

Перемешанный раствор имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-илметанамина (16) (638,7 мг, 3,5 ммоль; № CAS 132213-03-7), 3,5-дибромпиазин-2-амина (17) (2,6 г, 10,4 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (3,0 мл, 17,2 ммоль) в безводном DMSO (17,5 мл) нагревали при 120 °C в атмосфере N₂, пока превращение не было завершено (4 суток). Охлажденный раствор затем разделяли между водой и EtOAc, и органический экстракт промывали нас. водн. NaCl, сушили (CaSO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием 1-10% градиентом MeOH (содержащим 2% конц. NH₄OH) в CH₂Cl₂. Полученное вещество кристаллизовали из кипящего EtOAc с получением 435 мг 6-бром-*N*²-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-илметил)пиазин-2,3-диамина (18) в виде желтого порошка: MS (*m/z*) MH⁺ = 319.

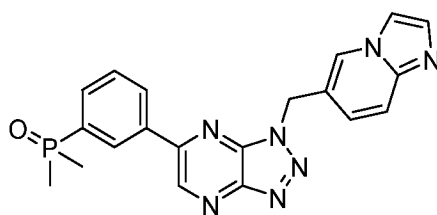
6-Бром-1-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-илметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиазин (19). Холодный раствор нитрита натрия (191 мг, 2,8 ммоль) в воде (1,0 мл) быстро добавляли пипеткой под поверхность перемешанного, 0 °C раствора 6-бром-*N*²-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-илметил)пиазин-2,3-диамина (18) (588 мг, 1,8 ммоль) в 10 мл смеси уксусной кислоты/воды (1:1). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин, а затем нагревали до комнатной температуры в течение 1,5 ч. Конц. H₂SO₄ (50 дл) добавляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Раствор охлаждали и значение pH доводили приблизительно до 10 при помощи 20% водн. NaOH, а затем экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили (CaSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием с градиентом 0-5% MeOH в CH₂Cl₂ с получением 301 мг 6-бром-1-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-илметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиазина (19) в виде белого

твёрдого вещества: MS (m/z) $MH^+ = 330$; 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$): δ 9,01 (s, 1H), 8,71-8,70 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,27 (dd, $J = 9,3, 1,8$ Гц, 1H), 6,01 (s, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $DMSO-d_6$): δ 147,9, 146,3, 144,3, 141,3, 138,6, 134,2, 127,9, 127,2, 126,9, 125,4, 119,9, 117,6, 114,1, 48,6.

(4-(1-(Имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-илметил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пирозин-6-ил)-фенил)диметилфосфиноксид (15). Быстро перемешанную смесь 6-бром-1-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-илметил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пирозина (19) (74 мг, 0,2 ммоль), диметил(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)фосфиноксида (3) (62 мг, 0,2 ммоль), трикалийфосфата (234 мг, 1,1 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (37 мг, 0,05 ммоль) в 10 мл THF/воде (9:1) дегазировали, а затем нагревали с обратным холодильником в атмосфере N_2 в течение 30 мин. Охлажденную реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием с градиентом 0-10% MeOH в CH_2Cl_2 с получением 61 мг желтого масла, которое кристаллизовали из EtOAc/гептана с получением 44 мг (4-(1-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-илметил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пирозин-6-ил)фенил)диметил-фосфиноксида (15) в виде грязно-белого порошка: MS (m/z) $MH^+ = 404$; 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$): δ 9,57 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,44 (dd, $J = 8,2, 1,9$ Гц, 2H), 8,04-7,97 (m, 3H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,36 (dd, $J = 9,3, 1,4$ Гц, 1H), 1,73 (d, $J = 13,4$ Гц, 6H).

Пример 7

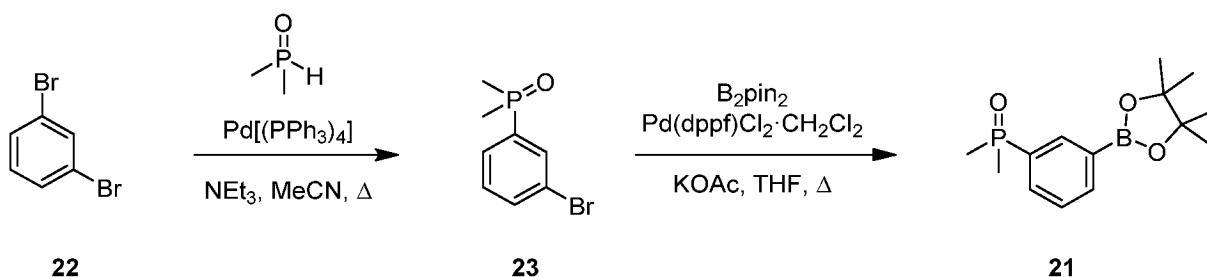
(3-(1-(Имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-илметил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пирозин-6-ил)фенил)-диметилфосфиноксид (20)



20

Синтез требуемого исходного вещества (диметил(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)фосфиноксида (21) показан ниже на схеме 18.

Схема 18



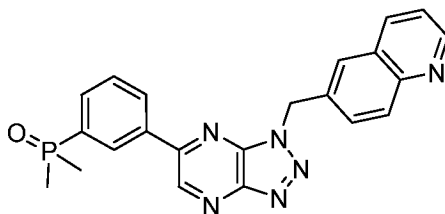
(3-Бромфенил)диметилфосфиноксид (23). Триэтиламин (3,8 мл, 27,3 ммоль) добавляли к прозрачному бесцветному раствору температуры окружающей среды 1,3-дибромбензола (1,6 г, 6,8 ммоль) и диметилфосфиноксида (0,5 г, 6,6 ммоль) в безводном ацетонитриле (23 мл). Перемешиваемый раствор дегазировали проведением его через 10 циклов вакуумирования (пока растворитель слегка кипит)/N₂ покрывания. Затем добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (409 мг, 0,4 ммоль) и реакцию снова проводили через 10 циклов дегазирования. Полученную суспензию нагревали с обратным холодильником при перемешивании в атмосфере N₂ в течение 2,5 ч. Охлажденную реакцию смесь фильтровали, фильтрат концентрировали в вакууме и очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием с градиентом 0-5% MeOH в CH₂Cl₂ с получением (3-бромфенил)-диметилфосфиноксида (650 мг) в виде белого твердого вещества: MS (*m/z*) МН⁺ = 233; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 7,97-7,92 (m, 1H), 7,82-7,75 (m, 2H), 7,54-7,46 (m, 1H), 1,67 (d, *J* = 13,5 Гц, 6H); ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*₆): δ 139,6 (d, 91,5 Гц), 134,5 (d, 2,3 Гц), 132,7 (d, 10,5 Гц), 131,3 (d, 11,6 Гц), 129,3 (d, 9,2 Гц), 122,6 (d, 14,3 Гц), 18,0 (d, 70,6 Гц).

Диметил(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)фосфиноксид (21). Смесь (3-бромфенил)диметилфосфиноксида (23) (647 мг, 2,8 ммоль), бис(пинаколато)дибора (1,4 г, 5,6 ммоль), ацетата калия (1,4 г, 13,9 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (456 мг, 0,6 ммоль) в безводном THF (13,9 мл) дегазировали и нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Охлажденную реакцию смесь разделяли между нас. водн. NaCl и этилацетатом. Органический слой сушили (CaSO₄), фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием с градиентом 0-10% MeOH в CH₂Cl₂. Полученное вещество перекристаллизовывали из смеси EtOAc и гептана с получением 330 мг диметил(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)фосфиноксида (21) в виде светло-коричневого кристаллического порошка: MS (*m/z*) МН⁺ = 281.

(3-(1-(Имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-илметил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиразин-6-ил)фенил)диметилфосфиноксид (20). Соединение **20** получали процедурой, аналогичной примеру 6, замещением диметил(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)фосфиноксида (**3**) диметил(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)фосфиноксидом (**21**) с получением соединения **20** в виде грязно-белого порошка: MS (*m/z*) MH^+ = 404; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 9,58 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 11,9 Гц, 1H), 8,49 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 8,04-7,97 (m, 2H), 7,78 (ddd, *J* = 7,7, 7,7, 2,6 Гц, 1H), 7,60-7,57 (m, 2H), 7,37 (dd, *J* = 9,3, 1,5 Гц, 1H), 6,10 (s, 2H), 1,77 (d, *J* = 13,4 Гц, 6H).

Пример 8

Диметил(3-(1-(хинолин-6-илметил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиразин-6-ил)фенил)фосфиноксид (**24**)

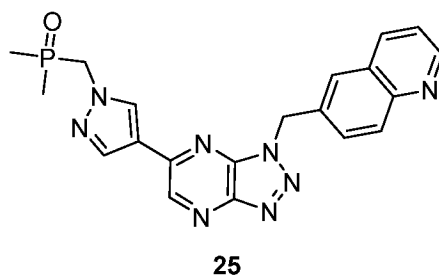


24

Соединение **24** получали из **2** процедурой, аналогичной той, которая описана для примера 1, замещением диметил(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)фосфиноксида (**3**) диметил(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)фосфиноксидом (**21**) с получением диметил(3-(1-(хинолин-6-илметил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиразин-6-ил)фенил)фосфиноксида (**24**) в виде белого порошка: MS (*m/z*) MH^+ = 415; (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 9,59 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 8,64 (d, *J* = 11,8 Гц, 1H), 8,47 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 8,07-7,96 (m, 3H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 6,28 (s, 2H), 1,75 (d, *J* = 13,4 Гц, 6H).

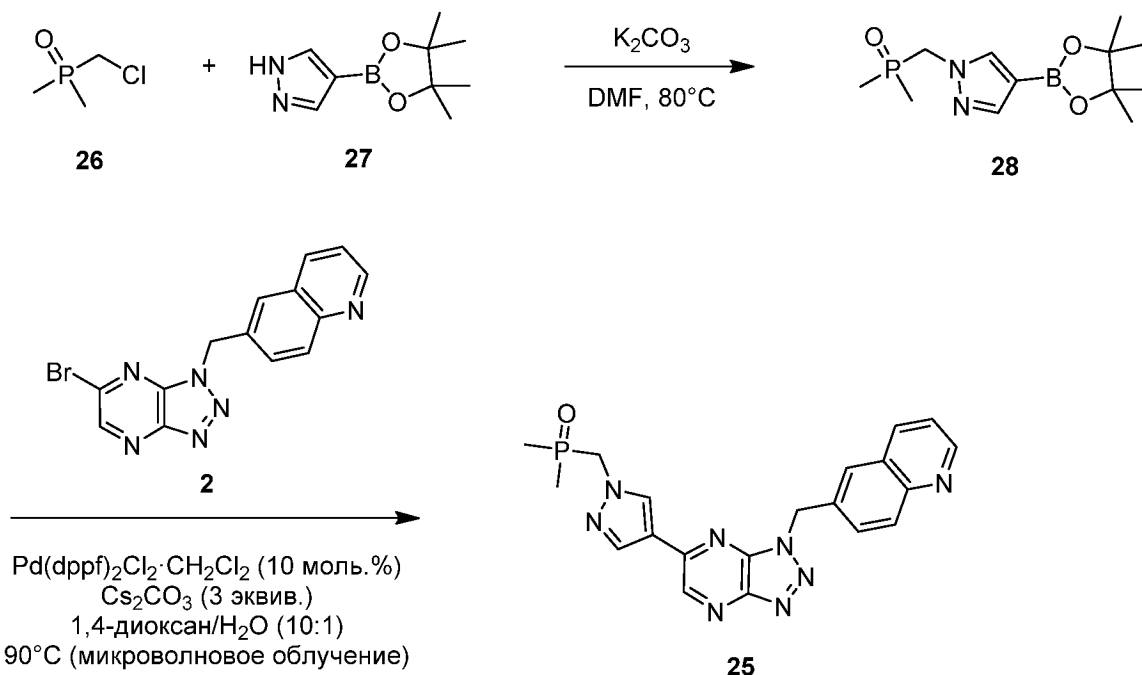
Пример 9

Диметил((4-(1-(хинолин-6-илметил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиразин-6-ил)-1*H*-пирозол-1-ил)метил)фосфиноксид (**25**)



Соединение **25** получали согласно схеме 19.

Схема 19



Способ D

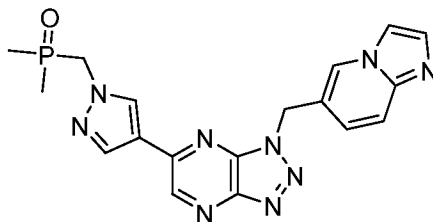
Диметил((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-фосфиноксид (28). Карбонат калия (1,31 г, 9,48 ммоль) добавляли одной порцией к раствору (хлорметил)диметилфосфиноксида (**26**) (792 мг, 6,26 ммоль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (**27**) (614 мг, 3,16 ммоль) в безводном DMF (32 мл). Полученную взвесь нагревали при 80°C при перемешивании в атмосфере N₂ в течение 36 ч, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растирали в порошок с гексаном и очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием с градиентом 0-15% MeOH в CH₂Cl₂ с получением 554 мг (62%) диметил((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-фосфиноксида (**28**) в виде белого твердого вещества. MS (*m/z*) MH⁺ =

285; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7,80 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 4,58 (d, $J = 8,41$ Гц, 2H), 1,53 (d, $J = 13,1$ Гц, 6H), 1,32 (s, 12H).

Диметил((4-(1-(хинолин-6-илметил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиразин-6-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метил)фосфиноксид (25). 6-((6-Бром-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиразин-1-ил)метил)хинолин (**2**) (50 мг, 0,1466 ммоль; № CAS 956907-14-5), диметил((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метил)фосфиноксид (**28**) (50 мг, 0,1759 ммоль), Cs_2CO_3 (143 мг, 0,4398 ммоль) и 5,5 мл 1,4-диоксан/ H_2O (10:1) добавляли к реакционной пробирке под микроволновым облучением объемом 10 мл, оснащенной магнитной мешалкой и септой. Реакционную смесь дегазировали медленным барботированием N_2 по всей реакционной смеси с перемешиванием в течение 1 ч. Добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (12 мг, 0,0147 ммоль), дегазирование продолжали в течение дополнительных 10 мин, а затем реакционную пробирку помещали в микроволновый реактор SEM Discover при 90°C в течение 16 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток растирали в порошок 3 раза с 10 мл порциями смеси $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1). Объединенные порошки концентрировали в вакууме и остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием с градиентом 0-10% MeOH в CH_2Cl_2 с получением 51 мг (69%) диметил((4-(1-(хинолин-6-илметил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиразин-6-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метил)фосфиноксида (**25**) в виде каштанового твердого вещества: MS (m/z) $\text{MH}^+ = 419$; ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 9,10 (s, 1H), 8,84, $J = 4,3$, 1,4 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,40-8,30 (m, 2H), 8,40-8,20 (m, 2H), 7,89 (dd, $J = 8,9$, 1,8 Гц, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,4$, 4,3 Гц, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,85 (d, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,64 (d, $J = 13,5$ Гц, 6H).

Пример 10

((4-(1-(Имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-илметил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиразин-6-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метил)диметилфосфиноксид (**29**)



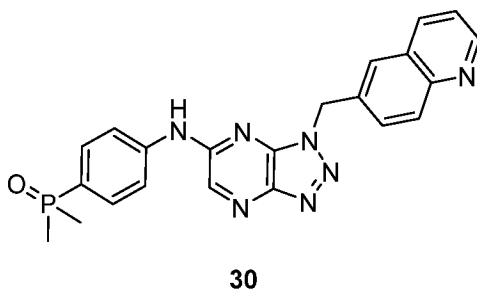
29

Соединение **29** получали процедурами, аналогичными тем, что описаны для примера 9, замещением 6-((6-бром-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиразин-1-ил)метил)хинолина (**2**) 6-бром-

1-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-илметил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиазином (**19**) с получением ((4-(1-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-илметил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиазин-6-ил)-1*H*-пиазол-1-ил)метил)диметилфосфиноксида (**29**) в виде грязно-белого порошка: MS (*m/z*) MH⁺ = 408; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 9,25 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,81 (d, *J* = 9,2 Гц, 2H), 1,50 (d, *J* = 13,4 Гц, 6H).

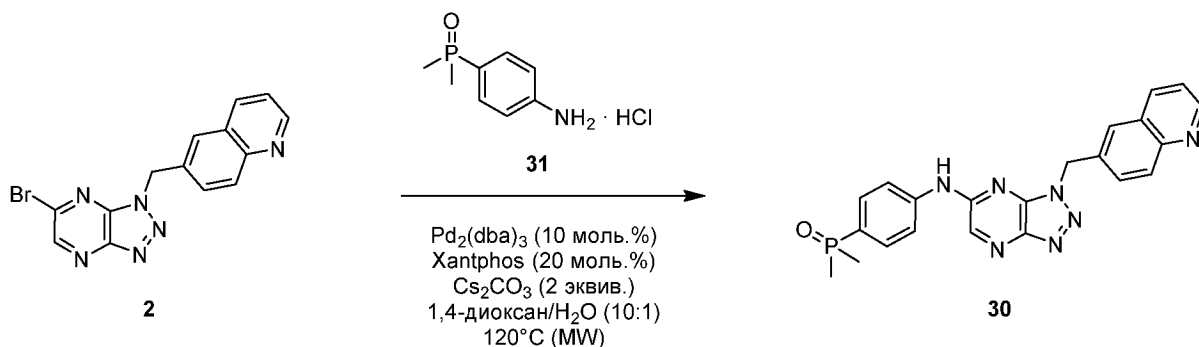
Пример 11

Диметил(4-((1-(хинолин-6-илметил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиазин-6-ил)амино)фенил)фосфиноксид (**30**)



Соединение **30** получали согласно схеме 20.

Схема 20



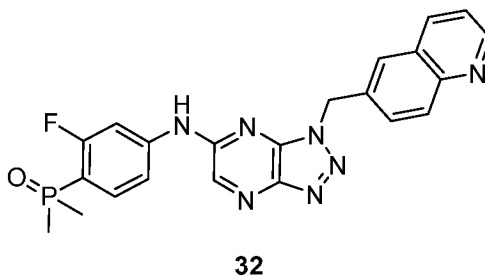
Способ Е

Диметил(4-((1-(хинолин-6-илметил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиазин-6-ил)амино)-фенил)фосфиноксид (**30**). 6-((6-Бром-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиазин-1-ил)метил)-хинолин (**2**) (68 мг, 0,1993 ммоль; № CAS 956907-14-5), (4-аминофенил)диметилфосфиноксида гидрохлорид (**31**) (45 мг, 0,2192 ммоль), Cs₂CO₃ (130 мг, 0,3986 ммоль) и 5,5 мл 1,4-диоксана/Н₂О (10:1) добавляли к реакционной пробирке под микроволновым облучением объемом 10 мл, оснащенной магнитной мешалкой и септой.

Реакционную смесь дегазировали медленным барботированием N_2 через всю реакционную смесь с перемешиванием в течение 1 ч. Добавляли $Pd_2(dba)_3$ (18 мг, 0,0199 ммоль) и Xantphos (23 мг, 0,0398 ммоль), дегазирование продолжали дополнительно 10 мин, а затем реакционную пробирку помещали в микроволновый реактор CEM Discover при $120^\circ C$ в течение 16 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток растирали в порошок 3 раза 10 мл порциями смеси $CH_2Cl_2/MeOH$ (9:1). Объединенные порошки концентрировали в вакууме и остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием с градиентом 0-15% MeOH в CH_2Cl_2 с получением 13 мг (15%) диметил(4-((1-(хинолин-6-илметил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиразин-6-ил)амино)фенил)фосфиноксида (**30**) в виде грязно-белого твердого вещества: MS (m/z) $MH^+ = 430$; 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 8,85 (dd, $J = 4,3, 1,6$ Гц, 1H), 8,40 (уширенный d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,95-7,86 (m, 2H), 7,82, (dd, $J = 8,8, 2,0$ Гц, 1H), 7,70-7,60 (m, 2H), 7,57 (dd, $J = 8,4, 4,4$ Гц, 1H), 6,07 (s, 2H), 1,78 (d, $J = 13,4$ Гц, 6H).

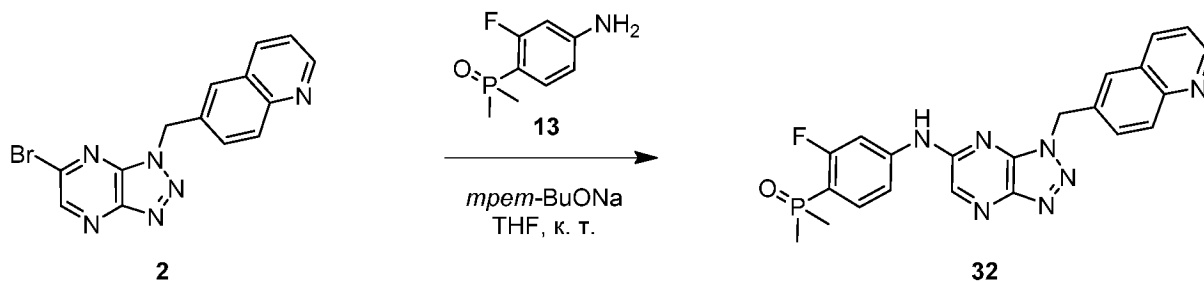
Пример 12

(2-Фтор-4-((1-(хинолин-6-илметил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиразин-6-ил)амино)фенил)диметилфосфиноксид (**32**)



Соединение **32** получали согласно схеме 21.

Схема 21

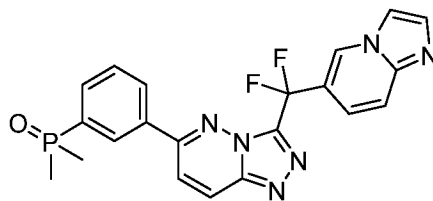


Способ F

(2-Фтор-4-((1-(хинолин-6-илметил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиразин-6-ил)амино)фенил)диметилфосфиноксид (32). Трет-бутилат натрия (124 мг, 1,3 ммоль) добавляли при температуре окружающей среды к перемешанной суспензии (4-амино-2-фторфенил)диметилфосфиноксида (125 мг, 0,7 ммоль) и 6-((6-бром-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиразин-1-ил)метил)хинолина (**2**) (207 мг, 0,6 ммоль) в безводном THF (6,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и полученный темно-коричневый раствор концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием 0-10% MeOH градиентом в EtOAc. Полученное вещество затем кристаллизовали из кипящего EtOAc с получением 41 мг (2-фтор-4-((1-(хинолин-6-илметил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиразин-6-ил)амино)фенил)диметилфосфиноксида (**32**) в виде светло-желтого порошка. Аналитическую пробу получали добавлением избытка безводного 4 н HCl в 1,4-диоксане к MeOH раствору продукта и выпаривали досуха. Остаток повторно растворяли в MeOH, разбавляли диэтиловым эфиром и полученный осадок выделяли фильтрацией с получением HCl соли соединения **32** в виде грязно-белого твердого вещества: MS (*m/z*) MH⁺ = 448; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,85-8,83 (m, 1H), 8,39 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02-7,95 (m, 1H), 7,83 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,72-7,63 (m, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 6,10 (s, 2H), 1,83 (d, *J* = 13,7 Гц, 6H).

Пример 13

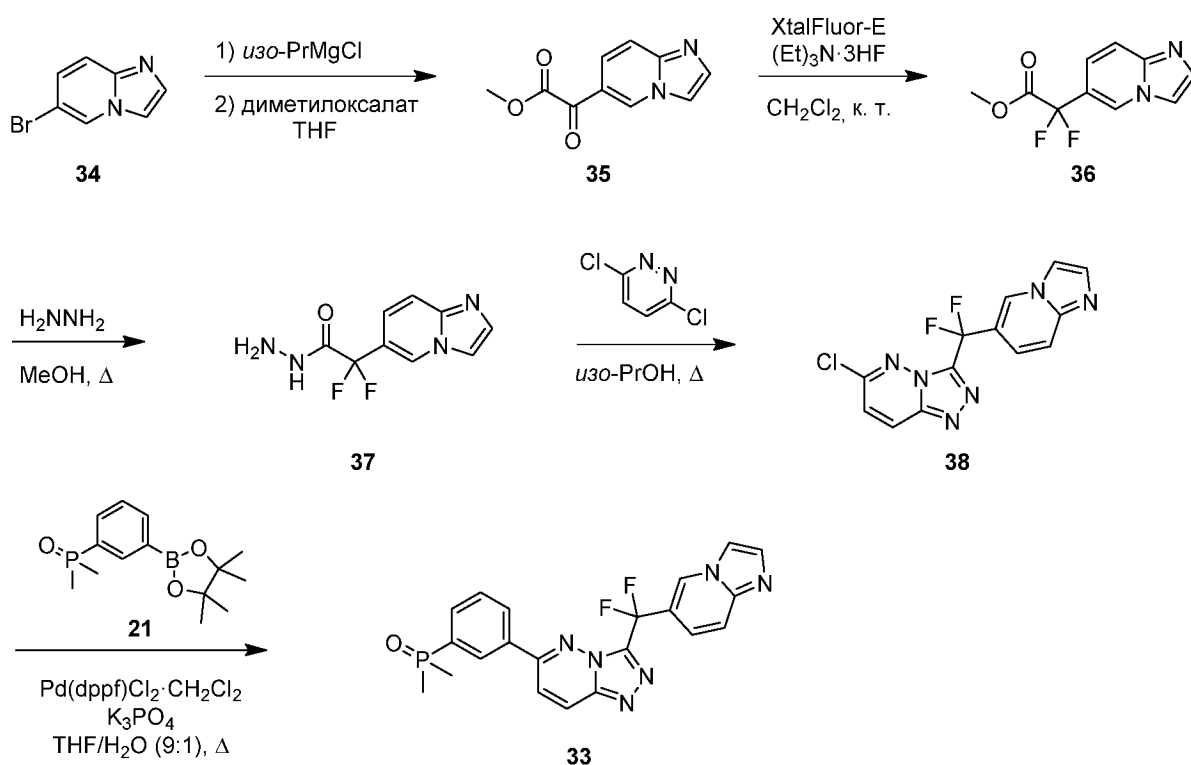
(3-(3-(Дифтор(имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)метил)-[1.2.4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)фенил)диметилфосфиноксид (33)



33

Соединение **33** получали согласно схеме 22.

Схема 22



Способ G

Метил-2-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-2-оксоацетат (35). Раствор изопропилмагнийхлорида в THF (2,0 М; 8,5 мл, 17,0 ммоль) добавляли при перемешивании в атмосфере N₂ при комнатной температуре к прозрачному желтому раствору 6-бромимидазо[1,2-*a*]пиридина (34) (3,03 г, 15,4 ммоль) в безводном THF (77 мл). Полученную мутную черную суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Раствор сухого диметилксалата (3,64 г, 30,8 ммоль) в безводном THF (16 мл) добавляли к реакционной смеси одной порцией при комнатной температуре. Через 20 мин реакционную смесь выливали в 200 мл нас. водн. NaCl, содержащий хлорид аммония (1,8 г, 34,0 ммоль), и экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты EtOAc промывали нас. водн. NaHCO₃, нас. водн. NaCl, сушили (CaSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием с градиентом 0-5% метанола в CH₂Cl₂ с получением 595 мг метил-2-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-2-оксоацетата (35) в виде желтого твердого вещества: MS (*m/z*) MH⁺ = 205; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 9,57-9,56 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,72-7,64 (m, 2H), 3,97 (s, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO): δ 183,6, 163,3, 145,3, 136,0, 135,7, 122,4, 119,0, 117,7, 116,1, 53,7.

Метил-2,2-дифтор-2-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)ацетат (36). Триэтиламина

тригидрофторид (0,95 мл, 5,8 ммоль) добавляли при комнатной температуре в атмосфере N_2 к перемешанной суспензии метил-2-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-2-оксоацетата (**35**) (430 мг, 1,9 ммоль) и XtalFluor-E (1,3 г, 5,8 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (20 мл). Через 18 ч реакционная смесь выглядела как прозрачный коричневый раствор. Реакционную смесь осторожно гасили медленным выливанием в 100 мл нас. водн. $NaHCO_3$, а затем экстрагировали дополнительно CH_2Cl_2 . Органический слой сушили над $CaSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 430 мг метил-2,2-дифтор-2-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)ацетата (**36**) в виде светло-желтого кристаллического твердого вещества: MS (m/z) $MH^+ = 227$.

2,2-Дифтор-2-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)ацетогидразид (37**).** К раствору метил-2,2-дифтор-2-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)ацетата (**36**) (791, мг, 3,5 ммоль) в MeOH (125 мл) добавляли безводный гидразин (1,1 мл, 35,0 ммоль) и полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием с градиентом 1-10% MeOH (содержащего 2% конц. NH_4OH) в CH_2Cl_2 с получением 243 мг 2,2-дифтор-2-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)ацетогидразида (**37**) в виде желтого твердого вещества: MS (m/z) $MH^+ = 227$.

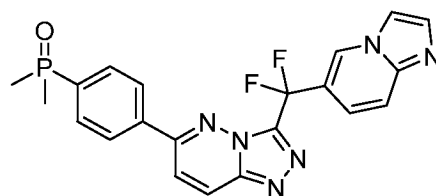
6-Хлор-3-(дифтор(имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)метил)-[1.2.4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин (38**).** Смесь 2,2-дифтор-2-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)ацетогидразида (**37**) (185 мг, 0,8 ммоль) и 3,6-дихлорпиридазина (2,4 г, 16,3 ммоль) в 2-пропаноле (82 мл) нагревали с обратным холодильником при перемешивании в атмосфере N_2 в течение 10 суток, полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием с градиентом 0-10% MeOH в CH_2Cl_2 с получением 203 мг 6-хлор-3-(дифтор(имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)метил)-[1.2.4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (**38**) в виде желтого твердого вещества: MS (m/z) $MH^+ = 321$.

(3-(3-(Дифтор(имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)метил)-[1.2.4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)фенил)диметилфосфиноксид (33**).** Смесь 6-хлор-3-(дифтор(имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)метил)-[1.2.4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (**38**) (133 мг, 0,4 ммоль), диметил(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)фосфиноксида (**21**) (123 мг, 0,4 ммоль), трикалийфосфата (435 мг, 2,1 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (72 мг, 0,1 ммоль) в 10 мл THF/ H_2O (9:1) дегазировали, а затем нагревали с обратным холодильником при

перемешивании в атмосфере N_2 в течение 1,5 ч. Охлажденную реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием с градиентом 2-5% MeOH в CH_2Cl_2 . Полученное вещество кристаллизовали из EtOAc/гептана с получением 15,2 мг (3-(3-(дифтор(имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)метил)-[1.2.4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)фенил)диметилфосфиноксида (**33**) в виде мелкого белого порошка: MS (m/z) $MH^+ = 439$; 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$): δ 9,16 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 9,9$ Гц, 1H), 8,43 (d, $J = 11,8$ Гц, 1H), 8,23 (d, $J = 9,9$ Гц, 1H), 8,17-8,15 (m, 2H), 8,02-7,96 (m, 1H), 7,78-7,70 (m, 3H), 7,47 (dd, $J = 9,5, 1,8$ Гц, 1H), 1,71 (d, $J = 13,4$ Гц, 6H).

Пример 14

(4-(3-(Дифтор(имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)метил)-[1.2.4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)фенил)диметилфосфиноксид (**39**)

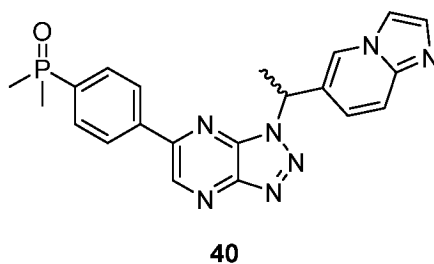


39

Соединение **39** получали из 6-хлор-3-(дифтор(имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)метил)-[1.2.4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (**38**) процедурой, аналогичной способу G примера 13, замещением диметил(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)фосфиноксида (**21**) диметил(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)фосфиноксидом (**3**) с получением соединения **39** в виде светло-розового порошка: MS (m/z) $MH^+ = 439$; 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$): δ 8,70 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 8,22 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 8,15-8,12 (m, 2H), 8,02-7,87 (m, 4H), 7,67 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,60-7,58 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 1,71 (d, $J = 13,4$ Гц, 6H).

Пример 15

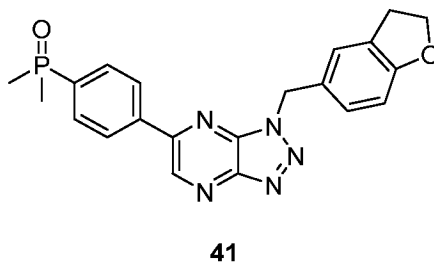
(4-(1-(1-(Имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)этил)-1H-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пирозин-6-ил)фенил)диметилфосфиноксид (**40**)



Соединение **40** получали способами, аналогичными описанными для примера 6, замещением имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-илметанамина (**16**) 1-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)этан-1-амином (№ CAS 1270475-03-0) с получением (4-(1-(1-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)этил)-1H-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиразин-6-ил)фенил)диметилфосфиноксида (**40**) в виде каштанового твердого вещества: MS (*m/z*) MH^+ = 418; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 9,24 (s, 1H), 8,41 (br s, 1H), 8,25-8,15 (перекрывание m, 2H), 8,00-7,90 (перекрывание m, 2H), 7,70-7,55 (перекрывание m, 3H), 7,41 (dd, J = 9,5, 1,8 Гц, 1H), 6,41 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 2,33 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 1,82 (d, J = 13,0 Гц, 6H).

Пример 16

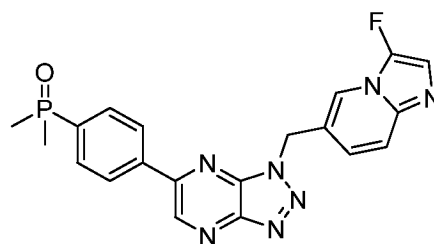
(4-(1-((2,3-Дигидробензофуран-5-ил)метил)-1H-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиразин-6-ил)фенил)диметилфосфиноксид (**41**)



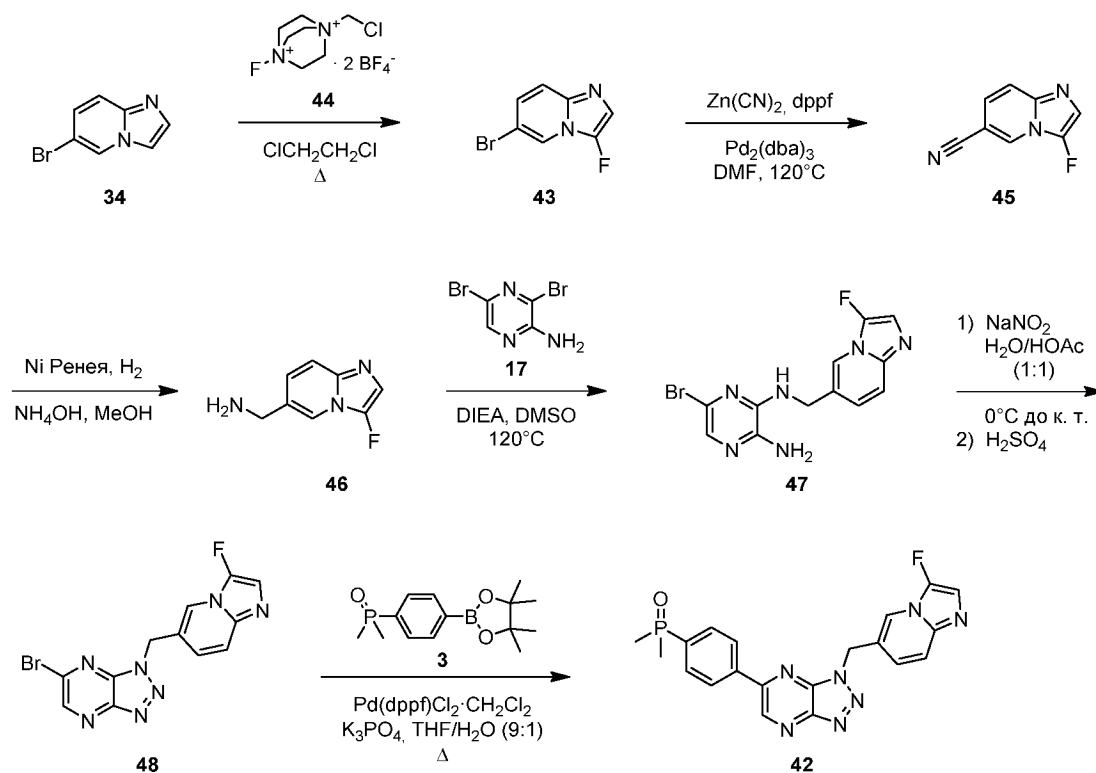
Соединение **41** получали способами, аналогичными описанными для примера 6, замещением имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-илметанамина (**16**) (№ CAS 132213-03-7) (2,3-дигидробензофуран-5-ил)метанамином (№ CAS 55745-74-9) с получением (4-(1-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)метил)-1H-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиразин-6-ил)фенил)диметилфосфиноксида (**41**) в виде светло-коричневого порошка: MS (*m/z*) MH^+ = 406; 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$): δ 9,54 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 8,05-7,98 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5,94 (s, 2H), 4,49 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 3,13 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 1,74 (d, J = 13,4 Гц, 6H).

Пример 17

(4-(1-((3-Фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)метил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиазин-6-ил)фенил)диметилфосфиноксид (**42**)

**42**

Соединение **42** получали согласно схеме 23.

Схема 23

6-Бром-3-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин (43**).** 1-Хлорметил-4-фтор-1,4-дiazоний-бицикло[2.2.2]октана бис(тетрафторборат) (**44**) (4,2 г, 11,8 ммоль) добавляли к раствору 6-бромимидазо[1,2-*a*]пиридина (**34**) (581 мг, 2,95 ммоль) в безводном 1,2-дихлорэтано (29,5 мл) при перемешивании при комнатной температуре. Полученную суспензию нагревали с обратным холодильником в течение 5 суток, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием с градиентом 0-10% EtOAc в гексанах с получением 360 мг 6-бром-3-фторимидазо[1,2-*a*]пиридина (**43**) в виде светло-желтого твердого вещества. Аналитическую

пробу перекристаллизовывали из гептана с получением грязно-белого порошка: MS (m/z) $MH^+ = 215$; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ 8,68 (d, $J = 0,7$ Гц, 1H), 7,52 (dd, $J = 9,6, 1,2$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,35 (dd, $J = 9,7, 1,8$ Гц, 1H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6): δ 142,3 (d, $J = 270,4$ Гц), 136,2 (d, $J = 5,1$ Гц), 127,4 (d, $J = 2,0$ Гц), 122,5, 119,2, 112,5 (d, $J = 6,0$ Гц), 107,2.

3-Фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-карбонитрил (45). Цианид цинка (1,61 г, 13,7 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (162 мг, 0,29 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (134 мг, 0,15 ммоль) добавляли к перемешанному раствору 6-бром-3-фторимидазо[1,2-*a*]пиридина (2,88 г, 13,4 ммоль) в безводном DMF. Реакционную смесь дегазировали 10 циклами вакуумирования (пока растворитель слегка кипит)/ N_2 покрывания при перемешивании, а затем нагревали при 120°C в течение 4 суток. Реакционную смесь доводили до комнатной температуры, концентрировали в вакууме и растирали в порошок несколько раз с EtOAc. EtOAc нерастворимый продукт выделяли фильтрацией и сушили с получением 3,7 г 3-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-карбонитрила (45) в виде коричневого порошка, который использовали без дополнительной очистки: MS (m/z) $MH^+ = 162$; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ 9,26 (s, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,57 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,51 (dd, $J = 9,5, 1,7$ Гц, 1H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6): δ 142,9 (d, $J = 273,9$ Гц), 136,9 (d, $J = 4,5$ Гц), 130,7, 124,5 (d, $J = 2,2$ Гц), 118,7, 117,7, 113,3 (d, $J = 6,6$ Гц), 98,3.

(3-Фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)метанамин (46). 3-Фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-карбонитрил (45) (3,7 г, 23,2 ммоль) добавляли к раствору конц. водн. NH_4OH (5,0 мл) в MeOH (200 мл). Добавляли активный Ni Ренея 2800 (6 мл свежесмешанной взвеси в H_2O) и реакционную смесь помещали в атмосферу H_2 (1 атм.) и быстро перемешивали в течение 7 суток. Реакционную смесь фильтровали под вакуумом через Celite 545 и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием с градиентом 1-10% MeOH (содержащим 2% конц. водн. NH_4OH) в CH_2Cl_2 с получением 484 мг (3-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)метанамина (46) в виде коричневого твердого вещества: MS (m/z) $MH^+ = 166$; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ 8,14 (s, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,31 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,24 (dd, $J = 9,4, 1,6$ Гц, 1H), 3,74 (d, $J = 0,9$ Гц, 2H), 1,96 (br s, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6): δ 142,3 (d, $J = 270,4$ Гц), 136,2 (d, $J = 5,1$ Гц), 127,4 (d, $J = 2,0$ Гц), 122,5, 119,2, 112,5 (d, $J = 6,0$ Гц), 107,2.

6-Бром- N^2 -((3-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)метил)пиразин-2,3-диамин (47). Перемешанный раствор (3-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)метанамина (46) (468 мг, 2,8

ммоль), 3,5-дибромпиразин-2-амин (17) (2,2 г, 8,5 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (2,5 мл, 14,4 ммоль) в безводном DMSO (14,0 мл) нагревали при 120°C в атмосфере N₂ в течение 4 суток. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли между водой и EtOAc. Органический слой промывали нас. водн. NaCl, сушили (CaSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток хроматографировали на силикагеле с элюированием с градиентом 1-10% MeOH (содержащим 2% конц. водн. NH₄OH) в CH₂Cl₂ с получением 549 мг 6-бром-*N*²-((3-фторимидазо-[1,2-*a*]пиридин-6-ил)метил)пиразин-2,3-диамина (47) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. Аналитическую пробу получали перекристаллизацией из кипящего EtOAc с получением соединения 47 в виде грязно-белого порошка: MS (*m/z*) MH⁺ = 337; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,29 (s, 1H), 7,53 (dd, *J* = 9,4, 1,0 Гц, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,27-7,24 (m, 2H), 7,02 (t, *J* = 5,3 Гц, 1H), 6,22 (s, 2H), 4,52 (d, *J* = 5,2 Гц, 2H); ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*₆): δ 144,1, 143,7, 143,1, 140,5, 137,3, 137,2, 128,6, 125,8, 124,4, 122,1, 120,2, 117,9, 111,7, 111,6, 42.

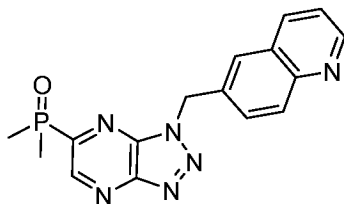
6-Бром-1-((3-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)метил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]-пиразин (48). Холодный раствор нитрита натрия (80 мг, 1,2 ммоль) в воде (1,0 мл) быстро добавляли к перемешанному раствору 6-бром-*N*²-((3-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)метил)пиразин-2,3-диамина (47) (196 мг, 0,6 ммоль) в 10 мл уксусной кислоты/H₂O (1:1) при 0°C. Через 30 мин реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 30 мин, обрабатывали конц. H₂SO₄ (3 капли) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Полученный раствор охлаждали, доводили до приблизительного значения pH 10 при помощи 20% водн. NaOH, а затем экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили (CaSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 142 мг 6-бром-1-((3-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)метил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]-пиразина (48) в виде желтого масла: MS (*m/z*) MH⁺ = 348.

(4-(1-((3-Фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)метил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиразин-6-ил)фенил)диметилфосфиноксид (42). Смесь 6-бром-1-((3-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)метил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиразина (48) (60 мг, 0,2 ммоль), диметил(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)фосфиноксида (3) (52 мг, 0,2 ммоль), трикалийфосфата (181 мг, 0,9 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия (II) с CH₂Cl₂ (28 мг, 0,03 ммоль) в 10 мл смеси H₂O/THF (9:1) дегазировали, а затем нагревали с обратным холодильником в атмосфере N₂ в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали в вакууме и

хроматографировали на силикагеле с элюированием 0-10% MeOH в CH₂Cl₂ с получением 41 мг желтого масла. Такое вещество кристаллизовали из смеси MeOH/EtOAc/гептана с получением 34 мг (4-(1-((3-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)метил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пирозин-6-ил)фенил)-диметилфосфиноксида (**42**) в виде грязно-белого порошка: MS (*m/z*) МН⁺ = 422; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 9,57 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,45 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Гц, 2H), 8,03-7,97 (m, 2H), 7,53 (d, *J* = 9,5 Гц, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 6,12 (s, 2H), 1,73 (d, *J* = 13,4 Гц, 6H).

Пример 18

Диметил(1-(хинолин-6-илметил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пирозин-6-ил)фосфиноксид (**49**)

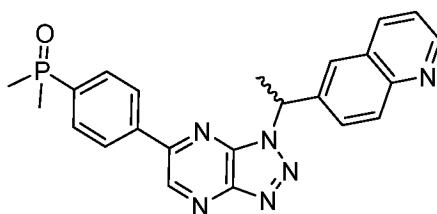


49

Соединение **49** получали процедурой, аналогичной процедуре, описанной для первой стадии примера 5, замещением 4-бром-3-фторанилина (**13**) 6-((6-бром-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пирозин-1-ил)метил)хинолином (**2**) с получением соединения **49** в виде грязно-белого порошка: MS (*m/z*) МН⁺ = 339; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 9,28 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 6,27 (s, 2H), 1,84 (d, *J* = 13,9 Гц, 6H).

Пример 19

Диметил(4-(1-(1-(хинолин-6-ил)этил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пирозин-6-ил)фенил)фосфиноксид (**50**)



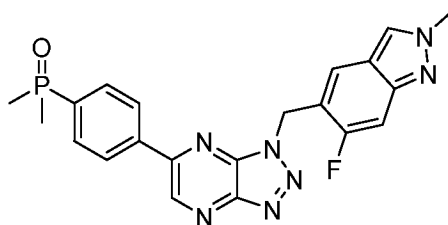
50

Соединение **50** получали способами, аналогичными описанными для примера 6,

замещением имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-илметанамина (**16**) 1-(хинолин-6-ил)этан-1-амином (№ CAS 151506-20-6) с получением диметил(4-(1-(1-(хинолин-6-ил)этил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиазин-6-ил)фенил)фосфиноксида (**50**) в виде бежевого твердого вещества: MS (*m/z*) MH⁺ = 429; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 9,22 (s, 1H), 8,92 (dd, *J* = 4,3, 1,7 Гц, 1H), 8,21 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 8,17 (dd, 8,5, 0,9 Гц, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,00-7,88 (m, 4H), 7,43 (dd, *J* = 8,3, 4,2 Гц, 1H), 6,58 (q, *J* = 7,2 Гц, 1H), 2,39 (d, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,81 (d, *J* = 13,0 Гц, 6H).

Пример 20

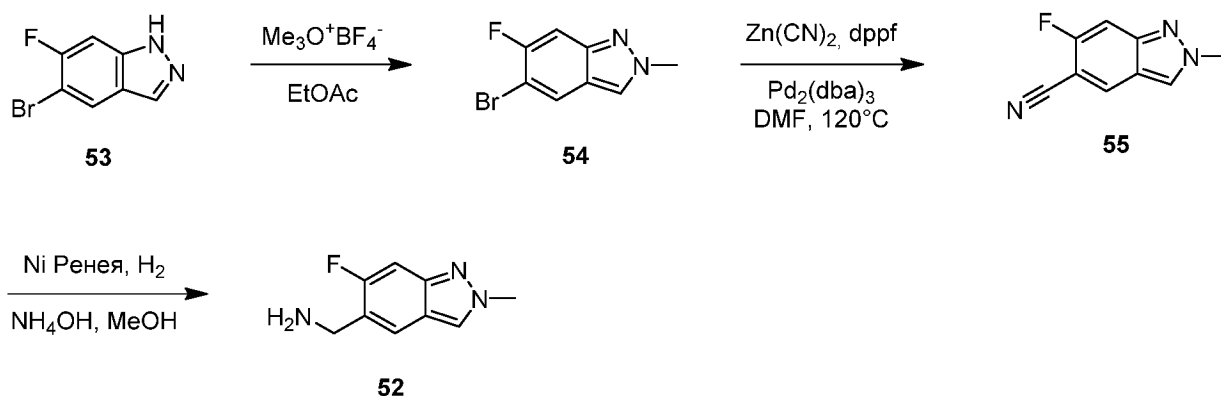
(4-(1-((6-фтор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)метил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиазин-6-ил)фенил)диметилфосфиноксид (**51**)



51

Синтез требуемого исходного вещества (6-фтор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)метанамина (**52**) показан ниже на схеме 24.

Схема 24



5-Бром-6-фтор-2-метил-2*H*-индазол (54). Триметилоксоний тетрафторборат (1,0 г, 6,5 ммоль) добавляли при комнатной температуре к прозрачному коричневому раствору 5-бром-6-фтор-1*H*-индазола (1,2 г, 5,4 ммоль) в EtOAc (54,0 мл) при перемешивании в атмосфере N₂. Реакцию, которая выглядела как суспензия через 30 мин, оставляли продолжаться в течение 18 ч. Затем реакционную смесь разделяли между 5% водн. NaHSO₃ и

дополнительным EtOAc. Органический экстракт промывали нас. водн. NaCl, сушили (CaSO₄), фильтровали и хроматографировали на силикагеле с элюированием с градиентом 0-100% EtOAc в гексанах с получением 742 мг 5-бром-6-фтор-2-метил-2*H*-индазола (**54**) в виде оранжевого твердого вещества: MS (*m/z*) MH⁺ = 229.

6-Фтор-2-метил-2*H*-индазол-5-карбонитрил (55**).** Цианид цинка (384 мг, 3,3 ммоль), 1,1'-ферроцендиил-бис(дифенилфосфин) (37 мг, 0,07 ммоль) и трис(дибензилиденацетон) дипалладий (0) (30 мг, 0,03 ммоль) добавляли к перемешанному раствору 5-бром-6-фтор-2-метил-2*H*-индазола (**54**) (745 мг, 3,3 ммоль) в безводном DMF (10,8 мл). Реакционную смесь дегазировали путем 10 циклов вакуумирования (пока растворитель слегка кипит)/N₂ продувания и затем нагревали при 120°C при перемешивании в атмосфере N₂. Через 2 суток добавляли дополнительное количество цианида цинка (192 мг, 1,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 4 суток. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали досуха. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием с градиентом 20-100% EtOAc в гексанах с получением 701 мг 6-фтор-2-метил-2*H*-индазол-5-карбонитрила (**55**) в виде светло-коричневого твердого вещества: MS (*m/z*) MH⁺ = 176.

(6-Фтор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)метанамин (52**).** Ni Реня 2800 (6 мл свежеперемешанной взвеси в воде) добавляли к раствору 6-фтор-2-метил-2*H*-индазол-5-карбонитрила (**55**) (701 мг, 3,3 ммоль) в конц. водн. NH₄OH (30 мл) и MeOH (130 мл) при перемешивании при комнатной температуре в атмосфере N₂. Реакционную смесь затем обрызгивали H₂ при атмосферном давлении, перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, фильтровали через слой Celite 545. Прозрачный бесцветный фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием с градиентом 1-10% MeOH (содержащем 2% конц. водн. NH₄OH) в CH₂Cl₂ с получением 340 мг (6-фтор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)метанамина (**52**) в виде грязно-белого твердого вещества: MS (*m/z*) MH⁺ = 180; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,32 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,26 (d, *J* = 11,8 Гц, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 1,83 (br s, 2H); ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*₆): δ 160,3 (d, *J* = 241,6 Гц), 147,4 (d, *J* = 13,5 Гц), 127,8 (d, *J* = 20,7 Гц), 125,2, 119,9 (d, *J* = 7,1 Гц), 119,2, 100,1 (d, *J* = 24,2 Гц), 40,6, 40,4.

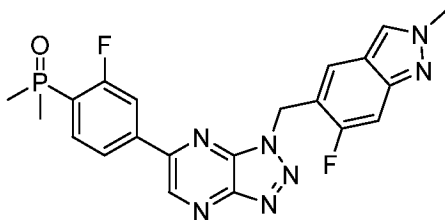
(4-(1-((6-Фтор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)метил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пирозин-6-ил)фенил)диметилфосфиноксид (51**).**

Соединение **51** получали способами, аналогичными описанными для примера 6,

замещением имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-илметанамина (**16**) (6-фтор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)метанамином (**52**) с получением (4-(1-((6-фтор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)метил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиразин-6-ил)фенил)диметилфосфиноксида (**51**) в виде грязно-белого твердого вещества: MS (*m/z*) MH^+ = 436; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 9,55 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,41 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Гц, 2H), 8,03-7,97 (m, 3H), 7,40 (d, *J* = 11,5 Гц, 1H), 6,12 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 1,73 (d, *J* = 13,4 Гц, 6H).

Пример 21

(4-(1-((6-Фтор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)метил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиразин-6-ил)фенил)диметилфосфиноксид (**56**)

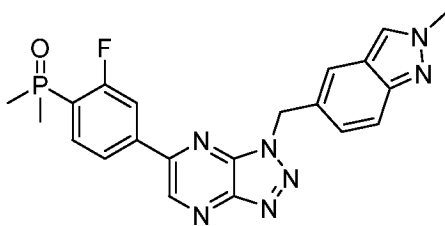


56

Соединение **56** получали способами, аналогичными описанными для примера 6, замещением имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-илметанамина (**16**) (6-фтор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)метанамином (**52**) и диметил(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)фосфиноксида (**3**) (2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)диметилфосфиноксидом с получением (2-фтор-4-(1-((6-фтор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)метил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиразин-6-ил)фенил)-диметилфосфиноксида (**56**) в виде светло-коричневого порошка: MS (*m/z*) MH^+ 454; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 9,58 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,25-8,20 (m, 1H), 8,02-7,93 (m, 2H), 7,40 (d, *J* = 11,6 Гц, 1H), 6,13 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 1,79 (d, *J* = 13,7 Гц, 6H).

Пример 22

(2-Фтор-4-(1-((2-метил-2*H*-индазол-5-ил)метил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиразин-6-ил)фенил)диметилфосфиноксид (**57**)

**57**

Соединение **5** получали способами, аналогичными описанными для примера 6, замещением имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-илметанамина (**16**) (2-метил-2-индазол-5-ил)метанамином и диметил(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)фосфиноксида (**3**) (2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)диметилфосфиноксидом с получением (2-фтор-4-(1-((2-метил-2*H*-индазол-5-ил)метил)-1*H*-[1.2.3]триазоло[4,5-*b*]пиразин-6-ил)фенил)диметилфосфиноксида (**57**) в виде желтого порошка: MS (*m/z*) MH^+ 436; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 9,57 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,34-8,30 (m, 1H), 8,26 (ddd, *J* = 1,3, 4,1, 11,3 Гц, 1H), 8,05-7,93 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,34 (dd, *J* = 1,65, 8,9 Гц, 1H), 6,10 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 1,79 (d, *J* = 13,7 Гц, 6H).

БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Реагенты:

Реакционный буфер: 20 mM HEPES (pH 7,5), 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0,02%, Brij35, 0,02 мг/мл BSA, 0,1 mM Na₃VO₄, 2 mM DTT и 1% DMSO.

Необходимые кофакторы добавляли индивидуально к каждой реакции киназы.

Обработка соединения:

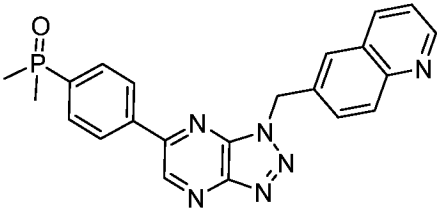
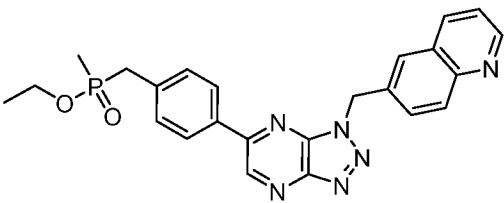
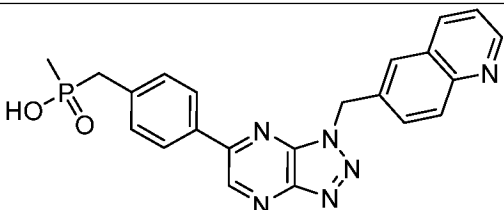
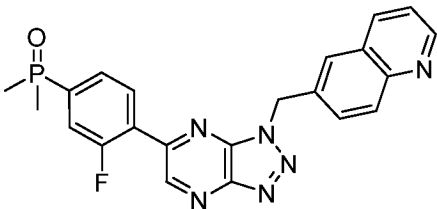
Исследуемые соединения растворяли в 100% DMSO до определенной концентрации. Серийное разведение проводили с помощью Integra Viaflo Assist в DMSO.

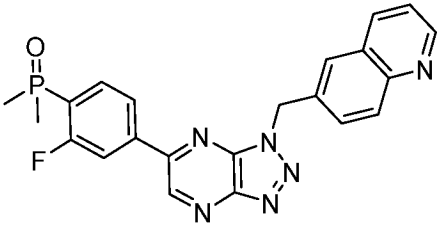
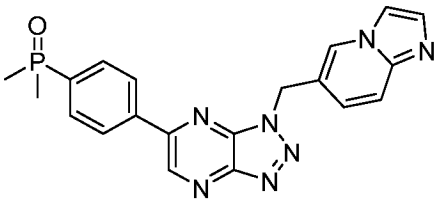
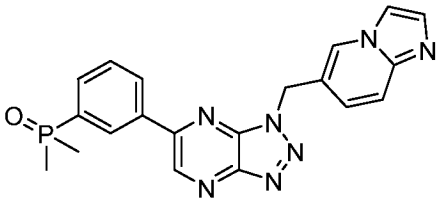
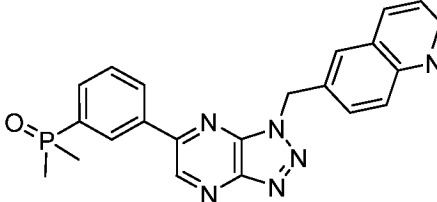
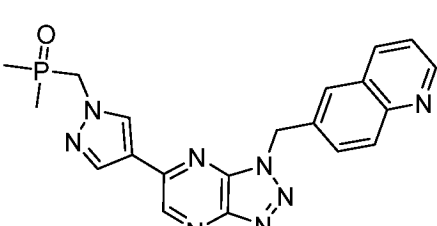
Процедура реакции:

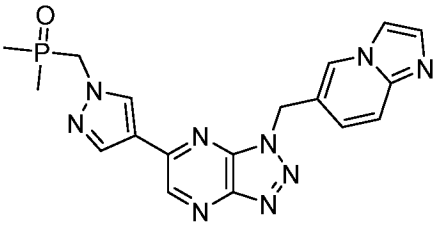
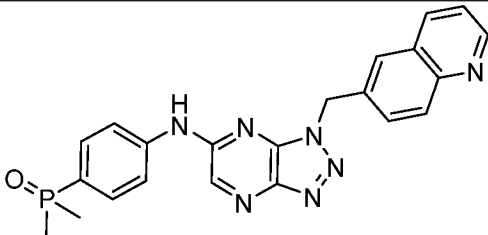
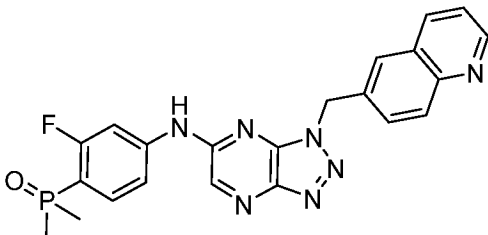
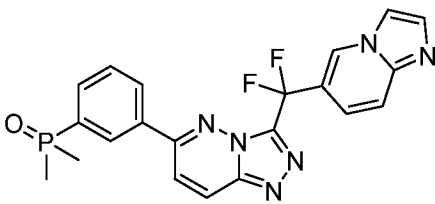
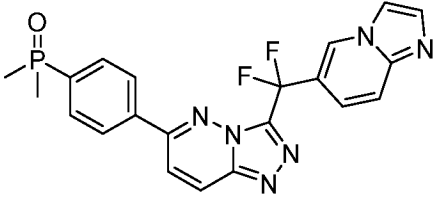
1. Получить субстрат в свежеприготовленном реакционном буфере.
2. Доставить любые необходимые кофакторы в описанный выше раствор субстрата.
3. Доставить киназу в раствор субстрата и аккуратно перемешать.
4. Доставить соединения в 100% DMSO в реакционную смесь киназы путем акустической технологии (Echo550; нанолитровый диапазон), инкубировать в течение 20 минут при комнатной температуре.

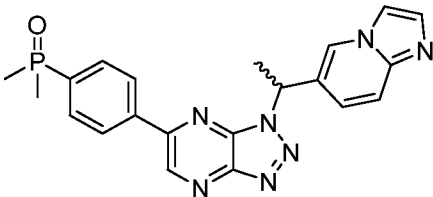
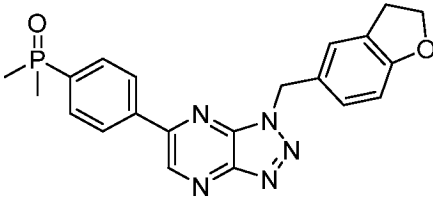
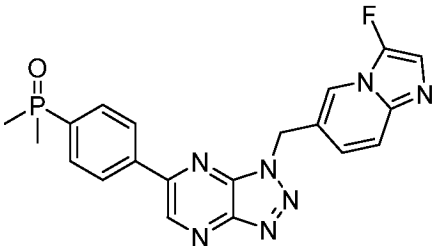
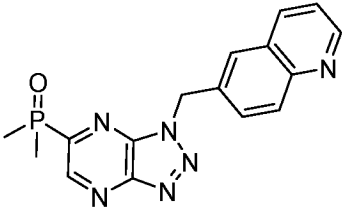
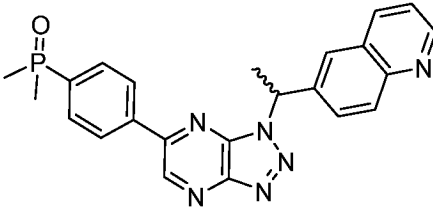
5. Доставить ^{33}P -АТР (специфическая активность 10 мКи/мкл) в реакционную смесь для инициирования реакции.
6. Инкубировать в течение 2 часов при комнатной температуре.
7. Обнаружить радиоактивность методом связывания с фильтром.
8. Данные активности киназы выражали в виде процента остаточной активности киназы в исследуемых образцах по сравнению с реакциями носителя (DMSO). Значения IC_{50} и подборы кривых получали с использованием Prism (программное обеспечение GraphPad).

Таблица 1. Результаты биохимического анализа соединений примеров

Прим.	Соед.	Способ ^a	Структура	Название	IC_{50}^b
1	1	A		Диметил(4-(1-(хинолин-6-илметил)-1 <i>H</i> -[1.2.3]триазоло[4,5- <i>b</i>]пиразин-6-ил)фенил)фосфиноксид	++++
2	4	A		Этилметил(4-(1-(хинолин-6-илметил)-1 <i>H</i> -[1.2.3]триазоло[4,5- <i>b</i>]пиразин-6-ил)бензил)фосфинат	++++
3	5	A		Метил(4-(1-(хинолин-6-илметил)-1 <i>H</i> -[1.2.3]триазоло[4,5- <i>b</i>]пиразин-6-ил)бензил)фосфиновая кислота	++++
4	7	A		(3-Фтор-4-(1-(хинолин-6-илметил)-1 <i>H</i> -[1.2.3]триазоло[4,5- <i>b</i>]пиразин-6-ил)фенил)диметилфосфиноксид	+++

Прим.	Соед.	Способ ^а	Структура	Название	IC ₅₀ ^б
5	10	В		(2-Фтор-4-(1-(хинолин-6-илметил)-1 <i>H</i> -[1.2.3]триазоло[4,5- <i>b</i>]пиразин-6-ил)фенил) диметилфосфиноксид	++++
6	15	С		(4-(1-(Имидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин-6-илметил)-1 <i>H</i> -[1.2.3]триазоло[4,5- <i>b</i>]пиразин-6-ил)фенил) диметилфосфиноксид	++++
7	20	С		(3-(1-(Имидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин-6-илметил)-1 <i>H</i> -[1.2.3]триазоло[4,5- <i>b</i>]пиразин-6-ил)фенил) диметилфосфиноксид	+++
8	24	А		Диметил(3-(1-(хинолин-6-илметил)-1 <i>H</i> -[1.2.3]триазоло[4,5- <i>b</i>]пиразин-6-ил)фенил) фосфиноксид	+++
9	25	Д		Диметил((4-(1-(хинолин-6-илметил)-1 <i>H</i> -[1.2.3]триазоло[4,5- <i>b</i>]пиразин-6-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метил) фосфиноксид	++

Прим.	Соед.	Способ ^а	Структура	Название	IC ₅₀ ^б
10	29	D		((4-(1-(Имидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин-6-илметил)-1 <i>H</i> -[1.2.3]триазоло[4,5- <i>b</i>]пиразин-6-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метил)диметилфосфиноксид	++
11	30	E		Диметил(4-((1-(хинолин-6-илметил)-1 <i>H</i> -[1.2.3]триазоло[4,5- <i>b</i>]пиразин-6-ил)амино)фенил)фосфиноксид	++++
12	32	F		(2-Фтор-4-((1-(хинолин-6-илметил)-1 <i>H</i> -[1.2.3]триазоло[4,5- <i>b</i>]пиразин-6-ил)амино)фенил)диметилфосфиноксид	++++
13	33	G		(3-(3-(Дифтор(имидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин-6-ил)метил)-[1.2.4]триазоло[4,3- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)фенил)диметилфосфиноксид	++
14	39	A		(4-(3-(Дифтор(имидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин-6-ил)метил)-[1.2.4]триазоло[4,3- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)фенил)диметилфосфиноксид	+

Прим.	Соед.	Способ ^a	Структура	Название	IC ₅₀ ^b
15	40	C		(4-(1-(1-(Имидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин-6-ил)этил)-1 <i>H</i> -[1.2.3]триазоло[4,5- <i>b</i>]пиразин-6-ил)фенил) диметилфосфиноксид	++++
16	41	A		(4-(1-((2,3-Дигидробензофуран-5-ил)метил)-1 <i>H</i> -[1.2.3]триазоло[4,5- <i>b</i>]пиразин-6-ил)фенил) диметилфосфиноксид	+++
17	42	C		(4-(1-((3-Фторимидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин-6-ил)метил)-1 <i>H</i> -[1.2.3]триазоло[4,5- <i>b</i>]пиразин-6-ил)фенил) диметилфосфиноксид	++
18	49	B		Диметил(1-(хинолин-6-илметил)-1 <i>H</i> -[1.2.3]триазоло[4,5- <i>b</i>]пиразин-6-ил) фосфиноксид	+
19	50	C		Диметил(4-(1-(1-(хинолин-6-ил)этил)-1 <i>H</i> -[1.2.3]триазоло[4,5- <i>b</i>]пиразин-6-ил)фенил) фосфиноксид	++++

Прим.	Соед.	Способ ^a	Структура	Название	IC ₅₀ ^b
20	51	C		(4-(1-((6-Фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)метил)-1H-[1.2.3]триазоло[4,5- <i>b</i>]пиразин-6-ил)фенил)диметилфосфиноксид	++++
21	56	C		(2-Фтор-4-(1-((6-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)метил)-1H-[1.2.3]триазоло[4,5- <i>b</i>]пиразин-6-ил)фенил)диметилфосфиноксид	++++
22	57	C		(2-Фтор-4-(1-((2-метил-2H-индазол-5-ил)метил)-1H-[1.2.3]триазоло[4,5- <i>b</i>]пиразин-6-ил)фенил)диметилфосфиноксид	++++

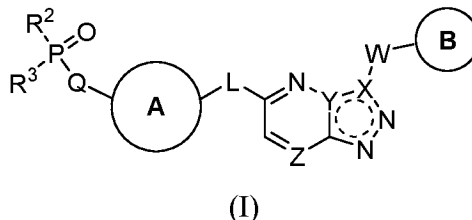
^aСпособы описаны в следующих соответствующих примерах: А (пример 1), В (пример 5), С (пример 6), D (пример 9), Е (пример 11), F (пример 12), G (пример 13) и Н (пример 20).

^bIC₅₀ диапазоны определены как: < 10 нМ = +++++; 11-20 нМ = ++++; 21-100 нМ = ++; 1000-6000 нМ = +.

Вышеуказанные варианты осуществления и примеры представлены только для иллюстрации и не предусмотрены для ограничения объема настоящего изобретения. Различные изменения и модификации раскрытых вариантов осуществления будут очевидны специалистам настоящей области техники на основе настоящего раскрытия, и такие изменения и модификации могут быть сделаны без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения. Вся цитируемая литература включена в настоящее изобретение при помощи ссылки в своей полноте без допуска их как известный уровень техники.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где:

A отсутствует (т. е., представляет собой прямую связь), представляет собой арилен или гетероарил, каждый необязательно замещен одним-четырьмя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ галогеналкокси, гидроксигруппы, C₁-C₆ ацила, циано, нитро и NR^cR^d;

L отсутствует (т. е., представляет собой прямую связь), представляет собой O, S, NR¹, C(O) или C(R^L)₂, где R^L в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген или C₁-C₄ алкил;

Q отсутствует (т. е., представляет собой прямую связь) или представляет собой C(R^Q)₂, где R^Q в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, C₁-C₄ алкил, C₁-C₄ галогеналкил, C₁-C₄ алкокси или C₁-C₄ галогеналкокси;

X и Y каждый представляет собой C или N;

Z представляет собой CR^Z или N, где R^Z представляет собой водород, галоген, C₁-C₄ алкил, C₁-C₄ галогеналкил, C₁-C₄ алкокси или C₁-C₄ галогеналкокси;

если X представляет собой C и Y представляет собой N, тогда W представляет собой O, NR¹, S или CR⁵R⁶;

если X представляет собой N, тогда W представляет собой CR⁵R⁶;

R¹ представляет собой H или C₁-C₆ алкил;

R² и R³ каждый независимо представляет собой алкил, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероцикл, -OR⁴, -NR⁷R⁸ или -OCH₂(C=O)OR⁹, причем указанный алкил, арил, циклоалкил, гетероарил или гетероцикл каждый необязательно замещен одним-пятью заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₆-C₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₆ циклоалкила, 3-10-членного гетероцикла, галогена, циано, нитро, -OR⁹, -SR⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)R¹⁰, -NR^aR^b и -C(O)NR^cR^d; или альтернативно R² и R³ вместе с атомом фосфора, к которому они

присоединены, образуют 4-8-членное кольцо, необязательно замещенное одним-пятью заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила, C₆-C₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₆ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, галогена, циано, нитро, -OR⁹, -SR⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)R¹⁰, -NR^aR^b, -C(O)NR^cR^d и оксо;

R⁴ в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил или арилалкил, каждый, за исключением водорода, необязательно замещенный;

R⁵ и R⁶ каждый независимо выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси; или R⁵ и R⁶ вместе образуют оксо (=O) или с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное кольцо, необязательно замещенное одним-пятью заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси;

R⁷ и R⁸ независимо выбраны из водорода, C₁-C₆ алкила, C₃-C₆ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила и 5-10-членного гетероциклила; или альтернативно R⁷ и R⁸ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо, причем указанное 4-6-членное кольцо необязательно может содержать от одного до пяти заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₆-C₁₀ арила и -OR⁹;

В представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил, каждый необязательно замещен одним-пятью заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₂-C₆ алкенила, C₃-C₆ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, 3-10-членного гетероциклила, CN, P(=O)(R⁹)₂, P(=O)(OR⁹)₂, -C(O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OR⁹, -SR⁹, -NR^aR^b, -CONR^aR^b, -NR¹²C(O)R¹⁰, -NR¹²SO₂R¹¹, -NR¹²SO₂NR^aR^b, -SO₂R¹¹ и -SO₂NR^aR^b;

R⁹ в каждом случае независимо представляет собой водород, C₁-C₆ алкил или C₆-C₁₀ арил;

R¹⁰ в каждом случае независимо представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₆ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5-10-членного гетероарил, каждый, за исключением водорода, необязательно замещенный;

R¹¹ в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила, C₃-C₆ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила и 5-10-членного гетероарила, каждый необязательно замещен;

R¹² в каждом случае независимо представляет собой водород, C₁-C₆ алкил или C₃-C₆ циклоалкил;

причем, если не указано конкретно, циклоалкил и гетероциклил необязательно могут

быть конденсированы в ароматическое кольцо и необязательно могут быть замещены одним-пятью заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, C_1-C_6 алкила, C_6-C_{10} арила, $-NR^aR^b$ и $-C(O)OR^{14}$,

причем, если не указано конкретно, любой указанный арил и гетероарил необязательно могут быть замещены одним-пятью заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, нитро, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_6-C_{10} арила, $-C(O)OR^{14}$, $-NR^aR^b$ и $-C(O)N^cR^d$;

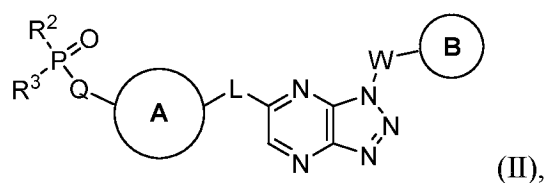
R^{13} в каждом случае независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил;

R^{14} в каждом случае независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

R^a и R^b независимо выбраны из водорода, C_1-C_6 алкила, C_3-C_6 циклоалкила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила и бензила; и

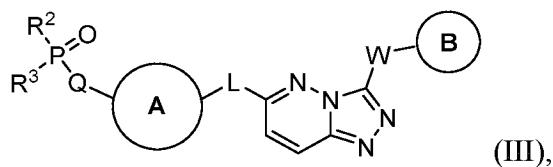
R^c и R^d независимо представляют собой водород или C_1-C_6 алкил.

2. Соединение по п. 1, где X представляет собой N, Y представляет собой C и Z представляет собой N, характеризующееся структурной формулой (II):



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство.

3. Соединение по п. 1, где X представляет собой C, Y представляет собой N и Z представляет собой CH, характеризующееся структурной формулой (III):

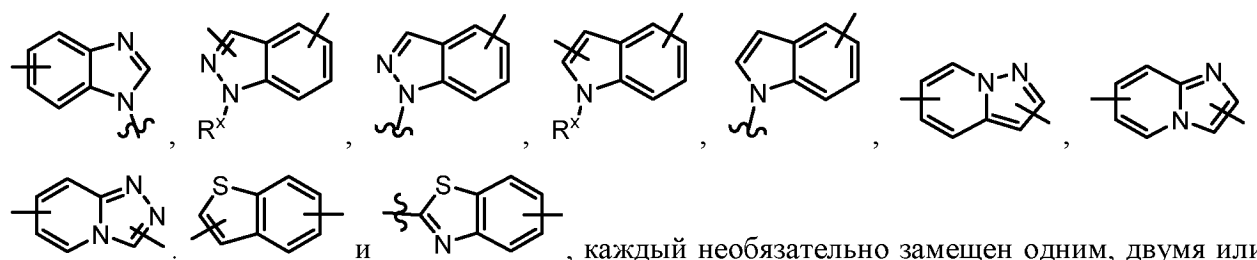


или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство.

4. Соединение по п. 1, где X представляет собой C, Y представляет собой N и Z представляет собой N, характеризующееся структурной формулой (IV):

5. Соединение по любому из пп. 1 - 4 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где А представляет собой арилен или гетероарил, каждый необязательно замещен одним-четырьмя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкила и C₁-C₆ галогеналкокси.

[illegible]



, каждый необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ алкокси, C₁-C₄ галогеналкила и C₁-C₄ галогеналкокси.

7. Соединение по любому из пп. 1 - 6 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где L отсутствует или представляет собой NR¹ и Q отсутствует или представляет собой C(R^Q)₂.

8. Соединение по любому из пп. 1 - 6 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где L отсутствует и Q представляет собой C(R^Q)₂.

9. Соединение по любому из пп. 1 - 6 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где L представляет собой NR¹ и Q представляет собой C(R^Q)₂.

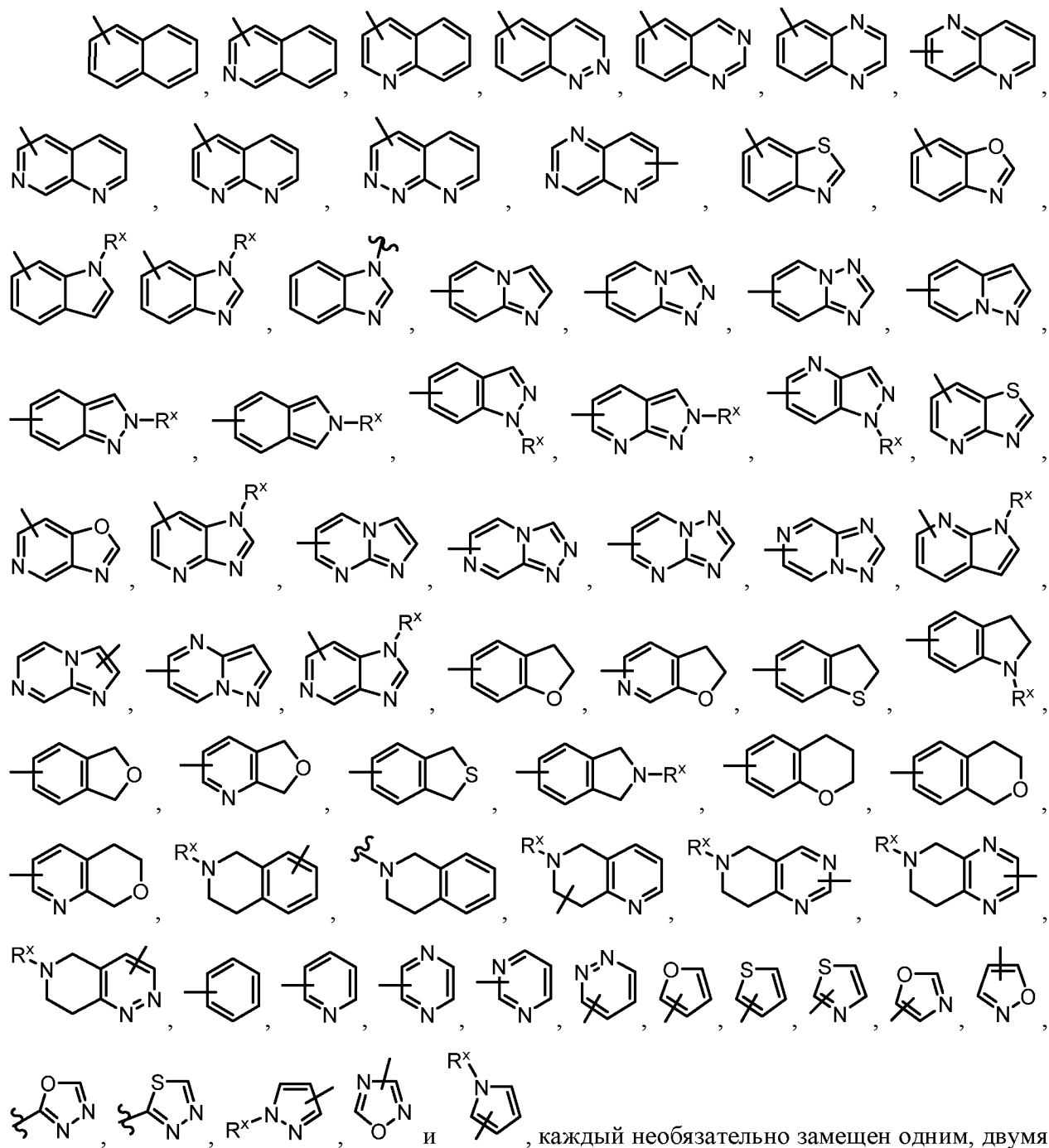
10. Соединение по любому из пп. 1 - 6 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где L представляет собой NR¹ и Q отсутствует.

11. Соединение по любому из пп. 1 - 6 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где L и Q отсутствуют.

12. Соединение по любому из пп. 1 - 4 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где A, L и Q все отсутствуют.

13. Соединение по любому из пп. 1 - 12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где B представляет собой гетероарил или гетероцикл, каждый необязательно замещен одним-пятью заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -C(O)R¹⁰, -CO₂R⁹, -OR⁹, -NR^aR^b, -C(O)NR^aR^b и -SO₂NR^aR^b, где R⁹ представляет собой водород или C₁-C₆ алкил, R¹⁰ представляет собой C₁-C₄ алкил и R^a и R^b каждый независимо представляет собой водород или C₁-C₄ алкил.

14. Соединение по любому из пп. 1 - 12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где В выбран из группы, состоящей из:



или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкила и C₁-C₆ галогеналкокси.

15. Соединение по любому из пп. 1 - 14 или его фармацевтически приемлемая соль,

сольват или пролекарство, где W представляет собой $C(R^5R^6)$, где R^5 и R^6 каждый независимо представляет собой H, галоген или C_1 - C_4 алкил.

16. Соединение по любому из пп. 1 - 15, где R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, $-OR^4$, $-NR^7R^8$ и $-OCH_2(C=O)OR^9$, причем указанный алкил или циклоалкил необязательно замещен одним-четырьмя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила, C_2 - C_4 алкенила, C_2 - C_4 алкинила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_3 - C_6 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, галогена, циано, нитро, $-OR^9$, $-SR^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)R^{10}$, $-NR^aR^b$ и $-C(O)NR^cR^d$;

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и бензила;

R^7 и R^8 независимо выбраны из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила и C_6 - C_{10} арила; или альтернативно R^7 и R^8 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо, причем указанное 4-6-членное кольцо необязательно может содержать от одного до трех заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_6 - C_{10} арила и $-OR^9$;

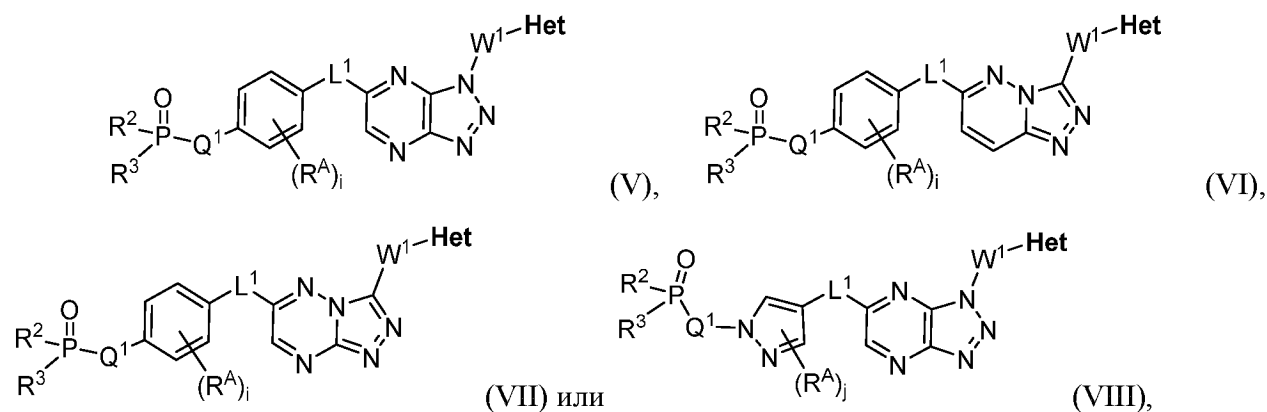
R^9 в каждом случае независимо представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или C_6 - C_{10} арил;

R^{10} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила и 5-10-членного гетероарила;

R^a и R^b каждый независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил; и

R^c и R^d независимо представляют собой водород или C_1 - C_4 алкил.

17. Соединение по п. 1, характеризующееся структурной формулой (V), (VI), (VII) или (VIII):



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где:

i представляет собой 1, 2, 3 или 4;

j представляет собой 1 или 2; и

R^A в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 галогеналкокси, гидроксид, C_1 - C_6 ацила, циано, нитро и NR^cR^d ;

L^1 представляет собой связь, O, S, NR^1 или $C(R^L)_2$, где R^L в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген или C_1 - C_4 алкил;

Q^1 представляет собой связь или $C(R^Q)_2$, где R^Q в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген или C_1 - C_4 алкил;

R^1 в каждом случае независимо представляет собой H или C_1 - C_4 алкил;

R^2 и R^3 каждый независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, $-NR^7R^8$, OR^4 и $-OCH_2(C=O)OR^9$, где алкил необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_3 - C_6 циклоалкила, 3-10-членного гетероцикла, галогена, циано, нитро, $-OR^9$, $-SR^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)R^{10}$, $-NR^aR^b$ и $-C(O)NR^cR^d$;

R^4 в каждом случае независимо представляет собой H, C_1 - C_4 алкил или фенил;

W^1 представляет собой связь или CR^5R^6 , где R^5 и R^6 каждый независимо представляет собой H, галоген или C_1 - C_4 алкил или R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное кольцо, необязательно замещенное;

R^7 и R^8 независимо выбраны из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила и 5-10-членного гетероцикла; или альтернативно R^7 и R^8 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо, причем указанное 4-6-членное кольцо необязательно может содержать от одного до трех заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_6 - C_{10} арила и $-OR^9$;

«Het» представляет собой гетероарил или гетероцикл, каждый необязательно замещен одним-четырьмя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_2 - C_6 алкенила, C_3 - C_6 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, 3-10-членного гетероцикла и CN;

R^9 в каждом случае независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^{10} в каждом случае независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^{13} в каждом случае независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил;

R^{14} в каждом случае независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

R^a и R^b независимо выбраны из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила и бензила; и

R^c и R^d независимо представляют собой водород или C_1 - C_6 алкил.

18. Соединение по п. 17 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где L^1 отсутствует или представляет собой NR^1 и Q^1 отсутствует или представляет собой $C(R^Q)_2$.

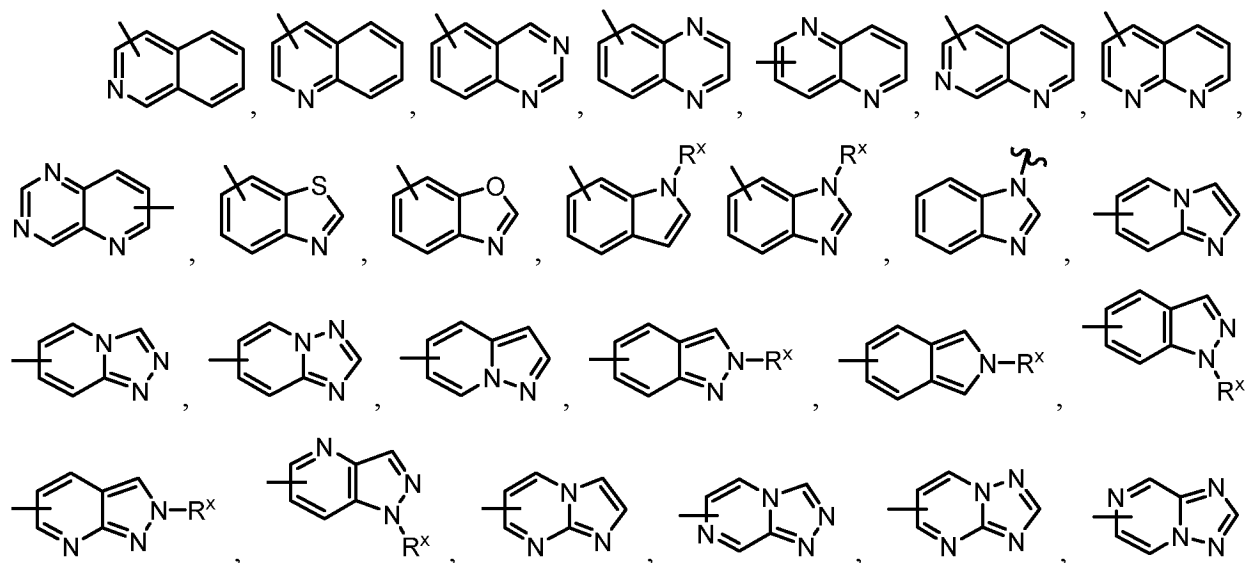
19. Соединение по п. 17 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где L^1 отсутствует и Q^1 представляет собой $C(R^Q)_2$.

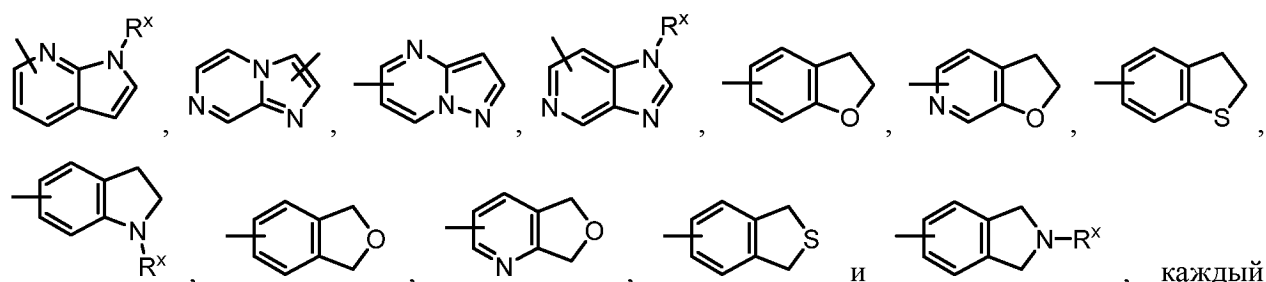
20. Соединение по п. 17 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где L^1 представляет собой NR^1 и Q^1 представляет собой $C(R^Q)_2$.

21. Соединение по п. 17 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где L^1 представляет собой NR^1 и Q^1 отсутствует.

22. Соединение по п. 17 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где L^1 и Q^1 оба отсутствуют.

23. Соединение по любому из пп. 17 - 22 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где Нет выбран из группы, состоящей из:



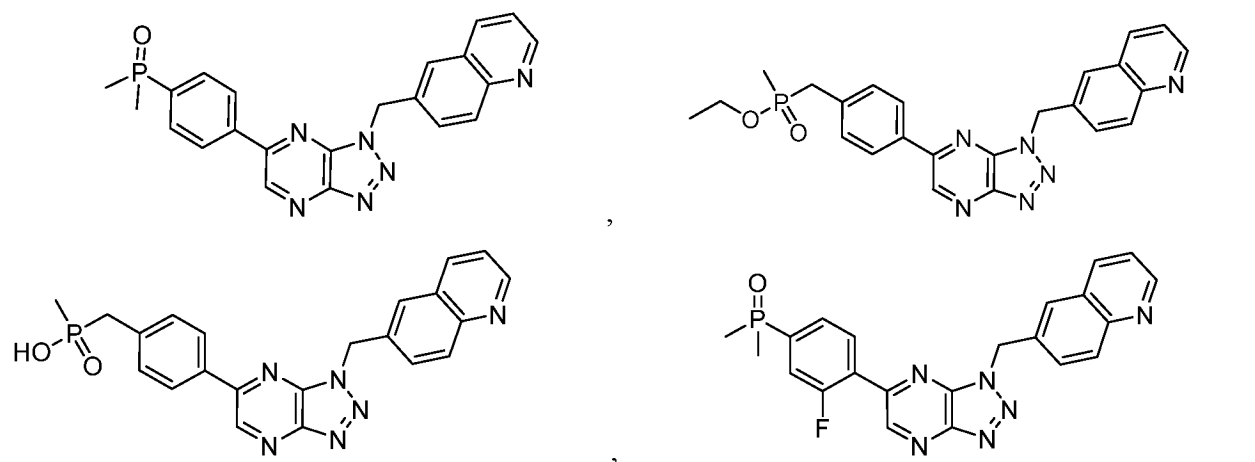


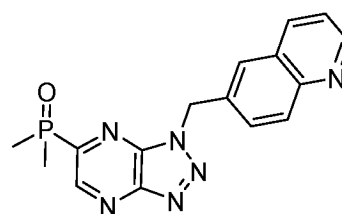
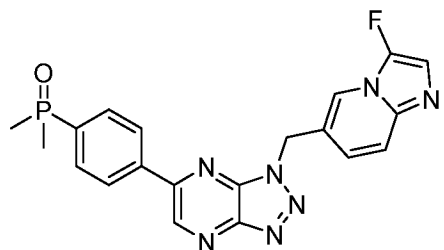
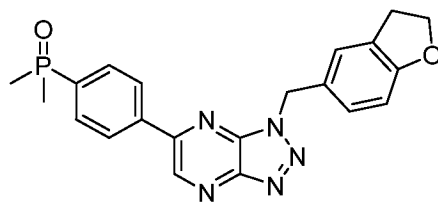
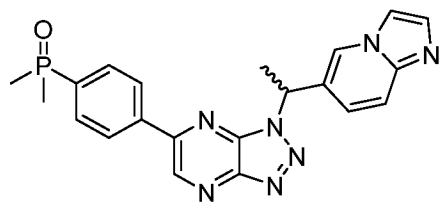
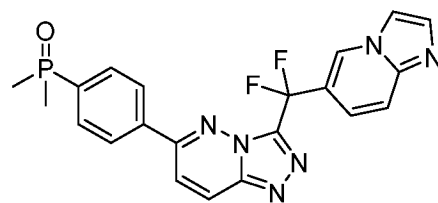
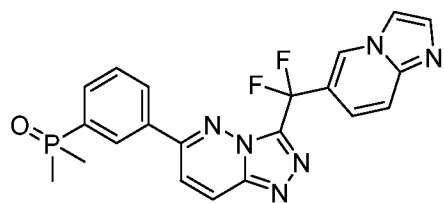
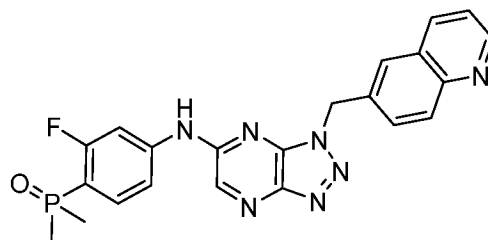
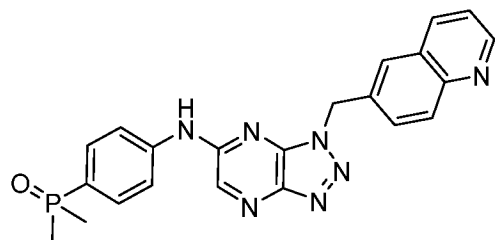
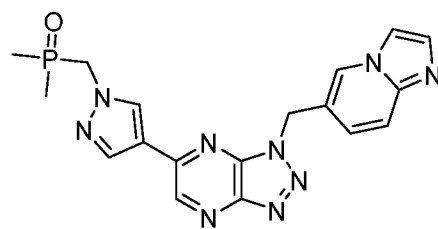
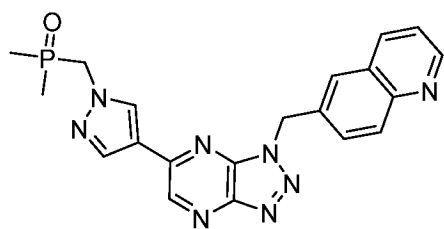
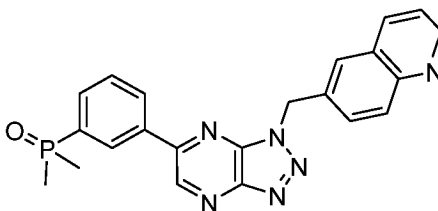
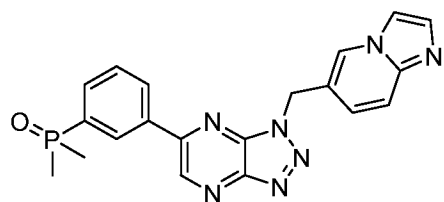
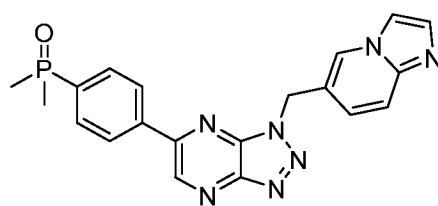
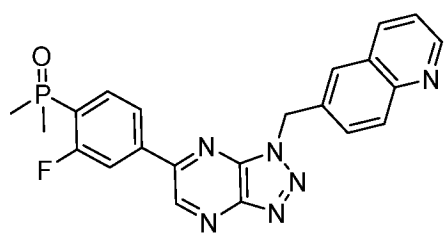
необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкила и C_1 - C_6 галогеналкокси.

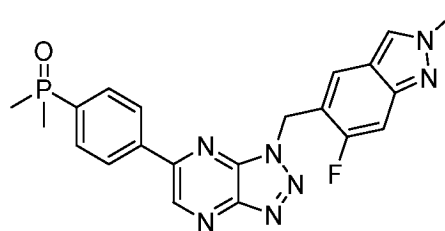
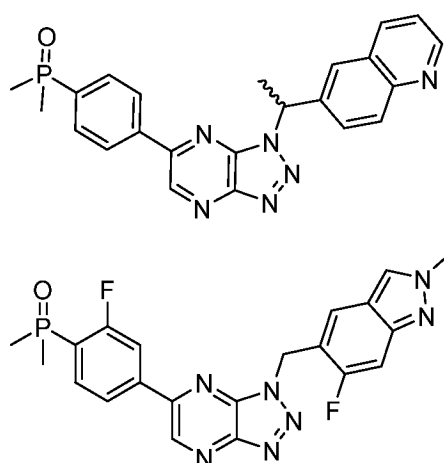
24. Соединение по любому из пп. 17 - 23, где R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, $-OR^4$, $-NR^7R^8$ и $-OCH_2(C=O)OR^9$, причем указанный алкил или циклоалкил необязательно замещен одним-четырьмя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила и C_3 - C_6 циклоалкила; где R^4 представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил, R^7 и R^8 независимо представляют собой водород или C_1 - C_4 алкил и R^9 представляет собой C_1 - C_4 алкил.

25. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, выбранное из перечня соединений 1.

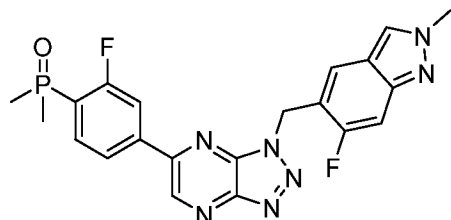
26. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, выбранное из группы, состоящей из:







и



27. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1 - 26 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство и фармацевтически приемлемый носитель.

28. Способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, при этом способ предусматривает стадию, на которой вводят субъекту терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1 - 26 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства.

29. Способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, при этом способ предусматривает стадию, на которой вводят субъекту фармацевтическую композицию по п. 27.

30. Способ по пп. 28 или 29, при котором заболевание или нарушение связано с активностью тирозинкиназы c-MET.

31. Способ по любому из пп. 28 - 30, при котором заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из рака желудка, рака легкого (например, немелкоклеточного рака легкого), рака толстой кишки, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака пищевода, форм рака толстой и прямой кишки, форм рака яичников, глиобластом, печеночноклеточного рака, меланомы, саркомы, фибросаркомы, остеомы, нейробластомы, тератокарциномы, ретинобластомы, рабдомиосаркомы, гемопоэтического злокачественного новообразования, злокачественного асцита, атеросклероза и фиброза легких.

32. Соединение по любому из пп. 1 - 26 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство или фармацевтическая композиция по п. 27 для применения при лечении заболевания или нарушения, связанного с активностью тирозинкиназы c-MET.