(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202390182 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.29

(22) Дата подачи заявки
2021.07.06

(51) Int. Cl. ***C07D 401/14*** (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ТРИАЗОЛА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ТАНКИРАЗ

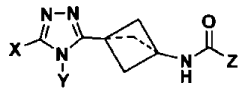
(31) **2010359.4**
(32) **2020.07.06**
(33) **GB**
(86) **PCT/GB2021/051714**
(87) **WO 2022/008896 2022.01.13**

(71) Заявитель:
ОСЛО УНИВЕРСИТЕТССЮКЕХУС ХФ (NO); ЮНИВЕРСИТИ ОФ ОУЛУ (FI)

(72) Изобретатель:
Краусс Стефан, Ваалер Джо (NO), Вегерт Анита (DE), Леендерс Рубен Герардус Джордж (NL), Лехтьё Лари (FI)

(74) Представитель:
Кузнецова С.А. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям общей формулы (I), их таутомерам, стереоизомерам, N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям и пролекарствам, к способам их получения, к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и к их применению в терапии



при этом X, Y и Z представлены в настоящем документе. Эти соединения находят особое применение при лечении и/или профилактике заболевания или расстройства, реагирующего на ингибирование танкиразы 1 и/или 2, например расстройства, которое опосредовано танкиразой 1 и/или 2, такого как рак.

202390182 A1

202390182 A1

ПРОИЗВОДНЫЕ ТРИАЗОЛА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ТАНКИРАЗ

Область техники

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, к содержащим их фармацевтическим препаратам и к их применению в терапии, в частности, в качестве ингибиторов танкиразы (TNKS) и, более конкретно, в качестве ингибиторов сигнальных путей WNT/β-катенина и hippo. Изобретение также относится к способам получения таких соединений.

Соединения по изобретению находят особое применение при лечении состояний, опосредованных танкиразой, включая нарушения, связанные с аберрантной передачей сигналов в сигнальном пути WNT/β-катенина, такие как рак, связанный с передачей сигналов WNT/β-катенина, и нарушения, связанные с аберрантной передачей сигналов в сигнальных путях hippo, таких как рак, связанный с передачей сигналов в сигнальных путях hippo. Они также находят применение при лечении других сигнальных нарушений, на которые влияет танкираза, таких как пролиферативные заболевания, фиброз, остеоартрит, метаболические состояния (например, аномальный системный метаболизм глюкозы) и вирусные инфекции (например, вирусы гриппа и простого герпеса).

Уровень техники

Передача сигналов WNT/β-катенина изменяется в различных опухолях, включая опухоли, возникающие из колоректальной ткани, матки, поджелудочной железы, кожи, печени, щитовидной железы, предстательной железы, яичников, желудка, легких, лимфоидной ткани, мочевого пузыря, головного мозга, молочной железы и почек. Повышенный уровень β-катенина был идентифицирован как центральный фактор инфильтрации Т-клеток в образцах меланомы (Spranger et al., Nature.2015 Jul 9; 523 (7559): 231-5), а корреляция между активацией пути WNT/β-катенина и иммунным исключением наблюдалась при многих видах рака человека (Luke et al., J. Clin . Oncol.2016; 34 (suppl; abstract 3004)). Ключевой эффектор пути hippo YAP

также был идентифицирован как онкопротеин, экспрессия которого повышена при различных видах рака человека (Wang et al., Cell Rep.2015 Oct 20; 13(3): 524-532).

Танкиразы 1 и 2 (TNKS1 и TNKS2) (PARP-5a, PARP-5b) являются членами семейства ферментов поли-АДФ-рибозополимеразы (PARP). Танкираза 1/2 была идентифицирована как регулятор сигнального пути WNT/β-катенина посредством взаимодействия с белками AXIN1/2 и регулятора сигнального пути hippo посредством взаимодействия с членами семейства белков AMOT (Wang et al., Cell Rep.2015 Oct 20; 13(3):524-532). Ингибирование танкиразы 1/2 приводит к повышению уровня белка AXIN и снижению уровня клеточного β-катенина даже в отсутствие дисфункциональной и укороченной формы белка APC. Ингибирование танкиразы 1/2 также стабилизирует белки семейства AMOT, тем самым подавляя онкогенные функции YAP. TNKS1/2 также воздействует непосредственно на другие биомишени, включая PGC-1α, TRF1, PTEN, SOX9, TBP-43 и SH3BP2 (см. например, Int. J. Obes. (Lond).2020 Apr 21. doi: 10.1038/s41366-020-0573-z.; Mukai et al., Cells.2019, 8(2), 195; Kim, Oncol. Lett.2018, 16(6), 6895-6902; Haikarainen et al., Curr. Pharm. Des.2014, 20(41), 6472-6488; Peters et al., Anticancer Agents Med. Chem. 2019, 19(16), 1920-1934; и Kim et al., Nat. Comm., Volume 10, Article number: 4898 (2019)).

Было идентифицировано несколько групп химических веществ (XAV939, MN-64, CMP8, CMP18, CMP11, CMP30, IWR-1, CMP40, CMP4, MSC2504877, ZYTP1, WIKI4, JW74, JW55, G007-LK, CMP24, CMP4b, MVP-TNKS656, AZ0108, E7449, ингибиторы на основе 3-арилизохинолин-1-она и 1,2,4-триазола), которые ингибируют танкиразы 1 и 2 (Chen et al., Nat. Chem. Biol.5: 100-107, 2009; Huang et al., Nature: 461: 614-620, 2009; Waaler et al., Cancer Res.2011 Jan 1; 71(1):197-205; Voronkov et al., J. Med. Chem.2013 Apr 11; 56(7): 3012-23; Bregman et al., J Med Chem.2013 Feb 14; 56(3): 1341-5; Bregman et al., J Med Chem.2013 Jun 13; 56(11): 4320-42; Haikarainen et al., Curr. Pharm. Des.20(41): 6472-88, 2014; McGonigle et al., Oncotarget 6(38): 41307-23, 2015; Paine et al., Bioorg. Med. Chem.23(17): 5891-908, 2015; Nkizinkiko et al., Bioorg. Med. Chem.23(15): 4139-49, 2015; Haikarainen et al., Bioorg. Med. Chem. Lett.26(2): 328-332016, 2016; Anumala et al., J Med Chem.2017 Dec 28; 60(24): 10013-10025; Ferri et al., Eur J Med Chem.2017 Dec 15; 142: 506-522; Waaler et al., J Med Chem 2020 Jun 23. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c00208; Tomassi et

al., ACS Med Chem Lett.2020 11(5), 862-868; Shirai et al., J Med Chem.2020, 63(8), 4183-4204; Abdelrehim et al., Curr Org Synth.2020, 17(3), 211-223; Buchstaller et al., J Med Chem.2019, 62(17), 7897-7909; Shirai et al, J Med Chem.2019, 62(7), 3407-3427; Menon et al., Sci Rep.2019, 9(1):201; Mizutani et al., Cancer Sci.2018, 109, 4003-4014; Jain et al., Cancer Chemother. Pharmacol.2018, 82(4), 635-647; и Nkizinkiko et al., Sci Rep.20188(1):1680).

Соединения, которые проявляют активность в отношении блокирования танкираз 1 и 2, описаны в WO 2010/139966, WO 2012/076898 и WO 2018/118868. Другие соединения, которые проявляют высокую аффинность к мишени в отношении танкираз 1 и 2 и эффективность которых была показана в модели ксенотрансплантата опухоли, описаны Anumala et al. в J. Med. Chem. 60(24): 10013-10025, 2017. Совсем недавно изобретатели идентифицировали другие высокоэффективные соединения для блокирования танкираз 1 и 2. Они описаны в WO 2019/243822.

Авторы настоящего изобретения идентифицировали дополнительные соединения, которые являются эффективными ингибиторами танкираз 1 и 2. Эти соединения представляют собой по меньшей мере альтернативу, а в некоторых случаях и улучшение по сравнению с соединениями, описанными в WO 2019/243822. В частности, некоторые из этих соединений обладают одним или более параметрами ADME (адсорбция/распределение/метаболизм/выведение), улучшенными по сравнению с более ранними соединениями, такими как улучшенная метаболическая стабильность.

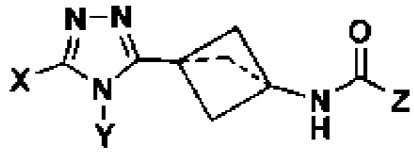
Учитывая центральную важность передачи сигналов WNT/β-катенина и передачи сигналов Hippo при широком спектре видов рака, ожидается, что новые соединения, описанные в настоящем документе, будут пригодны для ингибирования опухолевых клеток в целом и, в частности, клеток, связанных с колоректальным раком, опухолями желудочно-кишечного тракта, немелкоклеточным раком легкого, раком молочной железы, раком ЦНС, эндокринными и нейроэндокринными опухолями, раком яичника, раком яичка, раком печени, раком почки, меланомой, раком мягких тканей, раком кости и аденокарциномой поджелудочной железы. Соединения также подходят для

иммунотерапии рака, например, при использовании в сочетании с ингибиторами контрольных точек, такими как PD-1 и PD L1.

Соединения, описанные в настоящем документе, также находят применение при лечении других заболеваний, связанных с активностью танкираз 1 и 2, например, при лечении фиброзных заболеваний, остеоартрита, метаболических состояний (например, нарушенного системного метаболизма глюкозы и диабета 2 типа), гриппа и инфекций, вызванных вирусом простого герпеса (ВПГ).

Сущность изобретения

В одном аспекте изобретение относится к соединениям общей формулы (I), их таутомерам, стереоизомерам, N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям и пролекарствам:



(I)

где:

пунктирная линия указывает на необязательную связь;

X представляет собой:

- 5- или 6-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, необязательно замещенную одним или более (например, 1, 2 или 3) заместителями, независимо выбранными из галогена (например, F, Cl, Br, I), C_{1-6} алкила (например, C_{1-3} алкила), C_{1-6} галогеналкила (например, C_{1-3} галогеналкила), C_{1-6} алкокси (например, C1-3 алкокси), -CN, $-NO_2$, $-N(R)_2$ и $-SO_2R$ (где каждый R независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил);
- C_{3-5} циклоалкильную группу, необязательно замещенную одним или более (например, 1 или 2) заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила (предпочтительно C_{1-3} алкила), C_{1-6} галогеналкила (например, C_{1-3} галогеналкила) и C_{1-6} алкокси (например, C_{1-3} алкокси); или
- арильную группу, необязательно замещенную одним или более (например, 1, 2 или 3) заместителями, независимо выбранными из галогена (т. е. F, Cl, Br, I), C_{1-}

$_{6}$ алкила (например, C_{1-3} алкила), C_{1-6} галогеналкила (например, C_{1-3} галогеналкила) и C_{1-6} алкокси (например, C_{1-3} алкокси);

Y представляет собой:

- арильную или гетероарильную группу, необязательно замещенную одним или более (например, 1, 2 или 3) заместителями, независимо выбранными из галогена (т. е. F, Cl, Br, I), C_{1-6} алкила (например, C_{1-3} алкил), C_{1-6} галогеналкила (например, C_{1-3} галогеналкила) и C_{1-6} алкокси (например, C_{1-3} алкокси);
- 5- или 6-членную насыщенную гетероциклическую группу, необязательно замещенную одним или более (например, 1, 2 или 3) заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила (предпочтительно C_{1-3} алкила), C_{1-6} галогеналкила (например, C_{1-3} галогеналкила) и C_{1-6} алкокси (например, C_{1-3} алкокси); или
- C_{3-6} циклоалкильную группу, необязательно замещенную одним или более (например, 1 или 2) заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила (предпочтительно C_{1-3} алкила), C_{1-6} галогеналкила (например, C_{1-3} галогеналкила) и C_{1-6} алкокси (например, C_{1-3} алкокси); и

Z представляет собой:

- арильную группу, необязательно замещенную одним или более (например, 1, 2 или 3) заместителями, независимо выбранными из галогена (т. е. F, Cl, Br, I), C_{1-6} алкила (например, C_{1-3} алкила), C_{1-6} галогеналкила (например, C_{1-3} галогеналкила), C_{1-6} алкокси (например, C_{1-3} алкокси), -CN, -NO_2, -OH, -$N(R^1)_2$ (где каждый R^1 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил), -SO_2R^2 (где R^2 представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил), -$SO_2N(R^3)_2$ (где каждый R^3 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил) и -$C(O)N(R^4)_2$ (где каждый R^4 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил, или где обе группы R^4 вместе с промежуточным атомом азота образуют 3–6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо); или
- ненасыщенную, 5–10-членную моно- или бициклическую гетероциклическую группу, необязательно замещенную одним или более (например, 1, 2 или 3) заместителями, независимо выбранными из галогена (т. е. F, Cl, Br, I), C_{1-6} алкила (например, C_{1-3} алкила), C_{1-6} галогеналкила (например, C_{1-3} галогеналкила), C_{1-6} алкокси (например, C_{1-3} алкокси), -CN, -NO_2, -OH, -$N(R^1)_2$ (где каждый R^1

независимо представляет собой H или C_{1-6}алкил, например H или C_{1-3} алкил), -SO_2R^2 (где R^2 представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил), -$SO_2N(R^3)_2$ (где каждый R^3 независимо представляет собой H или C_{1-6}алкил, например H или C_{1-3} алкил) и -$C(O)N(R^4)_2$ (где каждый R^4независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил, или где обе группы R^4 вместе с промежуточным атомом азота образуют 3–6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо);

с оговоркой:

что, когда соединение не является N-оксидом формулы (I), Z должен быть замещен по крайней мере одним заместителем, выбранным из -OH, -$N(R^1)_2$, -$SO_2N(R^3)_2$ и -$C(O)N(R^4)_2$, предпочтительно по крайней мере одним заместителем, выбранным из -OH, -$SO_2N(R^3)_2$ и -$C(O)N(R^4)_2$.

В другом аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), таутомер, стереоизомер, N-оксид, фармацевтически приемлемую соль или пролекарство, как описано в настоящем документе, вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, эксципиентами или разбавителями.

В дополнительном аспекте изобретение относится к соединению формулы (I), таутомеру, стереоизомеру, N-оксиду, фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, как описано в настоящем документе, для применения в терапии или в качестве лекарственного средства.

В еще одном дополнительном аспекте изобретение относится к соединению формулы (I), таутомеру, стереоизомеру, N-оксиду, фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, как описано в настоящем документе, для применения в ингибировании танкиразы 1 и/или 2.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), таутомеру, стереоизомеру, N-оксиду, фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, как описано в настоящем документе, для применения в лечении или профилактике заболевания или расстройства, реагирующего на ингибирование танкиразы 1 и/или 2, например расстройства, которое опосредовано танкиразой 1 и/или 2, предпочтительно для применения в лечении или профилактике расстройства, такого как рак.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I), таутомера, стереоизомеров, N-оксида, фармацевтически приемлемой соли или пролекарства, как описано в настоящем документе, в производстве лекарственного средства для применения в лечении или профилактике заболевания или расстройства, реагирующего на ингибирование танкиразы 1 и/или 2, например расстройства, которое опосредовано танкиразой 1 и/или 2, предпочтительно такого расстройства как рак.

Еще один дополнительный аспект изобретения относится к способу лечения или профилактики заболевания или расстройства, реагирующего на ингибирование танкиразы 1 и/или 2, например расстройства, которое опосредовано танкиразой 1 и/или 2, предпочтительно к способу лечения или профилактики расстройства, такого как рак, причем указанный способ включает стадию введения пациенту, нуждающемуся в этом (например, пациенту-человеку) фармацевтически эффективного количества соединения формулы (I), таутомера, стереоизомера, N-оксида, фармацевтически приемлемой соли или пролекарства, как описано в настоящем документе.

Подробное описание изобретения

Определения

Используемый в настоящем документе термин «алкил» относится к насыщенной углеводородной группе и предназначен для охвата как линейных, так и разветвленных алкильных групп. Примеры таких групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, втор-бутил, н-пентил, изо-пентил, неопентил, н-гексил, 2-метилбутил, 2-метилпентил, 2-этилбутил, 3-метилпентил и 4-метилпентил. Алкильная группа предпочтительно содержит 1–6 атомов углерода, более предпочтительно 1–4 атомов углерода, например 1–3 атомов углерода. Термин «алкильная» группа также включает любую насыщенную углеводородную группу, в которой один или более (например, все) атомы водорода заменены дейтерием. Примеры таких групп включают в себя $-CD_3$, $-CD_2CD_3$, $-CD_2CD_2CD_3$, $-CD(CD_3)CD_3$ и т. д. Если не указано иное, любая «алкильная» группа может быть

замещена одной или более группами, которые могут быть идентичными или разными. Подходящие заместители включают гидроксил, C_{1-6} алкокси, амино, циано или нитрогруппы и атомы галогена (например, F, Cl или Br). Например, любая алкильная группа может быть замещена одной или более гидроксильными группами, например одной или двумя гидроксильными группами. Примеры таких групп включают в себя $-CH(OH)CH_3$ и $-C(OH)(CH_3)(CH_3)$. В одном варианте осуществления любая описанная в настоящем документе алкильная группа может быть незамещенной.

Используемый в настоящем документе термин «алкокси» относится к -O-алкильной или -O-циклоалкильной группе, где алкил и циклоалкил являются такими, как определено в данном документе, и алкил включает дейтерированные группы, в которых один или более (например, все) атомы водорода заменены дейтерием. Примеры алкоксигрупп включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, пропилокси, циклопропилокси и т. д. Если не указано иное, любая алкоксигруппа может быть замещена в одном или более положениях подходящим заместителем. Если присутствует более одной группы заместителей, они могут быть одинаковыми или разными. Подходящие заместители включают гидрокси, C_{1-6} алкокси, амино, циано или нитрогруппы и атомы галогена (например, F, Cl или Br).

Термин «циклоалкил» относится к одновалентной насыщенной циклической углеродной системе. Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Если не указано иное, любая циклоалкильная группа может быть замещена в одном или более положениях подходящим заместителем. Если присутствует более одной группы заместителей, они могут быть одинаковыми или разными.

Термин «галоген» или «атом галогенов» относится к -F, -Cl, -Br или -I.

Термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, как определено в данном документе, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы заменен атомом галогена, предпочтительно F, Cl или Br. Примеры таких групп включают, но не ограничиваются ими, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CHCl_2$, $-CH_2CF_3$ и т. д.

Используемый в настоящем документе термин «ненасыщенная гетероциклическая группа» предназначен для обозначения любого ненасыщенного гетероциклического кольца, которое содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы. Такие группы могут быть моноциклическими или полициклическими, предпочтительно моно- или бициклическими. Если они содержат бициклические кольца, они могут быть конденсированы. Если такие кольца являются бициклическими, они могут содержать до 10 атомов кольца, в которых по меньшей мере одно кольцо содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы. Гетероциклическая кольцевая структура (будь то моно- или бициклическая) может быть связана с остальной частью молекулы через атом углерода или, при наличии, через атом азота. Как правило, он будет связан с остальной частью молекулы через атом углерода. В одном варианте осуществления ненасыщенная гетероциклическая группа может содержать один или два атома азота, например два атома азота. В других вариантах осуществления он может содержать один атом серы или один атом серы и один атом азота. Ненасыщенная гетероциклическая группа может быть ароматической или неароматической. В одном варианте осуществления она может быть ароматической, т. е. она может представлять собой «гетероарильную группу». Если не указано иное, любая ненасыщенная гетероциклическая группа, упомянутая в данном документе, может необязательно быть замещена одной или более группами, как определено в данном документе, которые могут быть идентичными или разными. Примерами «ненасыщенных гетероциклических групп» являются гетероциклы пиррол, 2Н-пиррол, пирролин, пиразол, имидазол, оксазол, изоксазол, пиразолин, имидазолин, тиазол, изотиазол, тиадиазол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиразин и триазол. Из них предпочтительными являются пиразол, имидазол, пиразин, имидазин, пиридин, пиридазин, пиримидин и пиразин. Наиболее предпочтительными являются пиримидин и пиридин.

Используемый в настоящем документе термин «насыщенная гетероциклическая группа» предназначен для обозначения любого гетероциклического кольца, которое содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы. Кольцо может быть связано с остальной частью молекулы через атом углерода или через атом азота. Как правило, оно будет связано с атомом

углерода. Если не указано иное, любая насыщенная гетероциклическая группа, упомянутая в данном документе, может необязательно быть замещена одной или более группами, как определено в данном документе, которые могут быть идентичными или разными.

Используемый в настоящем документе термин «арил» относится к ароматическим кольцевым системам. Такие кольцевые системы могут быть моноциклическими или бициклическими и содержать по меньшей мере одно ненасыщенное ароматическое кольцо. Если они содержат бициклические кольца, они могут быть конденсированы. Предпочтительно такие системы содержат 6–20 атомов углерода, например 6 или 10 атомов углерода.

Примеры такие группы включают фенил, 1-наптил и 2-наптил. Предпочтительная арильная группа представляет собой фенил. Если не указано иное, любая арильная группа может быть замещена одним или более заместителями, как описано в данном документе. Если присутствует более одной группы заместителей, они могут быть одинаковыми или разными.

Используемый в данном документе термин «гетероарил» относится к гетероциклическим ароматическим группам. Такие группы могут быть моноциклическими или бициклическими и содержать по меньшей мере одну ненасыщенную гетероароматическую кольцевую систему. Когда они являются моноциклическими, они содержат 5- или 6-членные кольца, которые содержат по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, и содержат достаточно сопряженных связей для образования ароматической системы. Когда они являются бициклическими, они могут содержать от 9 до 11 атомов в кольце. Примеры «гетероарильных групп» включают тиофен, тиенил, пиридил, тиазолил, фурил, пирролил, триазолил, имидазолил, оксадиазолил, оксазолил, пиразолил, имидазолонил, оксазолонил, тиазолил, тетразолил, тиадиазолил, бензимидазолил, бензооксазолил, бензофурил, индолил, изоиндолил, пиридонил, пиридазинил, пиримидинил, имидазопиридил, оксазопиридил, тиазолопиридил, имидазопиридазинил, оксазолопиридазинил, тиазолопиридазинил и пуринил. Если не указано иное, любое гетероарильное кольцо, упомянутое в настоящем документе, может быть необязательно замещено одной или несколькими группами,

как описано в настоящем документе. Если присутствует более одной группы заместителей, они могут быть одинаковыми или разными.

При упоминании в настоящем документе одного или более заместителей это относится к замене заместителями, которые могут быть независимо выбраны из групп, определенных в данном документе. В одном варианте осуществления могут присутствовать 1, 2, 3, 4, 5 или 6 заместителей, предпочтительно 1, 2 или 3, более предпочтительно 1 или 2, например, 1.

Соединения по изобретению могут содержать один или более хиральных центров и, следовательно, могут существовать в различных стереоизомерных формах. Термин «стереоизомер» относится к соединениям, которые имеют идентичную химическую структуру, но отличающиеся по отношению к пространственному расположению атомов или групп. Примеры стереоизомеров представляют собой энантиомеры и диастереомеры. Термин «энантиомеры» относится к двум стереоизомерам соединения, которые являются неспецифическими зеркальными изображениями друг друга. Термин «диастереоизомеры» относится к стереоизомерам с двумя или более хиральными центрами, которые не являются зеркальными изображениями друг друга. Считается, что изобретение распространяется на диастереомеры и энантиомеры, а также рацемические смеси.

Описанные здесь соединения могут быть разделены на их энантиомеры и/или диастереомеры. Например, если они содержат только один хиральный центр, они могут быть представлены в форме рацемата или рацемической смеси (смесь энантиомеров 50:50) или могут быть представлены в виде чистых энантиомеров, т. е. в R- или S-форме. Любые соединения, встречающиеся в виде рацематов, могут быть разделены на их энантиомеры способами, известными в данной области техники, такими как колоночное разделение на хиральные фазы или перекристаллизация из оптически активного растворителя. Эти соединения, содержащие по меньшей мере два асимметричных атома углерода, могут быть разделены на их диастереомеры на основе их физико-химических различий с использованием, по существу, известных методов, например, хроматографии и/или фракционной кристаллизации, и когда эти соединения получают в рацемической форме, они могут быть впоследствии разделены на их энантиомеры.

Используемый в настоящем документе термин «таутомер» относится к структурным изомерам, которые легко взаимопревращаются посредством химической реакции, которая может включать миграцию протона, сопровождаемую переключением одинарной связи и соседней двойной связи. Термин включает в себя, в частности, таутомеры кето-енола и амидо-имидокислоты, а также таутомерные формы любых гетероциклических соединений, которые содержат два или более кольцевых атома азота (например, имидазолы, пиразолы, тетразолы и т. д.). Примеры таутомеров амид-имидокислоты включают ненасыщенные азотсодержащие гетероциклы, которые имеют заместитель гидроксильного кольца, прилегающий к атому азота. В зависимости от условий соединения могут преимущественно существовать в одной из таутомерных форм, а изобретение не должно ограничиваться конкретной формой, показанной в любой из структурных формул, приведенных в настоящем документе.
Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к любой фармацевтически приемлемой органической или неорганической соли любых описанных в данном документе соединений. Фармацевтически приемлемая соль может включать одну или более дополнительных молекул, таких как противоионы. Они могут представлять собой любую органическую или неорганическую группу, которая стабилизирует заряд на исходном соединении. Если соединение по изобретению представляет собой основание, подходящая фармацевтически приемлемая соль может быть получена путем реакции свободного основания с органической или неорганической кислотой. Если соединение по изобретению представляет собой кислоту, подходящая фармацевтически приемлемая соль может быть получена путем реакции свободной кислоты с органическим или неорганическим основанием. В данном документе описаны неограничивающие примеры подходящих солей.
Термин «фармацевтически приемлемый» означает, что соединение или композиция химически и/или токсикологически совместимы с другими компонентами состава или с пациентом (например, человеком), подлежащим лечению.
Под термином «фармацевтическая композиция» подразумевается композиция в любой форме, подходящей для применения в медицине.

Форма «N-оксид» описанного в данном документе соединения относится к соединению, в котором по меньшей мере один третичный атом азота окисляется до N-оксида. В таких соединениях третичный азот образует ковалентную связь N-O, которая может быть представлена как «N^+-O-».

Термин «пролекарство» относится к производному активного соединения, которое подвергается трансформации в условиях применения, например в организме с высвобождением активного препарата. Пролекарство может, но не обязательно, быть фармакологически неактивным до превращения в активный препарат. В настоящем документе термин «пролекарство» распространяется на любое соединение, которое в физиологических условиях превращается в любое из описанных в настоящем документе активных соединений. Подходящие пролекарства включают соединения, которые гидролизуются в физиологических условиях до требуемой молекулы.

Пролекарства, как правило, могут быть получены путем маскирования одной или более функциональных групп в исходной молекуле, которые считаются, по крайней мере частично, необходимыми для активности с использованием прогруппы. Под термином «прогруппа», который используется в данном документе, подразумевается группа, которая используется для маскирования функциональной группы внутри активного лекарственного средства и которая подвергается трансформации, такой как расщепление, в определенных условиях применения (например, введение в организм) для высвобождения функциональной группы и, следовательно, обеспечения действия активного препарата. Прогруппы, как правило, связаны с функциональной группой активного препарата посредством связи или связей, которые расщепляются в условиях применения, например *in vivo*. Расщепление прогруппы может происходить спонтанно в условиях применения, например, посредством гидролиза, или может быть катализируемым или индуцированным другими физическими или химическими средствами, например, ферментом, воздействием света, воздействием изменения температуры или изменением pH и т. д. Когда расщепление индуцируется другими физическими или химическими средствами, они могут быть эндогенными по отношению к условиям применения, например, к условиям pH в целевом участке опухоли, или они могут поставляться экзогенно.

Используемый в данном документе термин «лечение» включает любое терапевтическое применение, которое может быть полезным для человека или животного, не являющегося человеком (например, млекопитающего, не являющегося человеком). В объем настоящего изобретения входит лечение человека и животных, хотя в первую очередь изобретение направлено на лечение человека. Лечение может быть в отношении существующего заболевания или состояния или оно может быть профилактическим.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически эффективное количество» относится к количеству, которое приведет к требуемому фармакологическому и/или терапевтическому эффекту, т. е. к количеству агента, которое является эффективным для достижения своей предполагаемой цели. Хотя индивидуальные потребности пациентов могут различаться, определение оптимальных диапазонов эффективных количеств активного агента определяется на усмотрение специалиста в данной области. Как правило, режим дозирования для лечения заболевания или состояния любым из описанных здесь соединений выбирают в соответствии с множеством факторов, включая природу заболевания и его тяжесть.

Любая ссылка в настоящем документе на «ингибирование танкиразы» в отношении соединения по изобретению означает соединение, которое может ингибировать активность танкиразы, например, уменьшать и/или устранять, и/или маскировать, и/или предотвращать вредное действие танкиразы, например танкиразы 1 и/или танкиразы 2. Любое снижение действия танкиразы не обязательно должно быть полным, но как правило оно представляет собой снижение по меньшей мере примерно на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или может быть по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95%. Ссылку на «ингибитор танкиразы» или «ингибирование танкиразы» следует толковать соответствующим образом.

Термин «сигнальный путь WNT» используется для обозначения цепи событий, как правило, опосредованных WNT, lRP (белок, связанный с LP-рецептором), Frizzled, AXIN и β-катенином, среди прочих, и приводящих к изменениям в экспрессии генов и другим фенотипическим изменениям, типичным для активности WNT.

Термин «сигнальный путь hippo» используется для обозначения цепочки событий, как правило, опосредуемых белками YAP/TAZ, приводящих к изменениям в

экспрессии генов и другим фенотипическим изменениям, типичным для активности сигнального пути hippo.

Изобретение основано, по меньшей мере частично, на обнаружении того, что описанные в настоящем документе соединения являются ингибиторами танкираз, т. е. ингибиторами танкиразы 1 и/или 2. Это открытие ведет к использованию соединений для лечения состояний или заболеваний субъектов, например, у человека, которые опосредованы танкиразой, включая нарушения, связанные с передачей сигналов WNT, нарушения, связанные с передачей сигналов hippo, и другие нарушения, связанные с передачей сигналов с участием танкиразы 1 и/или 2 (TNKS1/TNKS2).

В одном аспекте изобретение относится к соединениям общей формулы (I), их таутомерам, стереоизомерам, N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям и пролекарствам:

(I)

где:

пунктирная линия указывает необязательную связь;

X представляет собой:

- 5- или 6-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, необязательно замещенную одним или более (например, 1, 2 или 3) заместителями, независимо выбранными из галогена (т. е. F, Cl, Br, I), C_{1-6} алкила (например, C_{1-3} алкила), C_{1-6} галогеналкила (например, C_{1-3} галогеналкила), C_{1-6}алкокси (например, C_{1-3} алкокси), -CN, $-NO_2$, $-N(R)_2$ и $-SO_2R$ (где каждый R независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил);

- C_{3-5} циклоалкильную группу, необязательно замещенную одним или более (например, 1 или 2) заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила (предпочтительно C_{1-3} алкила), C_{1-6} галогеналкила (например, C_{1-3} галогеналкила) и C_{1-6} алкокси (например, C_{1-3} алкокси); или

- арильную группу, необязательно замещенную одним или более (например, 1, 2 или 3) заместителями, независимо выбранными из галогена (т. е. F, Cl, Br, I), C_{1-}

$_{6}$ алкила (например, C_{1-3} алкила), C_{1-6} галогеналкила (например, C_{1-3} галогеналкила) и C_{1-6} алкокси (например, C_{1-3} алкокси);

Y представляет собой:

- арильную или гетероарильную группу, необязательно замещенную одним или более (например, 1, 2 или 3) заместителями, независимо выбранными из галогена (т. е. F, Cl, Br, I), C_{1-6} алкила (например, C_{1-3} алкила), C_{1-6} галогеналкила (например, C_{1-3} галогеналкила) и C_{1-6} алкокси (например, C_{1-3} алкокси);
- 5- или 6-членную насыщенную гетероциклическую группу, необязательно замещенную одним или более (например, 1, 2 или 3) заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила (предпочтительно C_{1-3} алкила), C_{1-6} галогеналкила (например, C_{1-3} галогеналкила) и C_{1-6} алкокси (например, C_{1-3} алкокси); или - C_{3-6} циклоалкильную группу, необязательно замещенную одним или более (например, 1 или 2) заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила (предпочтительно C_{1-3} алкила), C_{1-6} галогеналкила (например, C_{1-3}галогеналкила) и C_{1-6} алкокси (например, C_{1-3} алкокси); и

Z представляет собой:

- арильную группу, необязательно замещенную одним или более (например, 1, 2 или 3) заместителями, независимо выбранными из галогена (т. е. F, Cl, Br, I), C_{1-6} алкила (например, C_{1-3} алкила), C_{1-6} галогеналкила (например, C_{1-3} галогеналкила), C_{1-6} алкокси (например, C_{1-3} алкокси), -CN, -NO_2, -OH, -$N(R^1)_2$ (где каждый R^1 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил), -SO_2R^2 (где R^2 представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил), -$SO_2N(R^3)_2$ (где каждый R^3 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил) и -$C(O)N(R^4)_2$ (где каждый R^4 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил, или где обе группы R^4 вместе с промежуточным атомом азота образуют 3–6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо); или
- ненасыщенную, 5–10-членную моно- или бициклическую гетероциклическую группу, необязательно замещенную одним или более (например, 1, 2 или 3) заместителями, независимо выбранными из галогена (т. е. F, Cl, Br, I), C_{1-6} алкила (например, C_{1-3} алкила), C_{1-6} галогеналкила (например, C_{1-3} галогеналкила), C_{1-6} алкокси (например, C_{1-3} алкокси), -CN, -NO_2, -OH, -$N(R^1)_2$ (где каждый R^1

независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил), -SO_2R^2 (где R^2 представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил), -$SO_2N(R^3)_2$ (где каждый R^3 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил) и -$C(O)N(R^4)_2$ (где каждый R^4 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил, или где обе группы R^4 вместе с промежуточным атомом азота образуют 3–6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо);

с оговоркой:

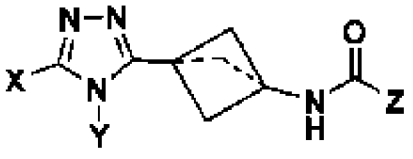
что когда соединение не является N-оксидом формулы (I), Z должен быть замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из -OH, -$N(R^1)_2$, -$SO_2N(R^3)_2$ и -$C(O)N(R^4)_2$, предпочтительно по меньшей мере один заместитель выбран из -OH, -$SO_2N(R^3)_2$ и -$C(O)N(R^4)_2$.

Как будет понятно, в формуле (I) группа:

может быть одной из следующих групп:

и

В одном варианте осуществления соединения согласно настоящему изобретению представляют собой соединения формулы (I), в которых по меньшей мере один третичный азот присутствует в форме соответствующего N-оксида. В этих соединениях группа Z может быть выбрана из любой из групп Z, определенных в данном документе. Таким образом, в одном варианте осуществления в изобретении предложен N-оксид соединения формулы (Ia):



(Ia)

где:

пунктирная линия указывает необязательную связь;

X и Y определены в данном документе; и

Z выбирается из следующего:

- арильная группа, необязательно замещенная одним или более (например, 1, 2 или 3) заместителями, независимо выбранными из галогена (т. е. F, Cl, Br, I), C_{1-6} алкила (например, C_{1-3} алкила), C_{1-6} галогеналкила (например, C_{1-3} галогеналкила), C_{1-6} алкокси (например, C_{1-3} алкокси), -CN, -NO_2, -OH, -$N(R^1)_2$ (где каждый R^1 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил), -SO_2R^2 (где R^2 представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил), -$SO_2N(R^3)_2$ (где каждый R^3 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил) и -$C(O)N(R^4)_2$ (где каждый R^4 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил, или где обе группы R^4 вместе с промежуточным атомом азота образуют 3–6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо); и

- ненасыщенная, 5–10-членная моно- или бициклическая гетероциклическая группа, необязательно замещенная одним или более (например, 1, 2 или 3) заместителями, независимо выбранными из галогена (т. е. F, Cl, Br, I), C_{1-6} алкила (например, C_{1-3} алкила), C_{1-6} галогеналкила (например, C_{1-3} галогеналкила), C_{1-6} алкокси (например, C_{1-3} алкокси), -CN, -NO_2, -OH, -$N(R^1)_2$ (где каждый R^1 независимо представляет собой H или C_{1-6}алкил, например H или C_{1-3} алкил), -SO_2R^2 (где R^2 представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил), -$SO_2N(R^3)_2$ (где каждый R^3 независимо представляет собой H или C_{1-6}алкил, например H или C_{1-3} алкил) и -$C(O)N(R^4)_2$ (где каждый R^4 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил, или где обе группы R^4 вместе с промежуточным атомом азота образуют 3–6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо).

В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения общей формулы (I) или их таутомер, стереоизомер, N-оксид, фармацевтически приемлемую соль или пролекарство, где Z замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из -OH, -$N(R^1)_2$, -$SO_2N(R^3)_2$ и -$C(O)N(R^4)_2$, предпочтительно по меньшей мере один заместитель выбран из -OH, -$SO_2N(R^3)_2$ и -$C(O)N(R^4)_2$. В этих соединениях группа Z может дополнительно быть замещена одним или более заместителями, выбранными из галогена (т. е. F, Cl, Br, I), C_{1-6} алкила (например, C_{1-3} алкила), C_{1-6} галогеналкила (например, C_{1-3} галогеналкила), C_{1-6} алкокси (например, C_{1-3} алкокси), -CN, -NO_2 и -

SO_2R^2 (где R^2 представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил). Таким образом, в другом варианте осуществления в изобретении предложены соединения формулы (Ib), их таутомеры, стереоизомеры, N-оксиды, фармацевтически приемлемые соли и пролекарства:

(Ib)

где:

пунктирная линия указывает необязательную связь;

X и Y определены в данном документе; и

Z выбирается из следующего:

- арильная группа, необязательно замещеная одним или более (например, 1, 2 или 3) заместителями, независимо выбранными из галогена (т. е. F, Cl, Br, I), C_{1-6} алкила (например, C_{1-3} алкила), C_{1-6} галогеналкила (например, C_{1-3} галогеналкила), C_{1-6} алкокси (например, C_{1-3} алкокси), -CN, $-NO_2$, -OH, $-N(R^1)_2$ (где каждый R^1 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил), $-SO_2R^2$ (где R^2 представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил), $-SO_2N(R^3)_2$ (где каждый R^3 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил) и $-C(O)N(R^4)_2$ (где каждый R^4независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил, или где обе группы R^4 вместе с промежуточным атомом азота образуют 3–6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо); и

- ненасыщенная, 5–10-членная моно- или бициклическая гетероциклическая группа, необязательно замещенная одним или более (например, 1, 2 или 3) заместителями, независимо выбранными из галогена (т. е. F, Cl, Br, I), C_{1-6} алкила (например, C_{1-3} алкила), C_{1-6} галогеналкила (например, C_{1-3} галогеналкила), C_{1-6} алкокси (например, C_{1-3} алкокси), -CN, $-NO_2$, -OH, $-N(R^1)_2$ (где каждый R^1 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил), $-SO_2R^2$ (где R^2 представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил), $-SO_2N(R^3)_2$ (где каждый R^3 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил) и $-C(O)N(R^4)_2$ (где каждый R^4 независимо представляет

собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил, или где обе группы R^4 вместе с промежуточным атомом азота образуют 3–6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо);

с оговоркой:

что Z замещен по меньшей мере одним заместителем (например, одним или двумя заместителями), выбранными из -OH, $-N(R^1)_2$, $-SO_2N(R^3)_2$ и $-C(O)N(R^4)_2$, предпочтительно по меньшей мере один заместитель (например, один или два заместителя), выбран из -OH, $-SO_2N(R^3)_2$ и $-C(O)N(R^4)_2$.

В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения формулы (Ib), в которых Z замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из -OH, $-N(R^1)_2$, $-SO_2N(R^3)_2$ и $-C(O)N(R^4)_2$. В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения формулы (Ib), в которых Z замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из -OH, $-SO_2N(R^3)_2$ и $-C(O)N(R^4)_2$.

В одном варианте осуществления соединения согласно настоящему изобретению представляют собой соединения общей формулы (I), (Ia) или (Ib), где X представляет собой:

- 5- или 6-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, необязательно замещенную одним или более (например, 1, 2 или 3) заместителями, независимо выбранными из галогена (т. е. F, Cl, Br, I), с $_{1-6}$ алкила (например, C_{1-3} алкила), C_{1-6} галогеналкила (например, C_{1-3} галогеналкила), C_{1-6} алкокси (например, C_{1-3} алкокси), -CN, $-NO_2$, $-N(R)_2$ и $-SO_2R$ (где каждый R независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил); или
- C_{3-5} циклоалкильную группу, необязательно замещенную одним или более (например, 1 или 2) заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила (предпочтительно C_{1-3} алкила), C_{1-6} галогеналкила (например, C_{1-3} галогеналкила) и C_{1-6} алкокси (например, C_{1-3} алкокси).

В одном варианте осуществления X представляет собой необязательно замещенную, 5- или 6-членную ненасыщенную гетероциклическую группу. Такие группы, как правило, содержат по меньшей мере один атом азота, например один или два атома азота, или один атом азота и один атом серы. В одном варианте осуществления X может представлять собой необязательно замещенную

гетероарильную группу. Любые замещающие группы могут присутствовать либо на кольцевом атоме азота, либо на кольцевом атоме углерода. В другом варианте осуществления X может быть незамещенным.

X может быть, например, выбран из любой из следующих групп: пиридинил (например, 2-пиридинил), пиримидинил (например, 2- или 4-пиримидинил), пирролил (например, 2- или 3-пирролил), пиразинил (например, 2-пирролил), пиразинил (например, 2-пиразинил), тиазолил (например, 2- или 5-тиазолил), пиразолил (например, 4-пиразолил), имидазолил (например, 2-, 4- или 5-имидазолил) и тиофенил (например, 2-тиофенил). Любая из этих групп может быть необязательно замещена одной или более описанными в настоящем документе замещающими группами. В одном варианте осуществления эти группы могут быть незамещенными.

Предпочтительно X представляет собой необязательно замещенную пиридинильную или пиримидинильную группу, например, необязательно замещенную 2-пиридинильную, 2-пиримидинильную группу или 4-пиримидинильную группу. В одном варианте осуществления эти группы могут быть незамещенными.

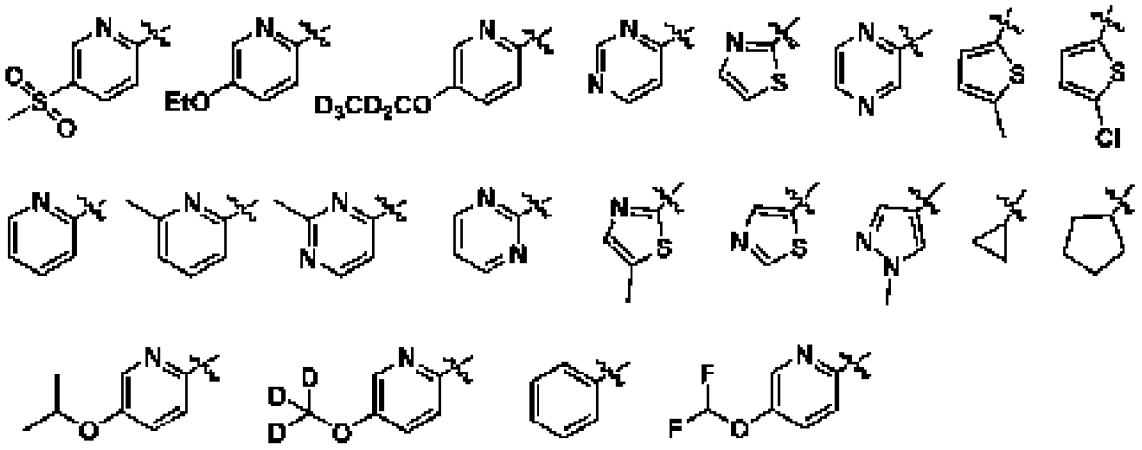
В одном варианте осуществления X может представлять собой необязательно замещенный C_{3-5} циклоалкильную группу, например незамещенную C_{3-5} циклоалкильную группу. Примеры таких групп включают циклопропил и циклопентил.

В одном варианте осуществления X может представлять собой необязательно замещенную арильную группу, например, необязательно замещенную фенильную группу. Например, X может представлять собой незамещенную фенильную группу.

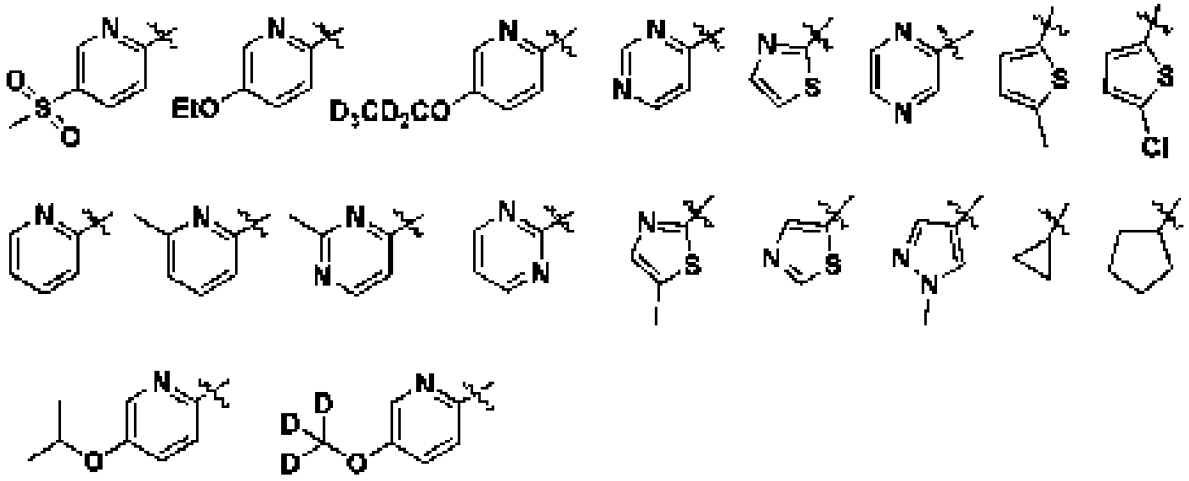
Любая из групп X, описанных в настоящем документе, может быть замещена одним или более заместителями в кольце. Если группы X замещены, то как правило, предпочтительно, чтобы они были замещены одной или двумя замещающими группами, например по одному заместителю. Подходящие заместители описаны в настоящем документе и включают, например C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси и $-SO_2R$ (где R представляет собой H или C_{1-6} алкил, предпочтительно H или C_{1-3} алкил, например метил). Примеры подходящих замен включают в себя $-OCH_2CH_3$ (и дейтерированные аналоги), $-CH_3$ и $-SO_2CH_3$.

В одном варианте осуществления X является незамещенным.

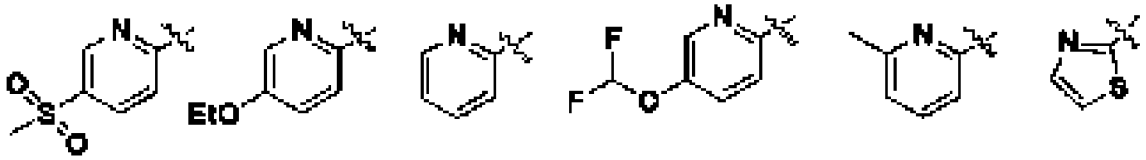
Конкретные примеры группы X включают следующие:



В одном наборе вариантов осуществления группа X может представлять собой любое из следующего:



В определенных вариантах осуществления группа X может быть выбрана из любого из следующего:



В одном варианте осуществления соединения согласно настоящему изобретению представляют собой соединения общей формулы (I), (Ia) или (Ib), где Y представляет собой необязательно замещенную арильную или гетероарильную группу.

Когда Y представляет собой арильную группу, это может быть необязательно замещенная фенильная группа. При замещении кольцевые заместители на фенильном кольце могут быть независимо выбраны из C_{1-3} алкила (например, метила или этила), C_{1-3} алкокси (например, метокси или этокси), C_{1-3} галогеналкила (например, -CF $)_3$) и галогена (например, F или Cl). Одна или более таких групп могут присутствовать на кольце в любых положениях кольца. Однако предпочтительно, чтобы присутствовали одна или две группы. В одном варианте осуществления фенильное кольцо будет замещено одним атомом галогена (например, F или Cl) либо в орто-, мета- или пара-положении, например в ортоположении.

В другом варианте Y представляет собой необязательно замещенную гетероарильную группу. Такие группы как правило содержат один или два гетероатома, например один гетероатом. Предпочтительно гетероатом представляет собой либо азот, либо серу, например азот. Если кольцо является 6-членным, гетероатом предпочтительно представляет собой азот. Если кольцо является 5-членным, гетероатом предпочтительно представляет собой серу. В одном варианте осуществления Y представляет собой пиридинил, например 2-пиридинил. В дополнительном варианте осуществления Y может представлять собой тиофенил (например, 2-тиофенил). При замещении кольцевые заместители на гетероарильном кольце могут быть независимо выбраны из C_{1-3} алкила (например, метила или этила), C_{1-3} алкокси (например, метокси или этокси), C_{1-3} галогеналкила (например, -CF $)_3$) и галогена (например, F или Cl). Одна или более таких групп могут присутствовать на кольце в любых положениях кольца. В одном варианте осуществления может присутствовать один заместитель.

Предпочтительно Y может представлять собой необязательно замещенную фенильную, пиридинильную (например, 2-пиридинильную) или тиофенильную (например, 2-тиофенильную) группу.

В одном варианте осуществления Y может представлять собой 5- или 6-членную насыщенную гетероциклическую группу. Эта группа может быть замещенной или незамещенной, предпочтительно она будет незамещенной. Такие группы как правило содержат один или два гетероатома, например один гетероатом.

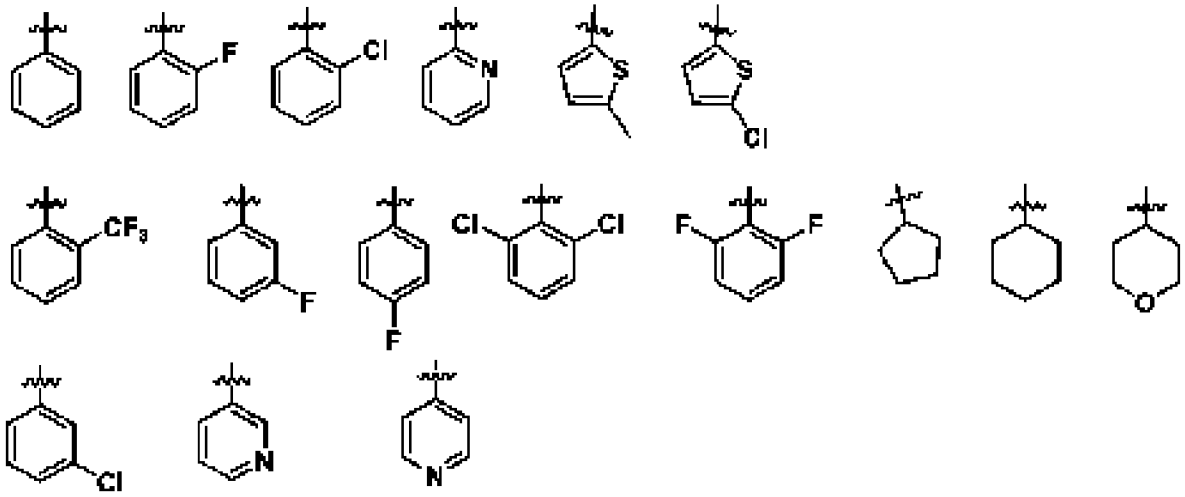
Предпочтительно гетероатом представляет собой кислород. Примером такой группы является тетрагидропиранил.

В другом варианте осуществления Y может представлять собой необязательно замещенную C_{3-6} циклоалкильную группу. При замещении подходящие группы заместителей включают C_{1-6} алкил (например, C_{1-3} алкил). В одном варианте осуществления циклоалкильное кольцо может быть незамещенным. Примеры таких групп включают циклопентил и циклогексил.

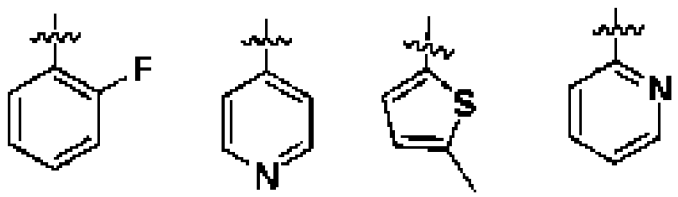
Любая из описанных в настоящем документе групп Y может быть замещена одним или более заместителями кольца. Если они замещены, то как правило, предпочтительно, чтобы они были замещены одной или двумя замещающими группами, например по одному заместителю. Подходящие заместители описаны в настоящем документе и включают, например C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкил и атомы галогена. Примеры подходящих замен включают F, Cl, C_{1-3} алкил и $-CF_3$.

В одном варианте осуществления Y является незамещенным.

Конкретные примеры группы Y включают следующее:



В определенных вариантах осуществления группа Y может быть выбрана из любого из следующего:



В одном варианте осуществления соединения согласно настоящему изобретению представляют собой соединения общей формулы (I), (Ia) или (Ib), где Z представляет собой арильную группу, необязательно замещенную одним или более (например, 1, 2 или 3) заместителями.

В одном варианте осуществления Z представляет собой необязательно замещенную фенильную или нафтильную группу. В случае замещения кольцевые заместители в фенильном или нафтильном кольце могут быть независимо выбраны из C_{1-3} алкила (например, метила или этила), C_{1-3} алкокси (например, метокси или этокси), C_{1-3} галогеналкила (например, -CF)$_3$), галогена (например, F или Cl), -OH, -NH_2, -NH (C_{1-3} алкила) (например, -NHCH)$_3$ или -NH(C_2H_5)), -N(C_{1-3} алкила)$_2$ (например, -N(CH_3)$_2$ или -N(C_2H_5)$_2$), -SO_2NH_2, -SO_2NH(C_{1-3} алкила) (например, -SO_2NH(CH_3) или -SO_2NH(C_2H_5)), -SO_2N(C_{1-3} алкила)$_2$(например, -SO_2N(CH_3)$_2$ или -SO_2N(C_2H_5)$_2$), -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_{1-3} алкила) (например, -C(O)$NHCH_3$ или -C(O)NH(C_2H_5)), -C(O)N(C_{1-3} алкила)$_2$ (например, -C(O)N(CH_3)$_2$ или -C(O)N(C_2H_5)$_2$), или -C(O)N(R^4)$_2$ где обе группы R^4 вместе с промежуточным атомом азота образуют 3–6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо (например, 3 или 4-членное насыщенное гетероциклическое кольцо). Одна или более таких групп могут присутствовать на кольце в любых положениях кольца. Однако предпочтительно, чтобы присутствовали одна или две группы.

В одном варианте осуществления фенильное или нафтильное кольцо будет замещено одним атомом галогена (например, F или Cl) либо в орто-, мета-, либо в пара-положении. В другом варианте осуществления фенильное или нафтильное кольцо может быть незамещенным.

В одном варианте осуществления фенильное или нафтильное кольцо замещают одной или более группами (например, одной или двумя группами), выбранными из -OH, -NH_2, -NH(C_{1-3} алкила) (например, -$NHCH_3$ или -NH(C_2H_5)), -N(C_{1-3} алкила)$_2$ (например, -N(CH_3)$_2$ или -N(C_2H_5)$_2$), -SO_2NH_2, -SO_2NH(C_{1-3} алкила) (например, -SO_2NH(CH_3) или -SO_2NH(C_2H_5)), -SO_2N(C_{1-3} алкила)$_2$ (например, -SO_2N(CH_3)$_2$ или -SO_2N(C_2H_5)$_2$), -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_{1-3} алкила) (например, -C(O)$NHCH_3$ или -C(O)NH(C_2H_5)), -C(O)N(C_{1-3} алкила)$_2$ (например,-C(O)N(CH_3)$_2$ или -C(O)N(C_2H_5)$_2$) и -C(O)N(R^4)$_2$ где обе группы R^4 вместе с промежуточным атомом азота образуют 3–

6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо (например, 3 или 4-членное насыщенное гетероциклическое кольцо).

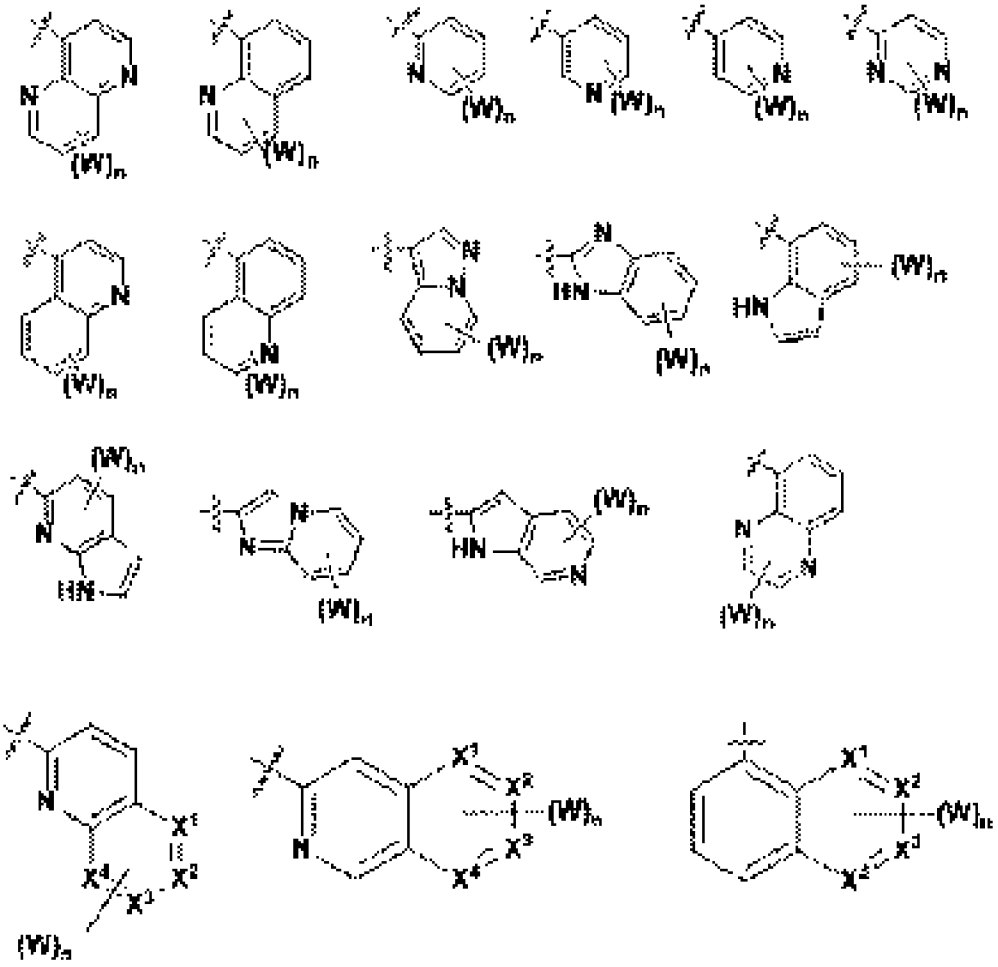
В одном варианте осуществления кольцевые заместители на фенильном или нафтильном кольце независимо выбраны из -OH, $-SO_2N(R^3)_2$ и $-C(O)N(R^4)_2$ (где R^3 и R^4 как определено в настоящем документе). В одном варианте осуществления кольцевые заместители независимо выбраны из -OH, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-3}$ алкила) (например, $-SO_2NH(CH_3)$ или $-SO_2NH(C_2H_5)$), $-SO_2N(C_{1-3}$ алкила$)_2$ (например, $-SO_2N(CH_3)_2$ или $-SO_2N(C_2H_5)_2$), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-3}$ алкила) (например, $-C(O)NHCH_3$ или $-C(O)NH(C_2H_5)$), $-C(O)N(C_{1-3}$ алкила$)_2$ (например, $-C(O)N(CH_3)_2$ или $-C(O)N(C_2H_5)_2$), или $–C(O)N(R^4)_2$ где обе группы R^4 вместе с промежуточным атомом азота образуют 3–6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо (например, 3 или 4-членное насыщенное гетероциклическое кольцо).

В одном варианте осуществления Z представляет собой фенильное или нафтильное кольцо, замещенное одной или более группами -OH, например 1 или 2 группами -OH. В одном варианте осуществления Z представляет собой фенильное или нафтильное кольцо, замещенное одной группой -OH.

В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения общей формулы (I), (Ia) или (Ib), где Z представляет собой необязательно замещенную, ненасыщенную, 5–10-членную моно- или бициклическую гетероциклическую группу. Предпочтительными являются такие группы, содержащие один или более атомов азота, например один или два атома азота. Например, Z может представлять собой 6-членное, 5-5-конденсированное, 5-6-конденсированное или 6-6-конденсированное ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, например один, два или три атома азота, предпочтительно один или два атома азота. При замещении заместители могут быть независимо выбраны из C_{1-3} алкила (например, метила или этила), C_{1-3} алкокси (например, метокси или этокси), C_{1-3} галогеналкила (например, -CF $)_3$), галогена (например, F или Cl), -OH, $-NH_2$, -NH (C_{1-3} алкила) (например, $-NHCH)_3$ или $-NH(C_2H_5)$), $-N(C_{1-3}$ алкила$)_2$ (например, $-N(CH_3)_2$ или $-N(C_2H_5)_2$), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-3}$ алкила) (например, $-SO_2NH(CH_3)$ или $-SO_2NH(C_2H_5)$), $-SO_2N(C_{1-3}$ алкила $)_2$ (например, $-SO_2N(CH_3)_2$ или -

$SO_2N(C_2H_5)_2$), -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_{1-3} алкила) (например, -C(O)$NHCH_3$ или -C(O)NH(C_2H_5)), -C(O)N(C_{1-3} алкила)$_2$ (например, -C(O)N(CH_3)$_2$ или -C(O)N(C_2H_5)$_2$), или -C(O)N(R^4)$_2$ где обе группы R^4 вместе с промежуточным атомом азота образуют 3–6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо (например, 3 или 4-членное насыщенное гетероциклическое кольцо). Одна или более таких групп могут присутствовать в любых кольцевых положениях. Однако предпочтительно, чтобы присутствовали одна или две группы.

Z может, например, быть выбран из любой из следующих групп:



где n равно 0, 1 или 2, предпочтительно 0 или 1;

W представляет собой группу заместителя, выбранную из галогена (т. е. F, Cl, Br, I), C_{1-6} алкила (например, C_{1-3} алкила), C_{1-6} галогеналкила (например, C_{1-3} галогеналкила), C_{1-6} алкокси (например, C_{1-3} алкокси), -CN, -NO_2-OH, -N (R^1)$_2$ (где каждый R^1 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил), -SO_2R^2 (где R^2 представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-

$_3$ алкил), -$SO_2N(R^3)_2$ (где каждый R^3 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил), и

-$C(O)N(R^4)_2$ (где каждый R^4 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил, или где обе группы R^4 вместе с промежуточным атомом азота образуют 3–6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо); и

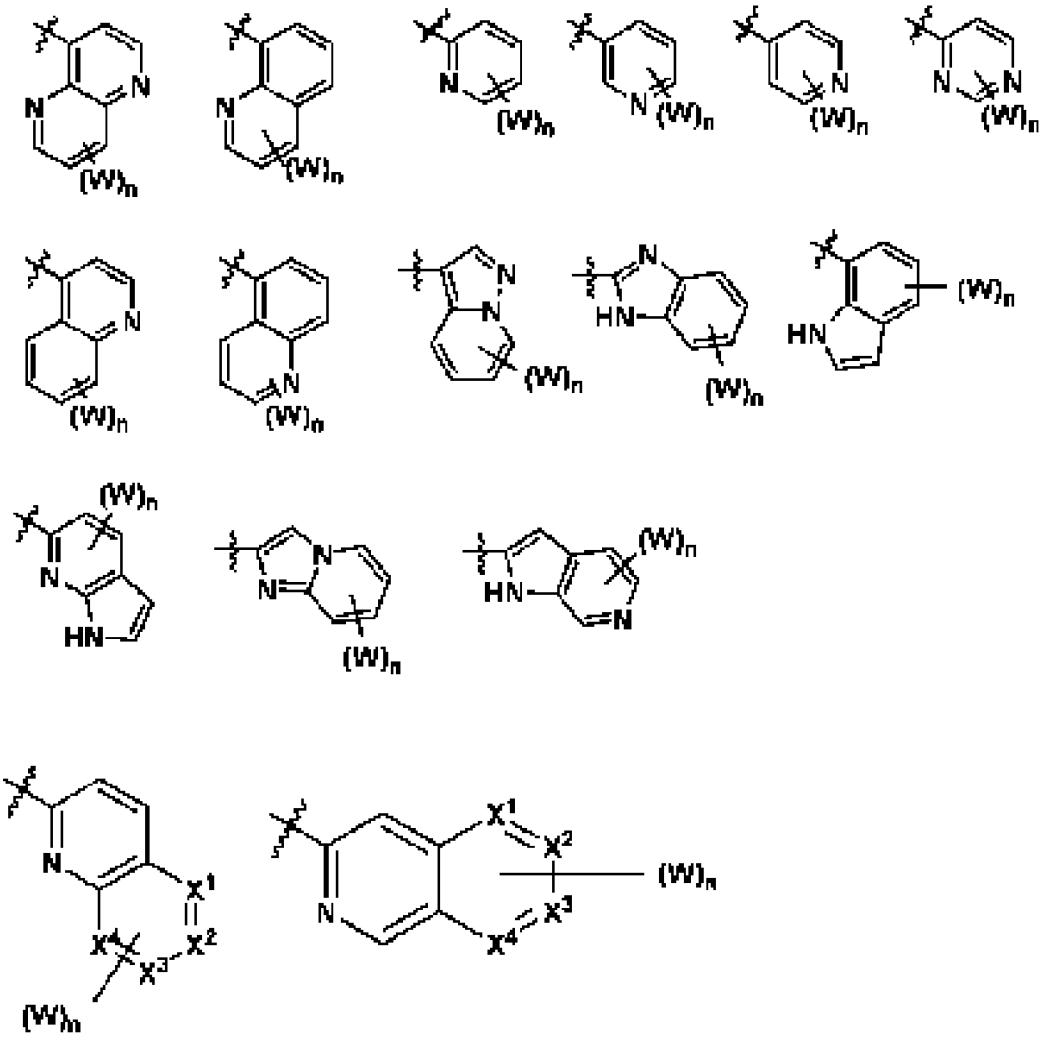
каждый из X^1, X^2, X^3 и X^4 представляет собой CH; или

один из X^1, X^2, X^3 и X^4 представляет собой N, а остальные три из X^1, X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH;

или

два из X^1, X^2, X^3 и X^4 (например, X^1 и X^4) представляют собой N, а остальные два из X^1, x^2, x^3и X^4(например, x^2и X^3) представляют собой CH.

В одном наборе вариантов осуществления группа Z может быть выбрана из любой из следующих групп:



где n равно 0, 1 или 2, предпочтительно 0 или 1;

W представляет собой группу заместителя, выбранную из галогена (т. е. F, Cl, Br, I), C_{1-6} алкила (например, C_{1-3} алкила), C_{1-6} галогеналкила (например, C_{1-3} галогеналкила), C_{1-6} алкокси (например, C_{1-3} алкокси),

-CN, $-NO_2$, -OH, $-N(R^1)_2$ (где каждый R^1 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил), $-SO_2R2$ (где R2 представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил), $-SO_2N(R^3)_2$ (где каждый R^3 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил) и $-C(O)N(R^4)_2$ (где каждый R^4независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил, или где обе группы R^4 вместе с промежуточным атомом азота образуют 3–6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо); и

каждый из X^1, X^2, X^3 и X^4 представляет собой CH; или

один из X^1, X^2, X^3 и X^4 представляет собой N, а остальные три из X^1, X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH.

В одном варианте осуществления n равно 0.

Когда n равно 1 или 2, каждый W предпочтительно может быть выбран из галогена (например, F или Cl), C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, -CN, -OH, $-NH_2$, -NH (C_{1-3} алкила) (например, -NHCH)$_3$ или $-NH(C_2H_5)$), $-N(C_{1-3}$ алкила $)_2$ (например, $-N(CH_3)_2$ или $-N(C_2H_5)_2$), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-3}$ алкила) (например, $-SO_2NH(CH_3)$ или $-SO_2NH(C_2H_5)$), $-SO_2N(C_{1-3}$ алкила$)_2$ (например, $-SO_2N(CH_3)_2$ или $-SO_2N(C_2H_5)_2$), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-3}$ алкила) (например, $-C(O)NHCH_3$ или $-C(O)NH(C_2H_5)$), $-C(O)N(C_{1-3}$ алкила$)_2$(например, $-C(O)N(CH_3)_2$ или $-C(O)N(C_2H_5)_2$), или $-C(O)N(R^4)_2$ где обе группы R^4 вместе с промежуточным атомом азота образуют 3–6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо (например, 3 или 4-членное насыщенное гетероциклическое кольцо).

В одном варианте осуществления Z выбран из необязательно замещенного фенила, нафтила, пиридинила (например, 2-, 3- или 4-пиридинила, предпочтительно 2- или 3-пиридинила), пиримидинила (например, 2- или 4-пиримидиила, предпочтительно 4-пиримидиила), хинолинила (например, 4-, 5- или 8-хинолинила), 1,5-нафтиридинила (например, 4-(1,5-нафтиридинила)), бензимидазолила (например, 2-бензимидазолила), пиразоло[1,5-a]пиридинила (например, 3-(пиразоло[1,5-a]пиридинил)), диазанафталинила (например, нафтиридинила, такого как 1,8-, 1,6-

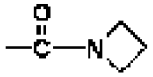
и 1,4-нафтиридинил, или бензодиазинила, такого как 1,4-диазанафталинил), азаиндолила, азаиндолила (например, 4-, 5- или 7-азаиндолила), 1H-индолила, фуропирролила (например, 4H-фуро[3,2-6]пирролила) и тиенопирролила (например, 4-тиено[3,2-6]пирролила). В другом варианте осуществления Z выбран из необязательно замещенного фенила, нафтила, пиридинила, хинолинила, 1,5-нафтиридинила и 1,4-диазафталинила.

Z предпочтительно выбирают из необязательно замещенного фенила, нафтила, пиридинила (например, 2-, 3- или 4- пиридинила, предпочтительно 2- или 3-пиридинила), пиримидинила (например, 2- или 4-пиримидинила, предпочтительно 4-пиримидинила), хинолинила (например, 4-, 5- или 8- хинолинила), 1,5-нафтиридинила (например, 4- (1,5-напттиридинила), бензимидазолила (например, 2- бензимидазолила), пиразоло[1,5-a]пиридинила (например, 3-(пиразоло[1,5-a]пиридинила) и хиноксалинила (например, 5-хиразалинила). Более предпочтительно, Z выбран из необязательно замещенного фенила, нафтила, пиридинила, хинолинила и хиноксалинила.

В дополнительном варианте осуществления Z выбран из необязательно замещенного фенила, нафтила, 5-хинолинила, 8-хинолинила, 2-пиридинила и 5-хиноксалинила.

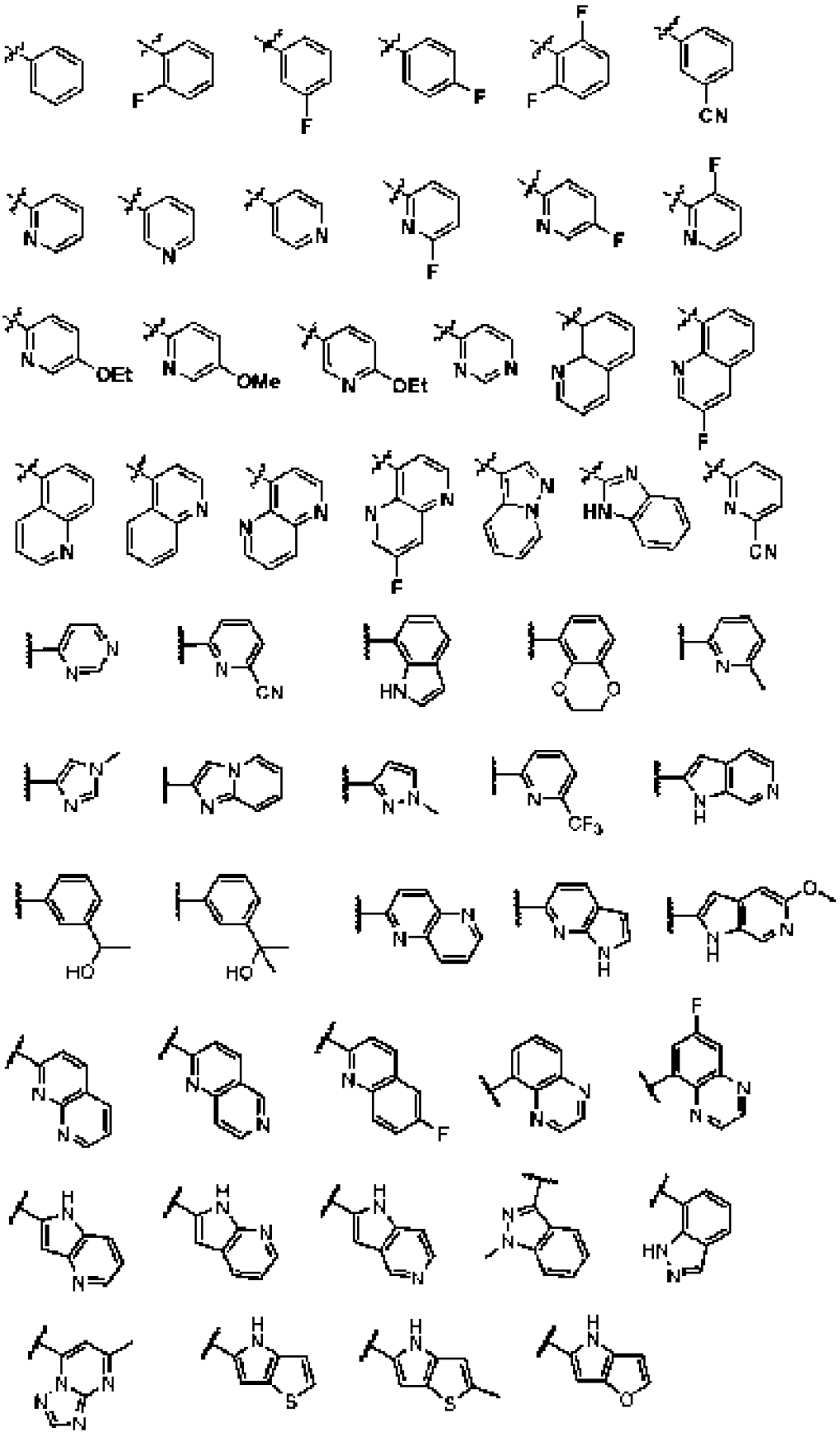
Любая из описанных в настоящем документе групп Z может быть замещена одним или более заместителями кольца. Если они замещены, то как правило, предпочтительно, чтобы они были замещены одной или двумя замещающими группами, например по одному заместителю. Подходящие заместители описаны в настоящем документе и включают, например C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкил, -CN и атомы галогена, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_{1-3}$алкил) (например, $-NHCH_3$ или $-NH(C_2H_5)$), $-N(C_{1-3}$ алкил$)_2$ (например, $-N(CH_3)_2$) или $-N(C_2H_5)_2$), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-3}$ алкил) (например, $-SO_2NH(CH_3)$ или $-SO_2NH(C_2H_5)$), $-SO_2N(C_{1-3}$ алкил$)_2$ (например, $-SO_2N(CH_3)_2$ или $-SO_2N(C_2H_5)_2$), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-3}$ алкил) (например, $-C(O)NHCH_3$ или $-C(O)NH(C_2H_5)$), $-C(O)N(C_{1-3}$ алкил$)_2$ (например, $-C(O)N(CH_3)_2$ или $-C(O)N(C_2H_5)_2$), или $-C(O)N(R^4)_2$ где обе группы R^4 вместе с промежуточным атомом азота образуют 3–6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо (например, 3 или 4-членное насыщенное гетероциклическое кольцо). Предпочтительные примеры подходящих заместителей

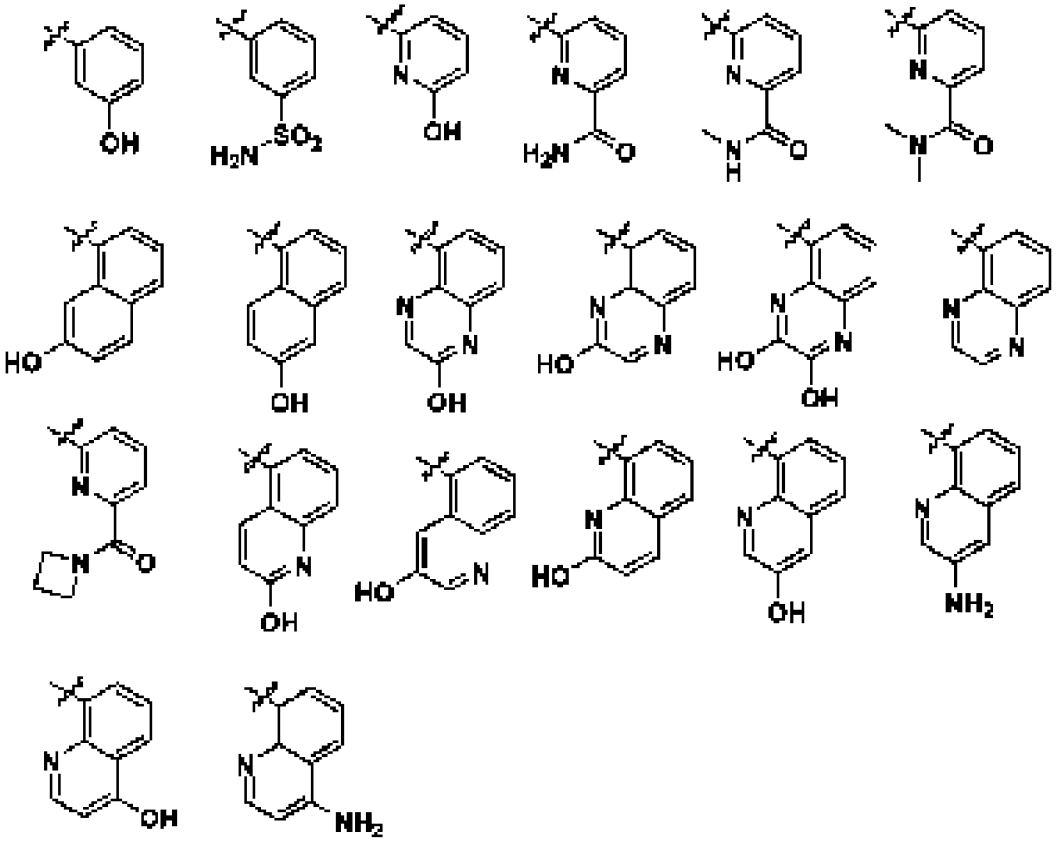
включают F, CN, -OCH_3, -OCH_2CH_3, -OH, -NH_2, -SO_2NH_2, -$C(O)NH_2$, -$C(O)NHCH_3$, -$C(O)N(CH_3)_2$, и



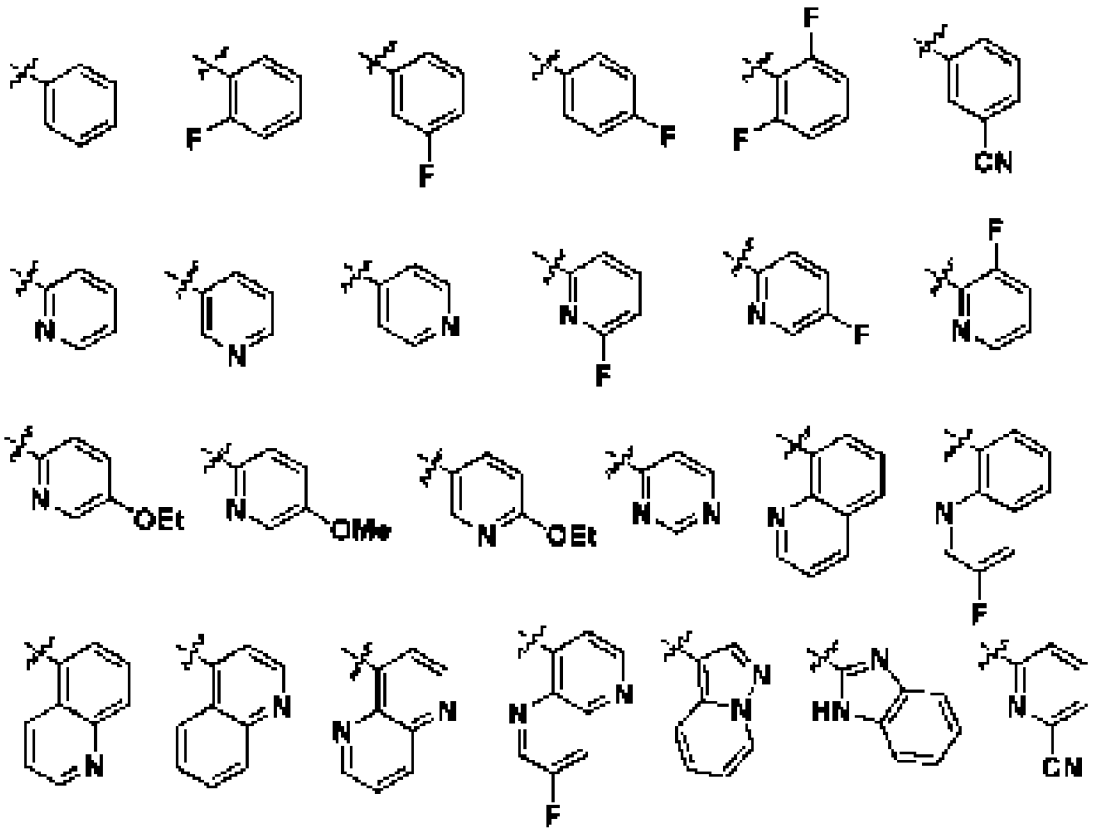
В одном варианте осуществления Z является незамещенным.

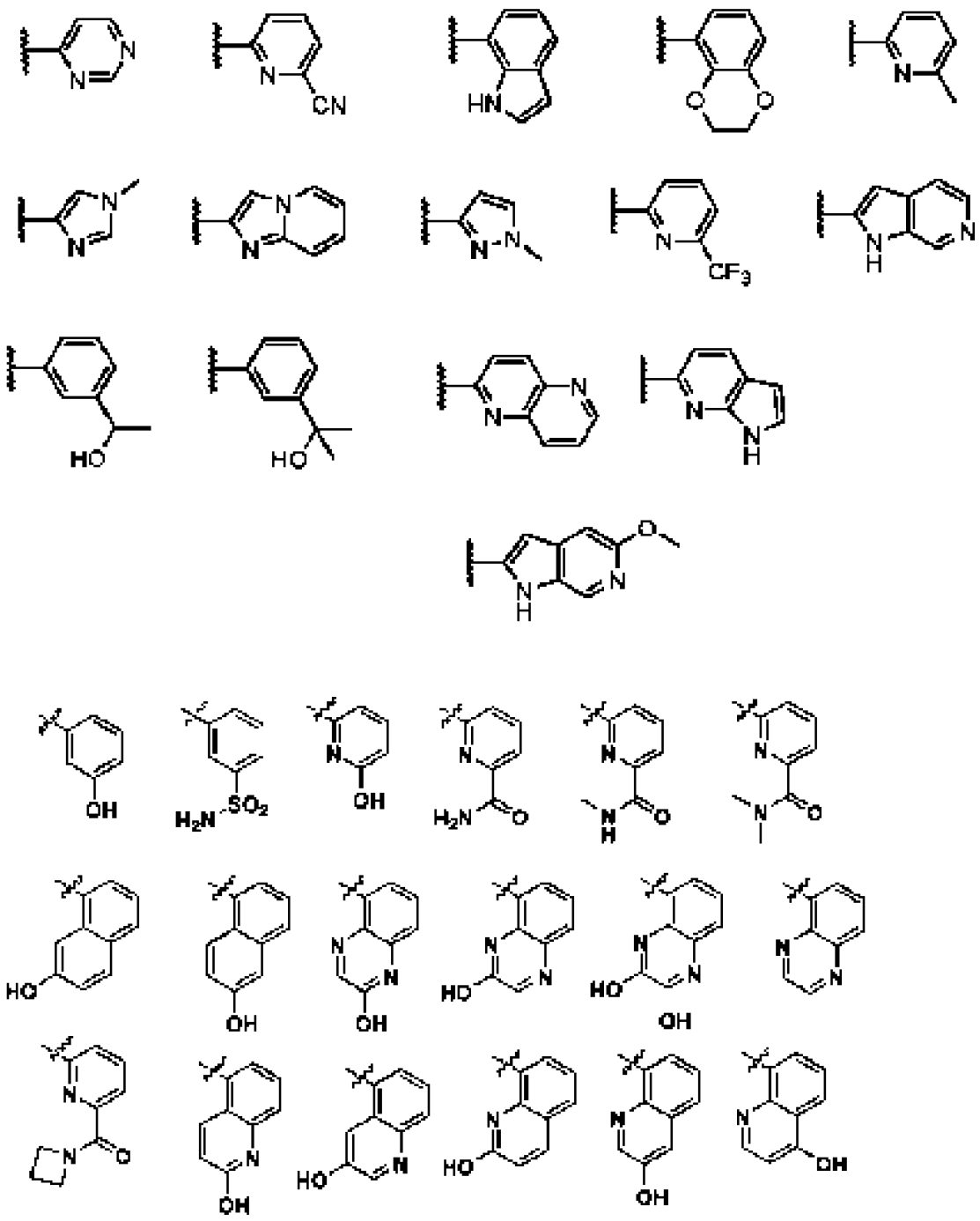
Конкретные примеры группы Z включают следующее:



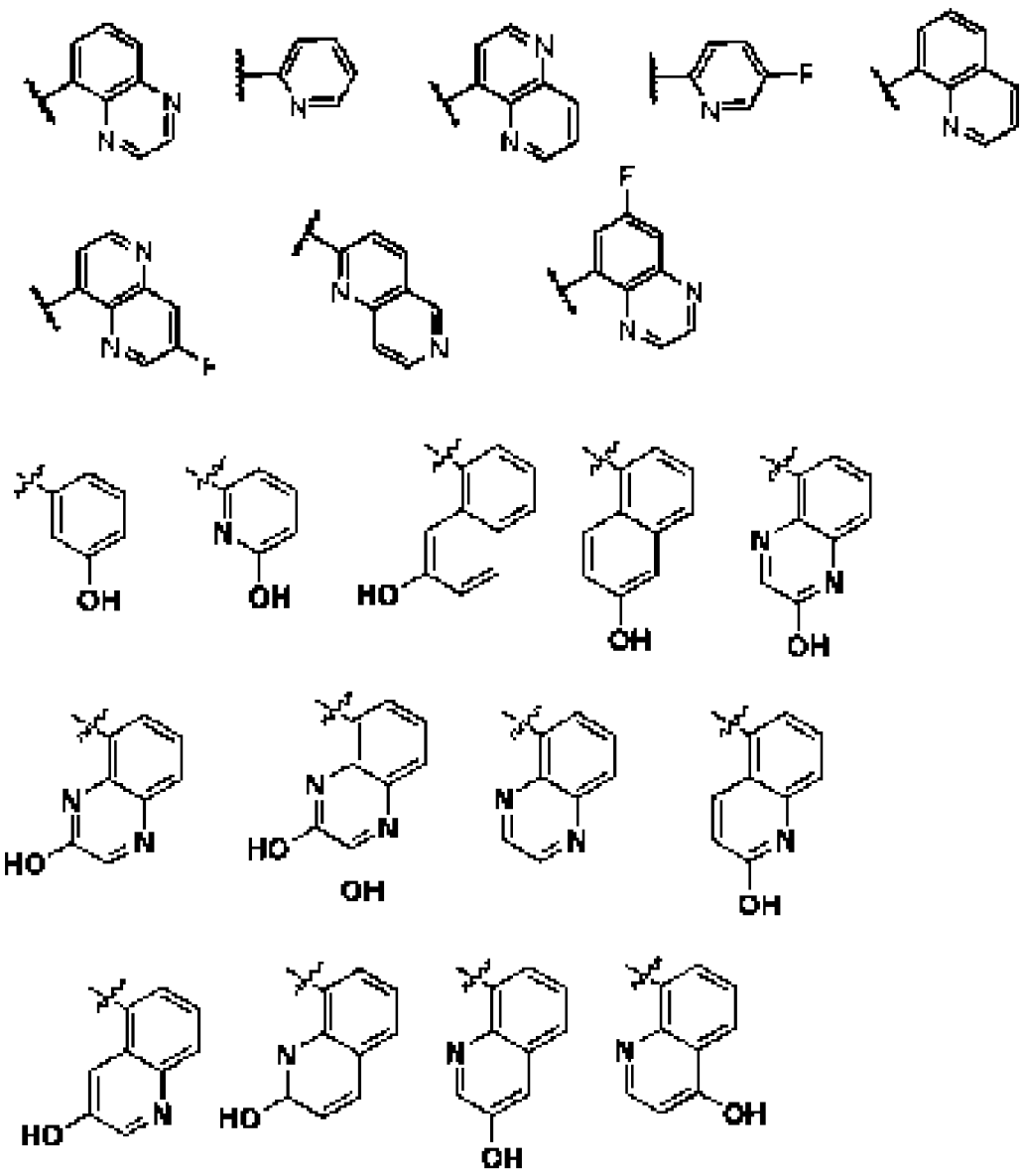


В определенных вариантах осуществления примеры группы Z включают следующее:





В другом варианте осуществления примеры группы Z включают следующие:

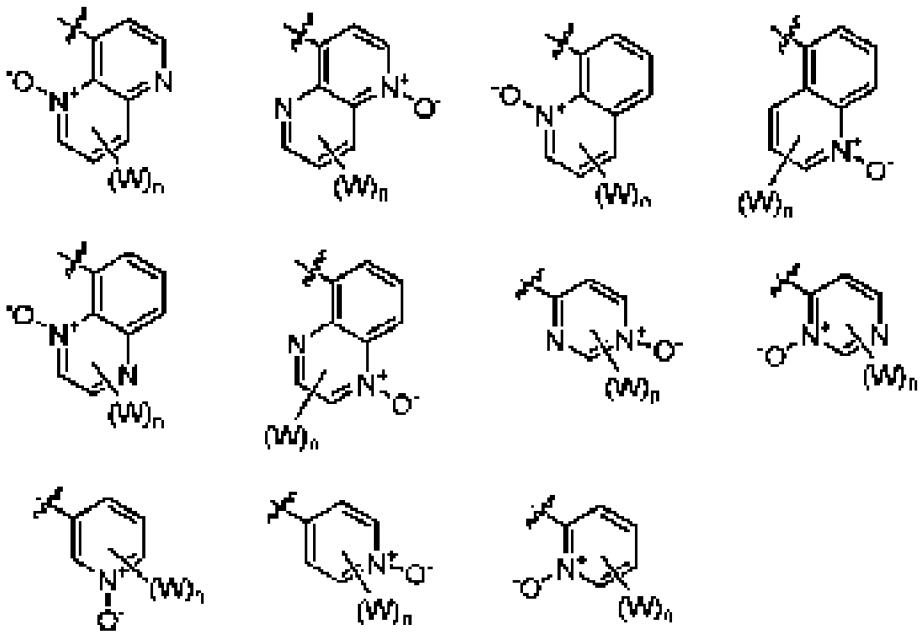


В одном варианте осуществления соединения согласно настоящему изобретению представлены в форме N-оксида. В этом аспекте изобретения по меньшей мере один из третичных атомов азота в кольце, присутствующий в любой из азотсодержащих гетероциклических групп, описанных в настоящем документе для групп X и Z, может находиться в форме N-оксида.

В одном варианте осуществления по меньшей мере один (например, один) атом азота в третичном кольце, присутствующий в группе X, может быть представлен в форме N-оксида. Например, группа X может представлять собой необязательно замещенный пиридинил (например, необязательно замещенный 2-пиридинил), в котором кольцевой азот присутствует в виде N-оксида.

В одном варианте осуществления по меньшей мере один (например, один) атом азота в кольце, присутствующий в группе Z, может быть представлен в форме N-оксида. Например, группа Z может представлять собой необязательно замещенное 6-членное, 5-5 конденсированное, 5-6 конденсированное или 6-6 конденсированное ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее один, два или три атома азота, предпочтительно один или два атома азота, в котором по меньшей мере один из атомов азота в третичном кольце находится в форме N-оксида. В одном варианте осуществления гетероциклическое кольцо является незамещенным.

В одном наборе вариантов осуществления группа Z может быть выбрана из любой из следующих групп, в которых один из атомов азота в третичном кольце представлен в форме N-оксида:



В этих группах n равно 0, 1 или 2, предпочтительно 0 или 1; и W представляет собой группу заместителя, выбранную из любого из описанных в данном документе.

Понятно, что описанные в настоящем документе соединения могут существовать в различных стереоизомерных формах, включая энантиомеры, диастереомеры и их смеси. Изобретение охватывает все оптические изомеры описанных в настоящем документе соединений и смеси оптических изомеров. Следовательно, соединения, которые существуют в виде диастереомеров, рацематов и/или энантиомеров, входят в объем настоящего изобретения. В частности, изобретение

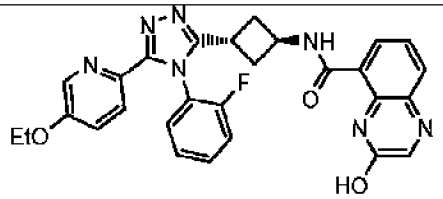
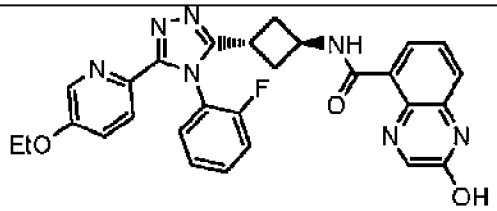
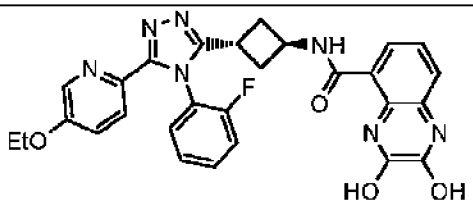
распространяется на энантиомеры, диастереомеры и смеси диастереомеров и/или энантиомеров любого из соединений, имеющих хиральный центр.

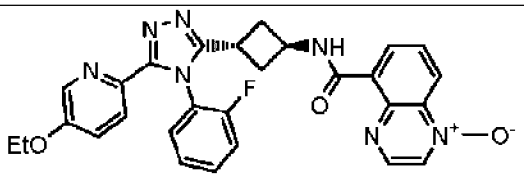
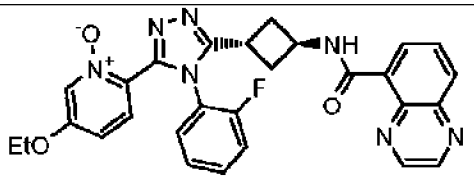
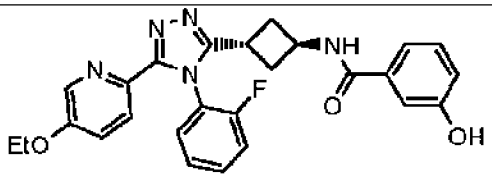
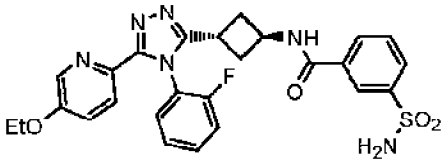
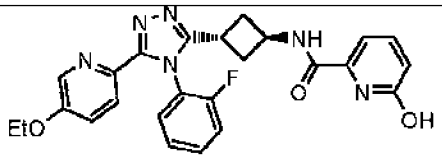
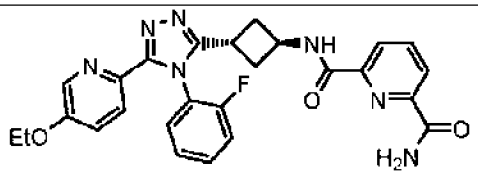
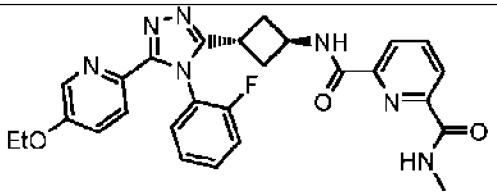
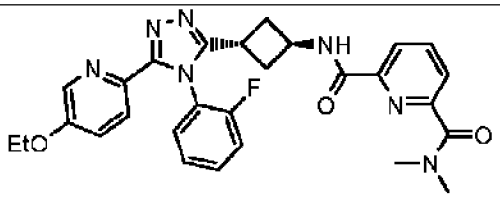
В частности, изобретение распространяется на энантиомеры, диастереомеры и смеси диастереомеров и/или энантиомеров любых соединений, описанных в данном документе, имеющих хиральный центр в циклобутильном или мостиковом связующем фрагменте циклобутила. В одном варианте осуществления связи между этим соединительным фрагментом и остальной частью молекулы находятся в транс-отношении. Таким образом, в одном варианте осуществления соединения согласно настоящему изобретению могут иметь следующую общую формулу (I'):

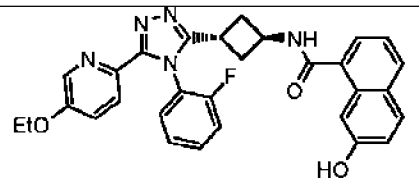
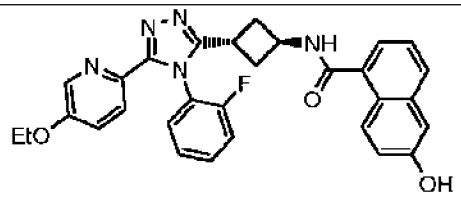
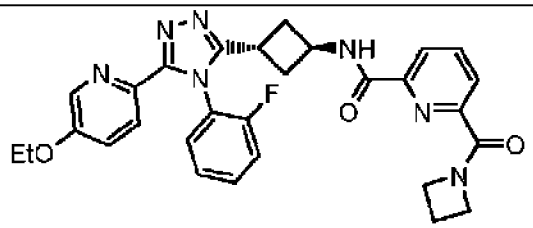
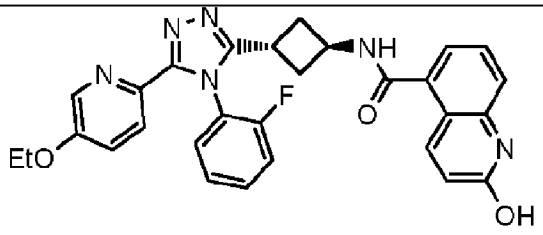
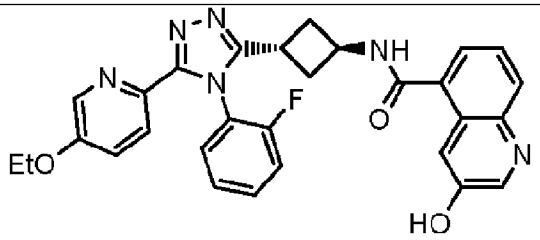
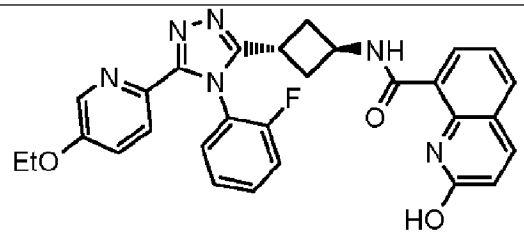
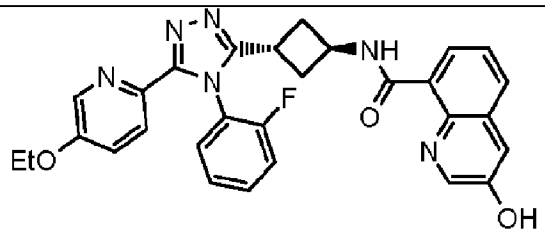
(I')

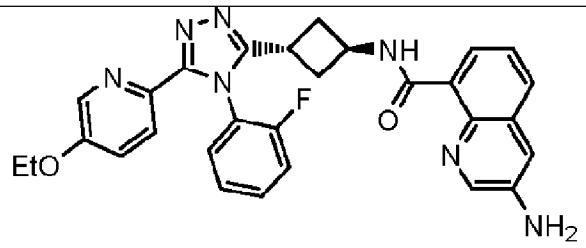
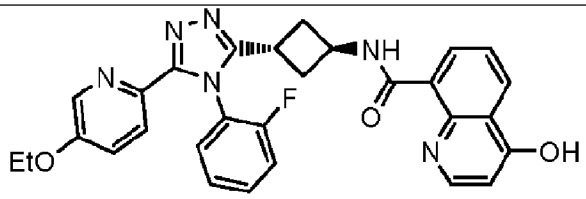
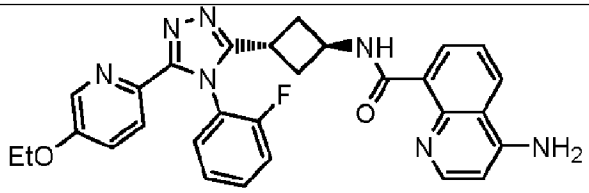
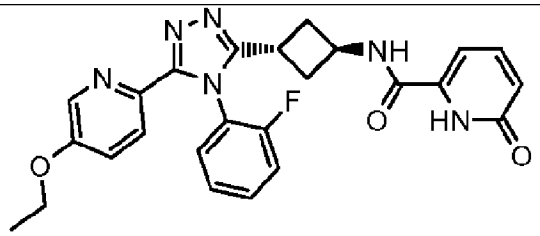
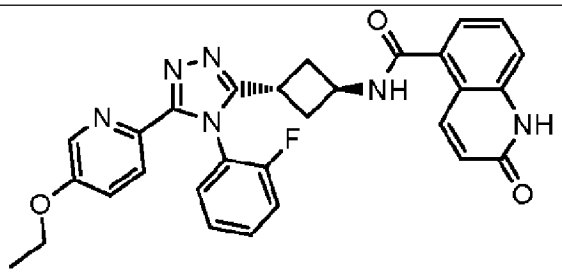
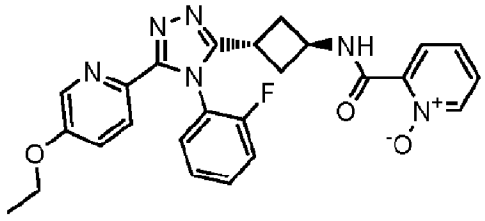
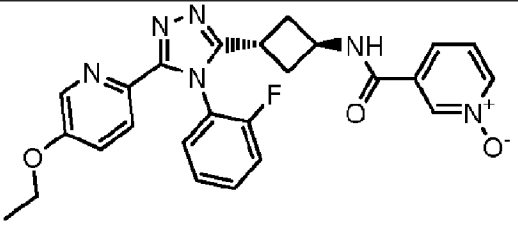
где X, Y и Z имеют значения, определенные в данном документе.

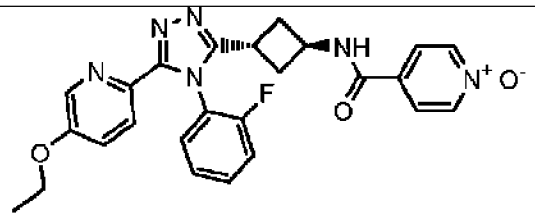
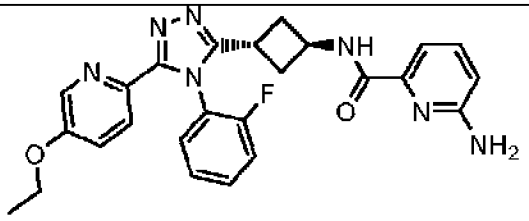
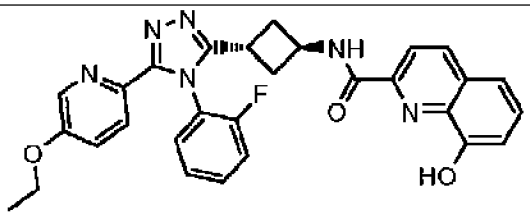
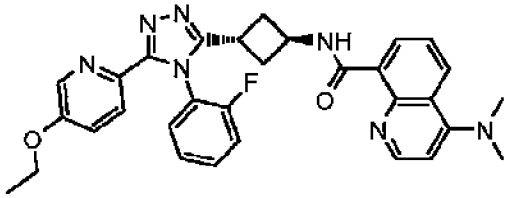
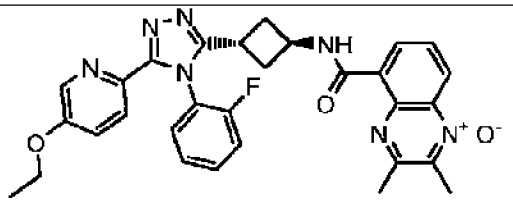
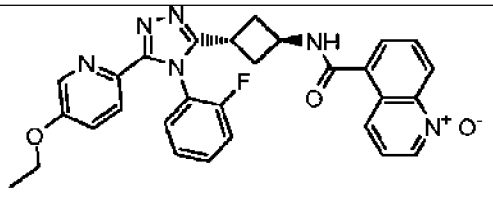
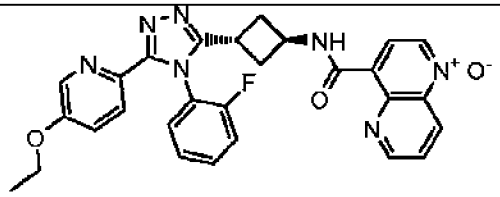
Примеры соединений по изобретению включают следующие, их таутомеры, стереоизомеры, N-оксиды, фармацевтически приемлемые соли и пролекарства:

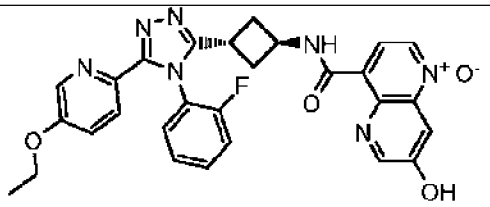
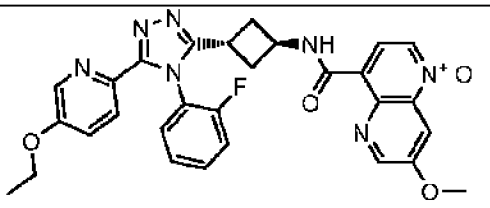
№ примера (в соответствующих случаях)	Структура
1	
2	
3	

4	
5	
15	
16	
-	
7	
8	
9	

-	
12	
10	
-	
-	
-	
23	

-	
14	
-	
11	
13	
17	
18	

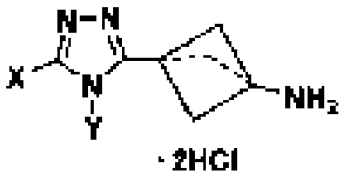
19	
20	
21	
22	
24	
25	
27	

28	
29	

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены из легко доступных исходных материалов с использованием способов синтеза, известных в данной области техники. Например, они могут быть получены с использованием способов, описанных в WO 2019/243822, содержание которых включено в настоящий документ путем ссылки.

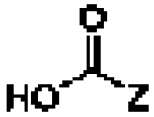
Соединения могут быть получены, например, в соответствии со следующим способом, который образует часть изобретения:

(a) взаимодействие соединения общей формулы (II):



(II)

с соединением общей формулы (III):



(III)

причем значения X, Y и Z формул (II) и (III), определены в данном документе;

(b) при необходимости, разделение соединения, полученного таким образом, на его стереоизомеры; и/или

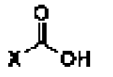
(c) при необходимости, превращение соединения, полученного таким образом, в его соль, особенно в его фармацевтически приемлемую соль; и/или

(d) при необходимости, превращение полученного таким образом соединения в его N- оксид.

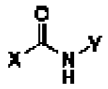
Описанный выше способ может быть использован для получения любого соединения формулы (I), как описано в настоящем документе. Реакцию соединения формулы (II) с соединением формулы (III) удобно проводить в растворителе или смеси растворителей, например, в полярном растворителе, таком как ацетонитрил, DMF, DCM, EtOAc, TBME или THF, или их смеси. DMF является предпочтительным растворителем. Реакционную смесь можно соответствующим образом проводить при комнатной температуре, как правило, в течение 1–5 часов (например, 1 час, 2 часа или 3 часа).

В одном варианте осуществления соединение общей формулы (II) может быть получено следующим способом:

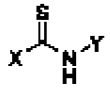
(aa) взаимодействие соединения общей формулы (IV) с соединением общей формулы (V) с образованием соединения общей формулы (VI):


(IV)

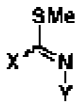
(V)


(VI)

(bb) взаимодействие соединения общей формулы (VI) с тионирующим агентом с образованием соединения общей формулы (VII):


(VII)

(cc) метилирование соединения общей формулы (VII) с образованием соединения общей формулы (VIII):


(VIII)

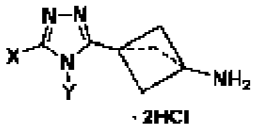
(dd) взаимодействие соединения общей формулы (VIII) с соединением общей формулы (IX) с образованием соединения общей формулы (X):

(IX)

(X)

и

(ee) снятия защиты Boc-группы соединения общей формулы (X) с образованием соединения общей формулы (II):



(II)

причем значения X и Y формул (IV)–(X) определены в данном документе.

Стадия (aa) может быть надлежащим образом выполнена в обычных условиях образования амида, известных специалистам в данной области. Например, соединения формул (V) и (IV) могут вступать в реакцию в присутствии HATU и DIPEA в DMF при комнатной температуре в течение периода от 1 до 24 часов (например, 2 часов), или соединения формул (V) и (IV) можно растворить в DCM и пиридине, реакционную смесь охладить на бане со льдом и добавить по каплям $POCl_3$, а полученную смесь перемешивать при комнатной температуре в течение периода от 1 до 18 часов.

Стадия (bb) может быть выполнена с использованием традиционного тионирующего агента, известного специалистам в данной области техники, такого как реактив Лавессона (2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дитион) в подходящем растворителе, таком как толуол. Предпочтительно можно использовать от приблизительно 0,5 до приблизительно 1 молярного эквивалента тионирующего агента. Реакцию тионирования можно соответствующим образом проводить при температуре до 100 °C (например, 80 °C) в течение периода от 2 до 24 часов (например, 16 часов).

Стадия (cc) может быть выполнена с использованием традиционной реакции метилирования, известной специалистам в данной области. Например, соединение общей формулы (VII) может соответствующим образом вступать в реакцию с по меньшей мере одним молярным эквивалентом метилодида в присутствии

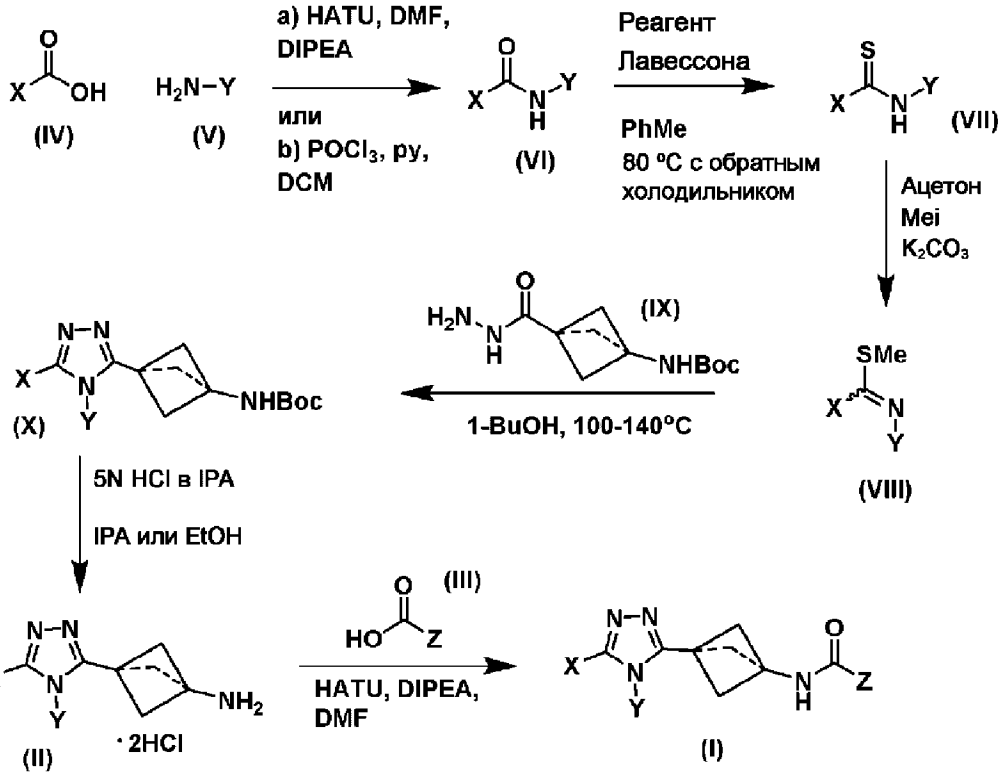
основания, такого как гидроксид натрия, карбонат натрия, гидроксид калия или карбонат калия.

Стадия (dd) может быть осуществлена с использованием обычных условий циклизации триазола, известных специалистам в данной области. Например, соединения формул (VIII) и (IX) могут быть объединены вместе в присутствии подходящего растворителя (например,

1-бутанола) и подвергнуты взаимодействию при микроволновом облучении или нагревании на масляной бане. Эту реакцию можно соответствующим образом выполнять при температуре от 100 до 140 °C в течение периода от 1 до 24 часов (например, от 5 до 20 часов).

Стадия (ee) может быть осуществлена с использованием обычных условий снятия Boc-защиты, известных специалистам в данной области. Например, соединения формулы (X) можно растворить в подходящем растворителе (например, EtOH или IPA) и добавить HCl (например, 5 N в IPA). HCl (например, 5 H в IPA) обычно добавляют в количестве 10–40 экв, и при необходимости можно добавлять дополнительные порции. Реакцию можно проводить при комнатной температуре или повышенных температурах (например, 50–60 °C) в течение периода от 1 до 24 часов (например, от 2 до 18 часов).

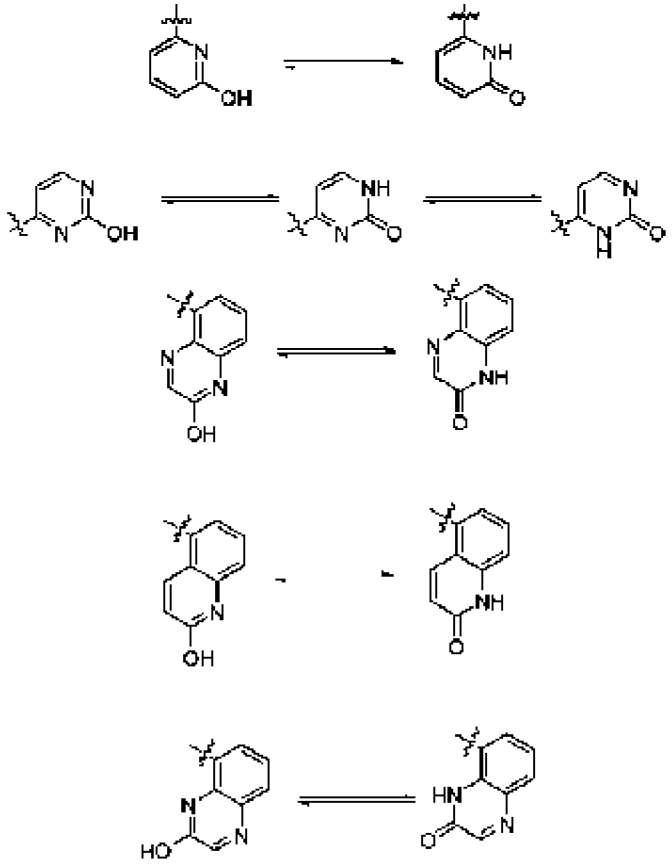
В одном варианте осуществления соединения формулы (I) могут быть получены следующим способом, который образует часть изобретения:

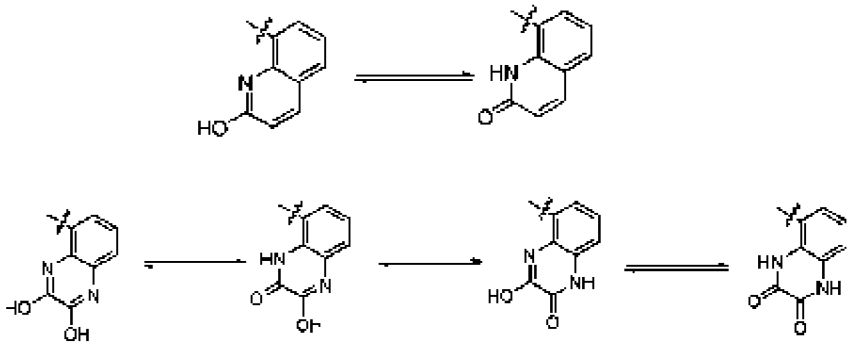


Соединения, используемые в качестве исходных материалов в способах получения соединений формул (I)–(X), либо известны из научной литературы, либо могут быть коммерчески доступны. Альтернативно, они могут быть получены способами, известными из патентной литературы, например способами, описанными в WO 2019/243822.

Соединения общей формулы (I) могут быть разделены на их энантиомеры и/или диастереомеры. Например, если они содержат только один хиральный центр или ось, они могут быть представлены в форме рацемата или могут быть представлены в виде чистых энантиомеров, т. е. в R- или S-форме. Любые соединения, встречающиеся в виде рацематов, могут быть разделены на их энантиомеры способами, известными в данной области техники, такими как колоночное разделение на хиральные фазы или перекристаллизация из оптически активного растворителя. Эти соединения, содержащие по меньшей мере два асимметричных центра или оси, могут быть разделены на диастереомеры на основе их физико-химических различий с использованием, по существу, известных методов, например, хроматографии и/или фракционной кристаллизации, и когда эти соединения получают в рацемической форме, они могут быть впоследствии разделены на энантиомеры.

Изобретение дополнительно распространяется на таутомеры любого из описанных в данном документе соединений. Как будет понятно, определенные соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в таутомерных формах, т. е. в формах, которые легко превращаются друг в друга посредством химической реакции, которая может включать миграцию протона, сопровождаемую переключением одинарной связи и соседней двойной связи. Например, соединения могут подвергаться таутомерии амид-имидокислоты. В зависимости от условий соединения могут преимущественно существовать в форме амидо- или имидокислоты, а изобретение не должно ограничиваться конкретной формой, показанной в любой из структурных формул, приведенных в настоящем документе. Азотсодержащие гетероциклы, имеющие гидроксильный заместитель, соседний с атомом азота, могут, например, существовать в следующих таутомерных формах:





В этих структурах конкретная точка присоединения к остальной части молекулы является просто иллюстративной и не предназначена для ограничения. Следует понимать, что в равной степени возможны другие точки присоединения.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть превращены в их соль, в частности в фармацевтически приемлемую соль с неорганической или органической кислотой или основанием. Кислоты, которые могут быть использованы для этой цели, включают хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, сульфоновую кислоту, метансульфоновую кислоту, фосфорную кислоту, фумаровую кислоту, янтарную кислоту, молочную кислоту, лимонную кислоту, винную кислоту, малеиновую кислоту, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту и аскорбиновую кислоту. Основания, которые могут подходить для этой цели, включают гидроксиды щелочных и щелочноземельных металлов, например гидроксид натрия, гидроксид калия или гидроксид цезия, аммиак и органические амины, такие как диэтиламин, триэтиламин, этаноламин, диэтаноламин, циклогексиламин и дициклогексиламин. Способы образования соли являются традиционными в данной области техники.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть представлены в форме N-оксида. Такие соединения могут быть получены путем окисления любого соединения формулы (I), которое включает третичный азот. Подходящие окисляющие агенты могут быть легко выбраны специалистами в данной области техники. К ним относятся, например, пероксид водорода (в присутствии катализатора метилтриоксорения), пероксимоносерная кислота, перкарбонат натрия или перкислоты, такие как mCPBA. В дополнительном аспекте в изобретении предложен способ получения N-оксида соединения формулы (Ia),

причем указанный способ включает стадию окисления соединения формулы (I), как описано в данном документе.

В дополнительном аспекте предложены фармацевтические составы, содержащие соединение формулы (I), как определено в данном документе, или таутомер, стереоизомер, N-оксид, фармацевтически приемлемую соль или пролекарство вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями или вспомогательными веществами.

Соединения согласно настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые соли обладают ценными фармакологическими свойствами, в частности, ингибирующим действием на WNT/ß-катенин и передачу сигналов hippo посредством ингибирования сайта связывания аденозина каталитического домена танкиразы 1/2 и стабилизации белков AXIN и AMOT соответственно. Ввиду способности ингибировать передачу сигналов в сигнальных путях WNT и hippo, соединения по изобретению и их фармацевтически приемлемые соли подходят для лечения и/или профилактики любого состояния или заболевания, на которые может повлиять нарушение регуляции передачи сигналов в сигнальных путях WNT и hippo, в частности, те состояния или заболевания, которые связаны с активацией β-катенина или измененной передачей сигналов YAP/TAZ. Соединения по изобретению и их фармацевтически приемлемые соли также обладают ценными фармакологическими свойствами, воздействующими на другие белки-мишени танкиразы 1/2.

Сигнальные пути WNT и hippo играют центральную роль в патологии различных видов рака. Таким образом, соединения по данному изобретению особенно подходят для профилактики и/или сдерживания пролиферации и метастазирования опухолевых клеток, в частности карцином, таких как аденокарциномы. Более конкретно, соединения эффективны при лечении и/или профилактике опухолей, возникающих из колоректальной ткани, тканей матки, поджелудочной железы, кожи, печени, щитовидной железы, предстательной железы, яичника, желудка, легкого, лимфоида, мочевого пузыря, шейки матки, щитовидной железы, головы и шеи, головного мозга, молочной железы и почки, а также при лечении меланомы. Особенно предпочтительно, описанные в настоящем документе соединения можно

применять при лечении и/или профилактике колоректального рака, немелкоклеточного рака легкого и меланомы.

Используемый в данном документе термин «пролиферация» относится к клеткам, проходящим митоз. Термин «замедление пролиферации» указывает на то, что соединения ингибируют пролиферацию раковой клетки. В предпочтительных вариантах осуществления «замедление пролиферации» означает, что репликация ДНК по меньшей мере на 10% ниже, чем репликация, наблюдаемая в клетках до лечения, более предпочтительно по меньшей мере на 25% ниже, еще более предпочтительно по меньшей мере на 50% ниже, например, на 75%, 90% или 95% меньше, чем у раковых клеток до лечения.

Термин «карцинома» относится к любому злокачественному новообразованию, возникающему из эпителиальных клеток. Типичные карциномы включают базально-клеточную карциному, плоскоклеточную карциному и аденокарциному. Аденокарциномы представляют собой злокачественные опухоли, происходящие из железистого эпителия, и включают колоректальный рак, рак поджелудочной железы, молочной железы и простаты.

Соединения по изобретению также находят применение в иммунотерапии рака. Их можно, например, использовать в комбинированной терапии вместе с известными ингибиторами иммунных контрольных точек, такими как PD-1 и PD-L1.

Используемый в данном документе термин «иммунотерапия» относится к благоприятному терапевтическому усилению взаимодействия между иммунной системой и опухолью, инфекцией или другими заболеваниями. В частности, иммунотерапия представляет собой тип терапии, которая использует вещества для стимуляции или подавления иммунной системы, чтобы помочь организму бороться с раком, инфекцией и другими заболеваниями. Некоторые типы иммунотерапии нацелены только на определенные клетки иммунной системы. Другие факторы влияют на иммунную систему в целом.

Соединения по изобретению и их фармацевтически приемлемые соли обладают ценными фармакологическими свойствами, которые также могут быть использованы для лечения или профилактики нераковых признаков, на которые влияет активность танкиразы 1/2, зависящая или независимая от ее влияния на передачу сигналов WNT и/или hippo. К ним относятся нерегенеративное

заживление ран, вирусные инфекции, такие как грипп и вирус простого герпеса (ВПГ), фиброз, такой как фиброз легких, кожи, почек и печени, фиброз миокарда, остеоартрит и метаболические состояния, такие как нарушение системного метаболизма глюкозы и диабет 2 типа.

В соответствии с дополнительным аспектом в данном изобретении предложено соединение формулы (I), как определено в данном документе, или его таутомер, стереоизомер, N-оксид, фармацевтически приемлемая соль или пролекарство, для применения в терапии. Если не указано иное, термин «терапия» в настоящем документе включает как лечение, так и профилактику.

В еще одном дополнительном аспекте изобретения предложено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его таутомер, стереоизомер, N-оксид, фармацевтически приемлемая соль или пролекарство, для применения при лечении или профилактике опухоли, возникающей из желудочно-кишечного тракта (например, ткани желудка или колоректальной ткани), матки, поджелудочной железы, кости, мягкой ткани, кожи, печени, щитовидной железы, предстательной железы, яичника, яичка, легкого, лимфатического узла, мочевого пузыря, шейки матки, эндокринных органов, щитовидной железы, головы и шеи, ЦНС, головного мозга, молочной железы или почки; при лечении меланомы или трижды негативного рака молочной железы; при лечении нерегенеративного заживления ран или при лечении или профилактике вирусной инфекции (например, инфекции гриппа или вируса простого герпеса), фиброза (например, фиброза легких, кожи, почек, печени или миокарда), остеоартрита или нарушения обмена веществ (например, нарушения системного метаболизма глюкозы или диабета 2 типа).

В другом аспекте данное изобретение относится к применению соединения формулы (I), как определено в данном документе, или таутомера, стереоизомеров, N-оксида, фармацевтически приемлемой соли или пролекарства при производстве лекарственного средства для лечения или профилактики любого заболевания или расстройства, как описано в данном документе.

В еще одном дополнительном аспекте изобретение относится к способу лечения или профилактики любого заболевания или расстройства, как описано в данном документе, причем указанный способ включает этап введения соединения

формулы (I), как определено в данном документе, или таутомера, стереоизомеров, N-оксида, фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

Небольшие молекулы, которые селективно нацелены на пути развития, которые управляют формированием типа развития во время эмбриогенеза, включая сигнальные пути WNT и hippo, считаются ценными для направления дифференцировки плюрипотентных стволовых клеток во многие желаемые типы тканей (see Wang et al., ACS Chemical Biology, 16 November 2010). В качестве модуляторов передачи сигналов WNT описанные в настоящем документе соединения также оказывают влияние на развитие клеточной дифференцировки. Таким образом, соединения, описанные в настоящем документе, обладают ценными свойствами для использования в регенеративной медицине, например, в протоколах линиеспецифической дифференцировки клеток-предшественников *in vitro*. Термин «клетка-предшественник» означает клетку, способную дифференцироваться в клетки другого типа, например стволовую клетку.

В соответствии с этим аспектом, в настоящем изобретении предложен способ (например, способ *in vitro*) стимуляции и/или направления клеточной дифференцировки, включающий приведение клетки-предшественника в контакт с эффективным количеством соединения формулы (I), как определено в данном документе, или его таутомера, стереоизомера, N-оксида, фармацевтически приемлемой соли или пролекарства. В частности, клетка-предшественник контактирует с указанным по меньшей мере одним соединением в подходящих условиях и в течение времени, достаточного для дифференцировки клетки-предшественника в новый тип клеток. В родственном аспекте в настоящем изобретении предложено применение по меньшей мере одного соединения, как определено в настоящем документе, для активации и/или направления клеточной дифференцировки клетки-предшественника, особенно *in vitro*.

Предпочтительно клетка-предшественник представляет собой тотипотентную или плюрипотентную клетку, особенно стволовую клетку, такую как эмбриональная стволовая клетка. Предпочтительными являются клетки-предшественники млекопитающих, такие как клетки мыши, крысы и человека, особенно клетки человека. Такие стволовые клетки могут быть получены из укоренившихся клеточных культур или могут быть получены непосредственно из тканей

млекопитающих способами, известными в данной области, включая способы, не разрушающие ткани.

В предпочтительном варианте осуществления клетка-предшественник активируется и/или направляется на дифференцировку в новый тип клеток, который представляет собой миоцит (например, кардиомиоцит), нервную клетку (например, дофаминергическую нервную клетку), эндокринную клетку поджелудочной железы или гепатоцит или клеточный тип, который может дополнительно дифференцироваться в миоцит, нервную клетку, эндокринную клетку поджелудочной железы или гепатоцит. В частности, клетка-предшественник представляет собой эмбриональную стволовую клетку, а новый тип клеток представляет собой кардиомиоцит, дофаминергическую нервную клетку, эндокринную клетку поджелудочной железы, гепатоцит или кардиомиоцит.

Доза, необходимая для достижения требуемой активности описанных в данном документе соединений, будет зависеть от соединения, которое необходимо вводить, пациента, природы и тяжести состояния, способа и частоты введения и может изменяться или корректироваться по выбору. Как правило, можно ожидать, что доза находится в диапазоне от 1 до 100 мг, предпочтительно от 1 до 30 мг (при введении внутривенно) и от 1 до 1000 мг, предпочтительно от 1 до 200 мг (при введении перорально).

Соединения по изобретению могут быть составлены с одним или более традиционными носителями и/или вспомогательными веществами в соответствии с методиками, известными в данной области техники. Как правило, композиции будут адаптированы для перорального или парентерального введения, например, путем внутрикожной, подкожной, внутрибрюшинной или внутривенной инъекции. Таким образом, подходящие лекарственные формы включают простые или покрытые оболочкой таблетки, капсулы, суспензии и растворы, содержащие активный компонент, необязательно вместе с одним или более обычными инертными носителями и/или разбавителями, такими как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, микрокристаллическая целлюлоза, стеарат магния, поливинилпирролидон, лимонная кислота, винная кислота, вода, вода/этанол, вода/глицерин, вода/сорбит, вода/полиэтиленгликоль, пропиленгликоль,

стеарилспирт, карбоксиметилцеллюлоза или жирные вещества, такие как твердый жир или подходящие смеси любого из вышеперечисленного.

Альтернативно, соединения по изобретению можно наносить местно на пораженный участок или рядом с ним. Композиции для местного применения включают гели, кремы, мази, спреи, лосьоны, бальзамы, палочки, порошки, пессарии, свечи, аэрозоли, капли, растворы и любые другие известные в данной области фармацевтические формы. Местное введение в недоступные участки может быть достигнуто способами, известными в данной области, например, с использованием катетеров или других подходящих систем доставки лекарств.

Соединения могут быть подходящим образом приготовлены в форме для парентерального введения, например, для внутривенного введения. Для этой цели можно использовать стерильные растворы, содержащие активные соединения.

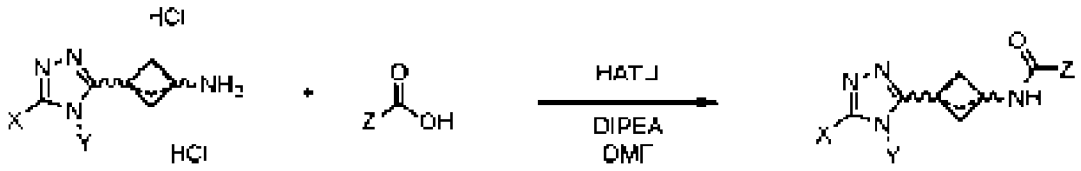
Фармакологические свойства соединений изобретения могут быть проанализированы с использованием стандартных анализов функциональной активности. Подробные протоколы испытаний соединений по изобретению представлены в примерах.

Теперь изобретение будет описано более подробно в следующих неограничивающих примерах:

Примеры

Примеры 1–5:

Общий способ А: Амидная связь



Соответствующую кислоту (1,1 экв.) и HATU (1,2 экв.) растворяли в безводном DMF (0,10 M) и добавляли DIPEA (4,0 экв.). Через 30 минут добавляли амин (1 экв.). Неочищенную реакционную смесь очищали на колонке с обращенной фазой Phenomenex Luna C18, элюируя смесью вода/ацетонитрил 30–70%, содержащей 0,1% муравьиной кислоты. Фракции продукта лиофилизировали.

Примеры 7–29:

Общий способ A: Амидная связь

Соответствующую кислоту (1,1 экв.) и HATU (1,2 экв.) растворяли в безводном DMF (0,10 M) и добавляли DIPEA (4,0 экв.). Через 30 минут добавляли амин 7 (1,0 экв.). Неочищенную реакционную смесь очищали на колонке с обращенной фазой ReproSil-Pur C18/XSelect C18, элюируя водой/ацетонитрилом 30–70% с добавлением 0,1% муравьиной кислоты/10 мМ водного раствора бикарбоната аммония. Фракции продукта лиофилизировали.

Общий способ A-1: Амидная связь

Соответствующую кислоту (1,1 экв.) и HATU (1,2 экв.) растворяли в безводном DMF (0,10 M) и добавляли DIPEA (4,0 экв.). Через 30 минут добавляли амин 7 (1,0 экв.). Через 1 час добавляли аммиак (32%) в воде. Неочищенную реакционную смесь очищали на колонке с обращенной фазой XSelect C18, элюируя водой/ацетонитрилом 30–70% с добавлением 10 мМ водного раствора бикарбоната аммония. Фракции продукта лиофилизировали.

Способ B: Метил 6-(хлоркарбонил)пиколинат (17).

Монометиловый эфир пиридин-2,6-дикарбоновой кислоты (1,0 экв.) добавляли к тионилхлориду (31,2 экв.). После 1 ч перемешивания при 75 °C смесь упаривали под вакуумом.

Общий способ B-1: Синтез карбоновой кислоты

Соответствующий сложный эфир (1,0 экв.) и моногидрат гидроксида лития (5 экв.) добавляли к THF и H_2O. После выдерживания в течение ночи смесь подкисляли добавлением HCl (pH 5–7), фильтровали и высушивали под вакуумом.

Общий способ C: Синтез метилового эфира

H_2SO4 (конц. 2,5 экв.) добавляли к соответствующей кислоте (1,0 экв.) в MeOH (0,2–0,3M). После перемешивания при 70 °C до завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, обрабатывали

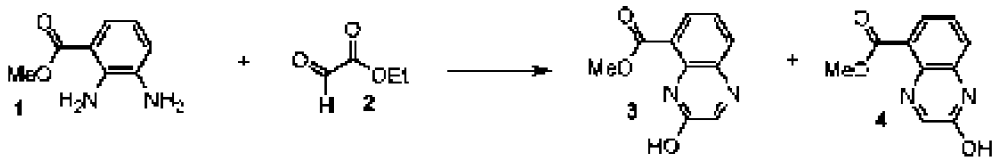
этилацетатом/водой, промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали под вакуумом.

Общий способ D: Синтез N-оксида

При 0 °C к соответствующему сложному эфиру добавляли MTO (0,1 экв.) и пероксид водорода (5 экв.) в DCM (0,2–0,3M). После выдерживания в течение ночи в атмосфере аргона смесь упаривали под вакуумом и очищали на колонке с силикагелем, элюируя DCM/MeOH 0–10%. Фракции продукта упаривали под вакуумом.

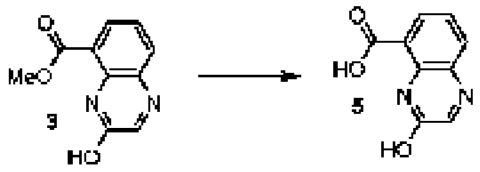
Пример 1. Получение N-((1R,3r)-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутил)-3-гидроксихиноксалин-5-карбоксамида

*Стадия 1: получение метил-3-гидроксихиноксалин-5-карбоксилата (**3**) и метил-2-гидроксихиноксалин-5-карбоксилата (**4**):*



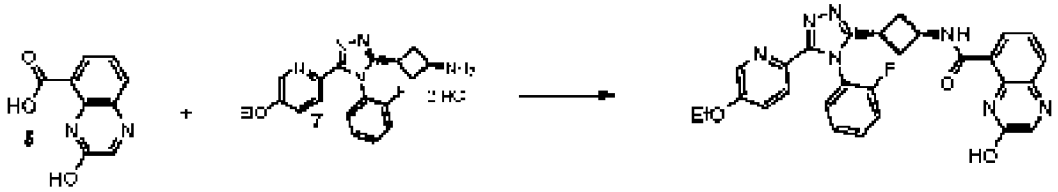
Во флакон объемом 8 мл загружали коричневый раствор метил-2,3-диаминобензоата (50 мг, 0,301 ммоль) в метаноле (2 мл). Смеси охлаждали до 0 °C перед добавлением этил-2-оксоацетата (0,060 мл, 0,301 ммоль) и оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 4 часов. Через 16 часов растворитель упаривали под вакуумом с получением черного твердого вещества. Неочищенные продукты выделяли на колонке с силикагелем 12 г, элюируя смесью дихлорметан/MeOH 0–3%. Фракции продукта выпаривали под вакуумом, получая **3** (первое элюирование), 39 мг (0,191 ммоль), выход 63,5%, чистота 100% и **4** (второе элюирование), 13 мг (0,064 ммоль), выход 21,3%, чистота 100,0%. Идентификация продукта определяется методом ЯМР.

*Стадия 2: получение 3-гидроксихиноксалин-5-карбоновой кислоты (**5**):*



К раствору **3** (42,5 мг, 0,208 ммоль) в воде (1 мл) и тетрагидрофуране (2 мл) добавляли $LiOH.H_2O$ (75,2 мг, 1,792 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 66 часов. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и подкисляли добавлением HCl (водн. 1М, 4 мл). Образовавшийся беловатый осадок отфильтровывали. Остаток совместно выпаривали с толуолом (25 мл) и дихлорметаном (25 мл) и высушивали с получением **5**, 39,6 мг (0,230 ммоль), 100% чистота, 100% выход в виде почти белого твердого вещества.

Стадия 3: получение N-((1R,3r)-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутил) -3-гидроксихиноксалин-5-карбоксамида:



Получали в соответствии с общим способом **A** с образованием указанного в заголовке соединения, 55,4 мг (0,105 ммоль), чистота 99,9%, выход 45,8% в виде почти белого твердого вещества.

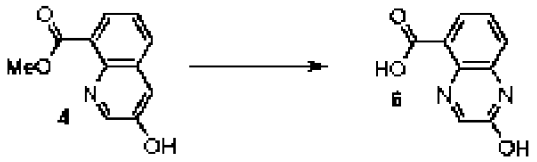
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,52 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,13 (дд, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,98 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,93 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,61–7,47 (м, 3H), 7,46–7,36 (м, 2H), 7,33 (тд, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 4,69 (р, J=7,2 Гц, 1H), 4,10 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,41–3,34 (м, 1H), 2,87–2,76 (м, 1H), 2,68–2,59 (м, 1H), 2,39 (дд, J=18,4, 9,2 Гц, 2H), 1,31 (т, J=6,9 Гц, 3H),

Пример 2. Получение (1R,3r)-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутан-1-амина дигидрохлорида

Стадия 1: получение метил-2-гидроксихиноксалин-5-карбоксилата (4):

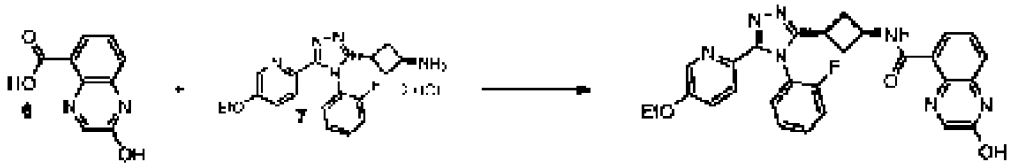
Получали в соответствии со стадией 1 примера 1.

*Стадия 2: получение метил-2-гидроксихиноксалин-5-карбоксилата (**6**):*



К раствору **4** (65,3 мг, 0,320 ммоль) в воде (1 мл) и тетрагидрофуране (2 мл) добавляли $LiOH.H_2O$ (97,1 мг, 2,314 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 66 часов. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и подкисляли добавлением HCl (водн. 1М, 4 мл). Образовавшийся беловатый осадок отфильтровывали. Остаток совместно выпаривали с толуолом (25 мл) и дихлорметаном (25 мл) и высушивали с получением **5**, 42,2 мг (0,221 ммоль), 99,5% чистота, 69,0% выход в виде почти белого твердого вещества.

Стадия 3: получение (1R,3r)-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутан-1-амина дигидрохлорида:

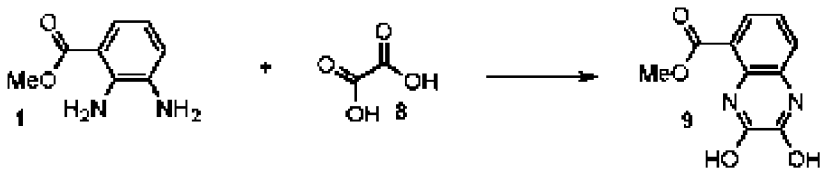


Получали в соответствии с общей методикой **A** с образованием указанного в заголовке соединения, 53,3 мг (0,101 ммоль), чистота 99,4%, выход 45,4% в виде почти белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,59 (с, 1H), 9,36 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,05 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,93 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,64–7,46 (м, 5H), 7,46–7,36 (м, 2H), 7,32 (тд, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 4,66 (ч, J=7,4 Гц, 1H), 4,10 (к, J=6,9 Гц, 2H), 3,29 (дд, J=9,6, 4,7 Гц, 1H), 2,80 (ддт, J=11,8, 8,0, 3,9 Гц, 1H), 2,61 (ддт, J=11,9, 8,0, 4,1 Гц, 1H), 2,31 (дк, J=24,9, 9,9 Гц, 2H), 1,31 (т, J=7,0 Гц, 3H),

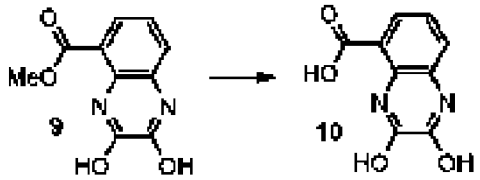
Пример 3. Получение N-((1R,3r)-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутил)-2,3-дигидроксихиноксалин-5-карбоксамида

*Стадия 1: получение метил-2,3-дигидроксихиноксалин-5-карбоксилата (**9**):*



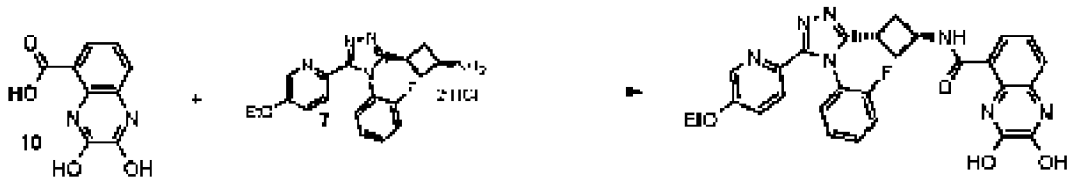
В пробирку объемом 20 мл загружали **1** (0,499 г, 3,0 ммоль), щавелевую кислоту (**8**, 0,297 г, 3,30 ммоль) и кремнезем 60Å, 60–200 микрон (1,496 г, 24,90 ммоль) в атмосфере азота и толуол (безводный) (9,0 мл). Коричневую смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через ватный тампон, промывали толуолом (отбрасывали) и экстрагировали 50 мл ацетонитрила и 50 мл метанола, получая неочищенный продукт. Растворители выпаривали под вакуумом и очищали на колонке с 12 г силикагеля, элюируя дихлорметаном/метанолом 0–10%. Фракции продукта выпаривали под вакуумом, получая 9,158 мг, 0,696 ммоль, чистота 97,6%, выход 23,2% в виде твердого вещества светло-коричневого цвета.

*Стадия 2: получение 2,3-дигидроксихиноксалин-5-карбоксилата (**10**):*



К **9** (60,6 мг, 0,275 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (2,5 мл) и воды (2,5 мл) добавляли $LiOH.H_2O$ (57,4 мг, 1,368 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Затем растворитель удаляли под вакуумом, получая масло черного цвета, которое разводили 2 мл воды и подкисляли 4 мл 1М HCl, получая темный осадок. Осадок отфильтровывали и промывали 2 мл 1 М HCl, водой, затем высушивали с получением **10**, 40,0 мг (0,166 ммоль), чистота 85,7%, выход 60,4%.

Стадия 3: получение N-((1R,3r)-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутил) -2,3-дигидроксихиноксалин-5-карбоксамида:

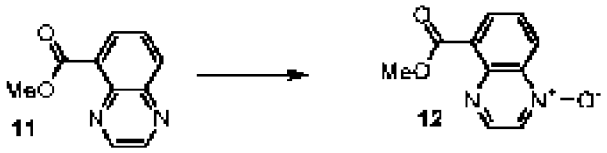


Получение осуществлялось по общему способу **A**, но вместо HATU, использовали PyBOP (1,1 экв.) с образованием указанного в заголовке соединения, 13,8 мг (0,025 ммоль), чистота 99,1%, выход 20,8% в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,20 (с, 1H), 12,08 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,05 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,93 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=8,1, 1,3 Гц, 1H), 7,61–7,47 (м, 3H), 7,42 (ддд, J=9,9, 8,3, 1,3 Гц, 1H), 7,38–7,24 (м, 2H), 7,19 (с, 1H), 4,66 (к, J=7,3 Гц, 1H), 4,10 (к, J=7,0 Гц, 2H), 2,79 (дт, J=7,9, 4,0 Гц, 1H), 2,70–2,57 (м, 1H), 2,39 (дт, J=19,9, 9,6 Гц, 2H), 1,31 (т, J=6,9 Гц, 3H),

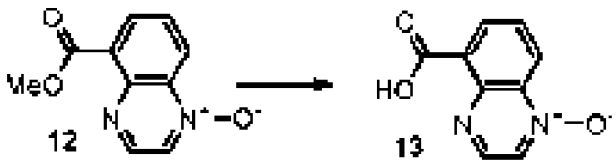
Пример 4. Получение 5-(((1R,3r)-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутил)карбамоил)хиноксалин 1-оксида

Стадия 1: получение 5-(метоксикарбонил)хиноксалин-1-оксида (12):



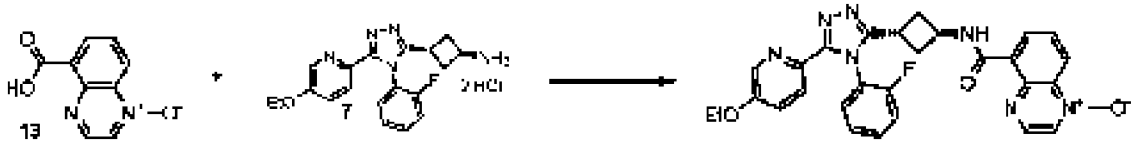
Метилхиноксалин-5-карбоксилат **11** (100 мг, 0,531 ммоль) растворяли в 3 мл дихлорметана в коричневом стеклянном флаконе на 8 мл и продували аргоном. Затем добавляли пероксид водорода (0,271 мл, 2,66 ммоль) и метилтриоксорфенил (13,24 мг, 0,053 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Затем сырую реакционную смесь фильтровали и растворитель удаляли под вакуумом, получая желтое масло. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (12 г), элюируя смесью дихлорметан/MeOH 0–1%. Фракции продукта выпаривали под вакуумом с получением 5-(метоксикарбонил)хиноксалин-1-оксида **12**, 16,1 мг (0,075 ммоль), чистота 95,2%, выход 14,1% в виде не совсем белого твердого вещества.

Стадия 2: получение 5-карбоксихиноксалин-1-оксида (13):



5-(метоксикарбонил)хиноксалин-1-оксид **12** (40,6 мг, 0,199 ммоль) растворяли в 1 мл тетрагидрофурана и воды (0,333 мл) и добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (41,7 мг, 0,994 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и подкисляли 2 мл 1М HCl. Белый осадок отфильтровывали и высушивали с получением 5-карбоксихиноксалин-1-оксида **13**, 37,7 мг (0,189 ммоль), 95,5% чистота, выход 95,0%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

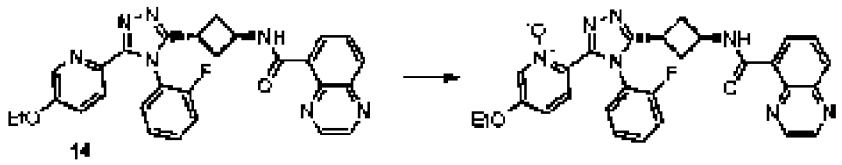
Стадия 3: получение 5-(((1R,3r)-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3- ил)циклобутил)карбамоил)хиноксалин 1-оксида:



Получали в соответствии с общим способом А с получением указанного в заголовке соединения, 60,7 мг (0,110 ммоль), чистота 95,0%, выход 55,4% в виде бледно-коричневого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 10,60 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,89 (дд, J=7,4, 1,6 Гц, 1H), 8,73 (дд, J=8,7, 1,6 Гц, 1H), 8,67 (д, J=3,7 Гц, 1H), 8,41 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,16 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,91–7,80 (м, 2H), 7,44 (ддт, J=9,3, 8,3, 3,7 Гц, 1H), 7,25–7,14 (м, 4H), 4,88–4,76 (м, 1H), 4,04 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,51 (тт, J=10,3, 5,7 Гц, 1H), 3,07 (дтт, J=11,3, 5,5, 2,6 Гц, 2H), 2,52 (дддд, J=16,2, 13,2, 9,8, 6,5 Гц, 2H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H),

Пример 5. Получение 5-этокси-2-(4-(2-фторфенил)-5-((1r,3R)-3-(хиноксалин-5-карбоксамидо)циклобутил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-1-оксида



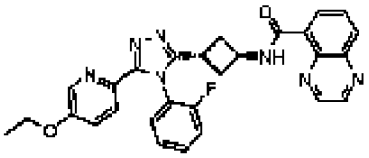
Соединение **14** (52,2 мг, 0,102 ммоль) получали в соответствии с примером 154 WO 2019/243822, растворяли в 2 мл дихлорметана и добавляли аргон и пероксид водорода (9,42 мкл, 0,092 ммоль) и метилтриоксорений (4,9 мг, 0,020 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Затем неочищенную реакционную смесь концентрировали под вакуумом, повторно растворяли в MeOH (~1 мл), фильтровали и очищали на колонке с обращенной фазой Phenomenex Luna C18, элюируя водой/ацетонитрилом 30–70%, содержащим 0,1% муравьиной кислоты. Фракции продукта лиофилизировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения, 24,05 мг (0,046 ммоль), чистота 99,8%, выход 44,6% в виде почти белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 10,70 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,97 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,86 (дд, J=8,3, 1,7 Гц, 2H), 8,26 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,94–7,87 (м, 1H), 7,73 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,43–7,32 (м, 2H), 7,21–7,10 (м, 2H), 6,89 (дд, J=8,9, 2,3 Гц, 1H), 4,88–4,77 (м, 1H), 4,01 (к, J=6,9 Гц, 2H), 3,61 (тт, J=10,0, 5,5 Гц, 1H), 3,06 (ддт, J=21,0, 12,6, 5,7 Гц, 2H), 2,62–2,50 (м, 2H), 1,41 (т, J=7,0 Гц, 3H),

Пример 6 - Свойства ADME

Способы:

Значения клеточной IC_{50} и биохимической IC_{50} для соединений из примеров 1–5 определяли в соответствии со следующим протоколом (см. также Anumala et al., Discovery of Novel Series of Tankyrase Inhibitors by a Hybridization Approach J. Med. Chem. 2017). Для сравнения использовали соединение примера 154 из WO 2019/243822. Оно имеет следующую структуру:



Вычисления IC_{50}:

XLfit (idbs) использовали для определения значений IC50 в экспериментах по ингибированию. Для соответствия точкам данных (изотерма связывания Ленгмюра) была выбрана следующая формула:
fit = ((A+(B*x))+(((C-B)*(1-exp((-1*D)*x)))/D)), res = (y-fit).

Метаболическую стабильность исследовали в микросомах печени мыши (MLM) и в микросомах печени человека (HLM): каждое соединение растворяли в ДМСО до концентрации 10 мМ и дополнительно разводили до 100 мкМ ацетонитрилом. Микросомы печени выбранных видов инкубировали в двух повторностях с каждым соединением в конечной концентрации 1 мкМ в 0,1 М калий-фосфатном буфере (pH 7,4), содержащем 3,3 мМ $MgCl_2$, 0,5 мг/мл микросомального белка, в присутствии или в отсутствие NADPH (1 мМ). Инкубацию проводили при 37 °C. В каждый эксперимент включали контрольные инкубации с эталонными веществами. В разные моменты времени (t = 0, 5, 15, 30, 45 мин) соответствующую аликвоту инкубационной смеси переносили на пластину для гашения, содержащую ацетонитрил и внутренний стандарт, охлажденный до 4 °C. После последней временной точки планшеты для гашения тщательно перемешивали и центрифугировали в течение 15 минут при 3700 об/мин и 10 °C (Eppendorf 5804R). Супернатант переносили в новые 96-луночные планшеты и подвергали анализу ЖХ-МС. Было определено исчезновение исходного соединения.

Результаты и обсуждение:

Клеточные значения IC_{50} и биохимические значения IC_{50} представлены в таблице 1 вместе с рассчитанным LogP. Данные о метаболической стабильности представлены в таблице 2.

Таблица 1

Соединение по примеру №	**Биохимическая IC_{50} TNKS2 (нМ)**	**Клеточная IC_{50} HEK293 (нМ)**	**cLogP[a]**
1	36	220	2,55
2	1,5	1,1	2,55
3	71	1248	1,75

4	1,6	2,5	2,80
5	1,3	0,75	2,97
Пример 154, WO 2019/243822	1,8	0,53	3,44

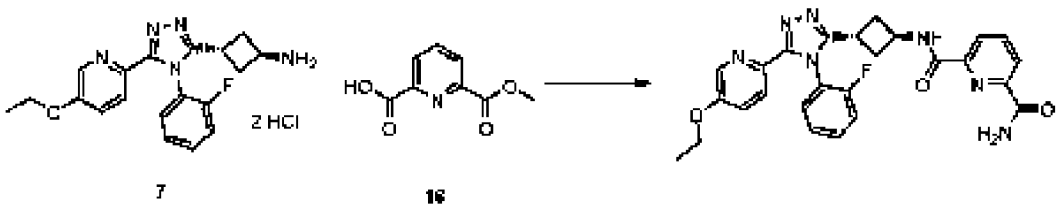
[a] cLog P, сгенерированный с помощью OSIRIS Datawarrior, версия 5.0.0

Таблица 2

Соединение по примеру №	**MLM Clint (мкл/мин/мг белка)**		**MLM $t_{1/2}$ (мин)**		**HLM Clint (мкл/мин/мг белка)**		**HLM $t_{1/2}$ (мин)**	
	среднее	SE	среднее	SE	среднее	SE	среднее	SE
1	72	2	19	0,6	45	0,5	31	0,3
2	7	3	>90	н/д	17	0,1	79	0,6
3	9	6	>90	н/д	5	0,5	>90	н/д
4	19	0,1	71	0,2	5	2	>90	н/д
5	15	0,4	>90	н/д	8	1	>90	н/д
Пример 154, WO 2019/243822	81	0,8	17	0,2	40	2	35	2

Эталонное соединение примера 154 WO 2019/243822 имеет высокий клиренс в MLM и умеренный клиренс в HLM. Его значение cLogP равно 3,44. Каждое из соединений 1–5 по изобретению имеет значение cLogP ниже 3. Соединение по примеру 1 сохраняет микросомную стабильность, аналогичную эталонному соединению. Однако соединения по примерам 2–5 имеют более длительный период полураспада в MLM и HLM и, таким образом, могут считаться стабильными в MLM и HLM.

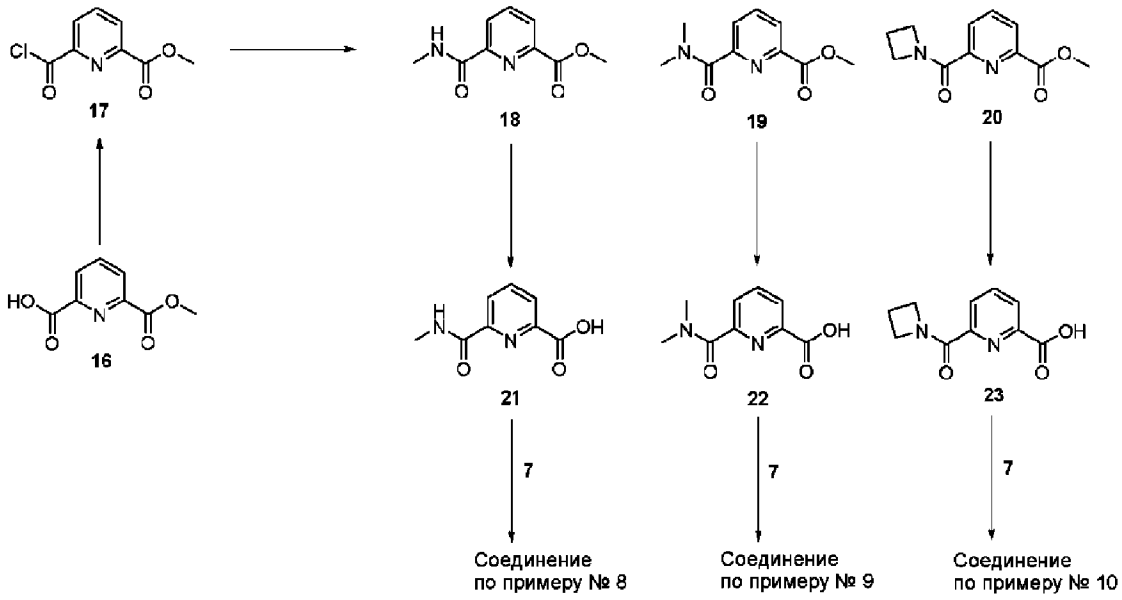
Пример 7. Получение N-(транс-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутил)пиридина-2,6-дикарбоксамида



Получали в соответствии с общим способом A-1 с образованием указанного в заголовке соединения, 43 мг (0,086 ммоль), чистота 98,46%, выход 73,1% в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ИЭР) m/z для C26H24FN7O3501 (расч.) 502 ([M+H]+, найдено). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,38 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,88 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,23–8,09 (м, 3H), 8,06 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,94 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,89–7,79 (м, 1H), 7,61–7,47 (м, 3H), 7,46–7,38 (м, 1H), 7,37–7,28 (м, 1H), 4,82–4,66 (м, 1H), 4,10 (к, J=6,9 Гц, 2H), 3,32–3,29 (м, 1H), 2,86–2,75 (м, 1H), 2,68 –2,58 (м, 1H), 2,57–2,51 (м, 1H), 2,49–2,42 (м, 1H), 1,31 (т, J=7,0 Гц, 3H),

Пример 8. Получение N2-(транс-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(S)-2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутил)-N6-метилпиридин-2,6-дикарбоксамида



*Стадия 1: получение метил 6-(хлоркарбонил)пиколината (**17**):*

Получали по способу B, 441 мг (2,208 ммоль), выход 100%, чистота 99%. Полученный неочищенный продукт использовали как таковой на следующей стадии.

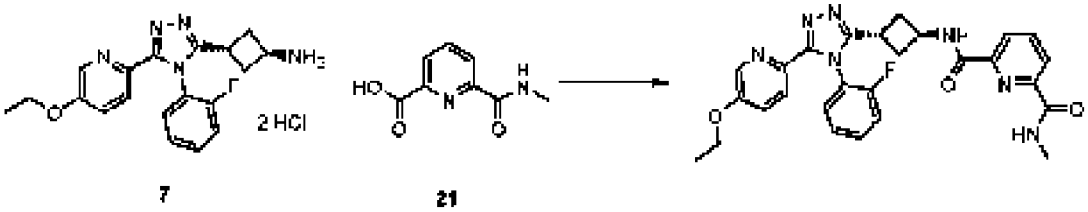
Стадия 2: Метил-6-(хлоркарбонил)пиколинат **17** (1,0 экв.) и метиламин (гидрохлоридная соль, 1,1 экв.) растворяли и/суспендировали в DCM (0,28M) и добавляли TEA (3,1 экв.). После высушивания смесь разводили водой,

экстрагировали DCM, сушили над Na2O4 и выпаривали под вакуумом с получением **18**, 109 мг (0,432 ммоль), 77% выход, 77% чистота.

Стадия 3: *получение 6-(метилкарбамоил)пиколиновой кислоты (21):*

Получали в соответствии с общим способом B, 1,32 мг (0,178 ммоль), выход 32%, чистота 91%.

Стадия 4: получение N2-(транс-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(S)-2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутил)-N6-метилпиридин-2,6-дикарбоксамида:



7 21

Получали в соответствии с общим способом A с образованием указанного в заголовке соединения, 11 мг (0,021 ммоль), чистота 98,27%, выход 36,4% в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ИЭР) m/z для C27H26FN7O3515 (расч.) 516 ([M+H]+, найдено).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,28 (д, J=7,3 Гц, 1H), 9,22 (к, J=4,9 Гц, 1H), 8,21–8,11 (м, 3H), 8,06 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,94 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,62–7,53 (м, 2H), 7,50 (дд, J=8,8, 2,9 Гц, 1H), 7,47–7,38 (м, 1H), 7,37–7,28 (м, 1H), 4,81–4,64 (м, 1H), 4,10 (к, J=6,9 Гц, 2H), 3,32–3,28 (м, 1H), 2,92 (д, J=4,7Hz, 3H), 2,87–2,77 (м, 1H), 2,70–2,51 (м, 3H), 1,31 (т, J=6,9 Гц, 3H)

Пример 9. Получение N-(транс-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутил)пиридин-2,6-дикарбоксамида

Стадия 1: получение метил 6-(хлоркарбонил)пиколината (17):

Получали как для примера 8.

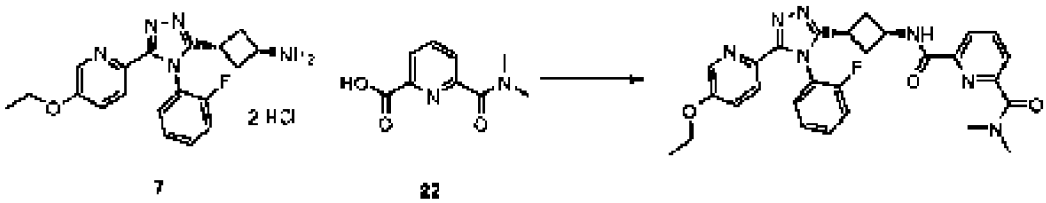
Стадия 2: метил 6-(хлоркарбонил)пиколинат **17** (1,0 экв.) и диметиламин (гидрохлоридная соль, 1,2 экв.) растворяли и/суспендировали в DCM (0,28M) и добавляли TEA (3,1 экв.). После высушивания смесь разводили водой,

экстрагировали DCM, сушили над Na_2O_4 и выпаривали под вакуумом с получением 19, 102 мг (0,490 ммоль), выход 87%, чистота 98%.

Стадия 3: получение 6-(метилкарбамоил)пиколиновой кислоты (22):

Получали в соответствии с общим способом B-1. 36 мг (0,185 ммоль), выход 38%, чистота 81%.

Стадия 4: получение N-(транс-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутил)пиридин-2,6-дикарбоксамида:



7 22

Получали в соответствии с общим способом A с образованием указанного в заголовке соединения 7 мг (0,013 ммоль), чистота 97,36%, выход 22,5% в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ИЭР) m/z для C28H28FN7O3529 (расч.) 530 ([M+H]+, найдено).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,96 (д, J= 8,3Гц, 1H), 8,13–8,01 (м, 3H), 7,93 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=7,1, 1,7 Гц, 1H), 7,60–7,46 (м, 3H), 7,46–7,36 (м, 1H), 7,32 (т, J=7,5 Гц, 1H), 4,84–4,67 (м, 1H), 4,10 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,29–3,19 (м, 1H), 3,03 (с, 3H), 2,91 (с, 3H), 2,79–2,63 (м, 1H), 2,59–2,51 (м, 2H), 2,49–2,42 (м, 1H), 1,31 (т, J=7,0 Гц, 3H),

Пример 10. Получение 6-(азетидин-1-карбонил)-N-(транс-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(S)-2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутил)пиколинамида

Стадия 1: получение метил 6-(хлоркарбонил)пиколината (17):

Получали как для примера 8.

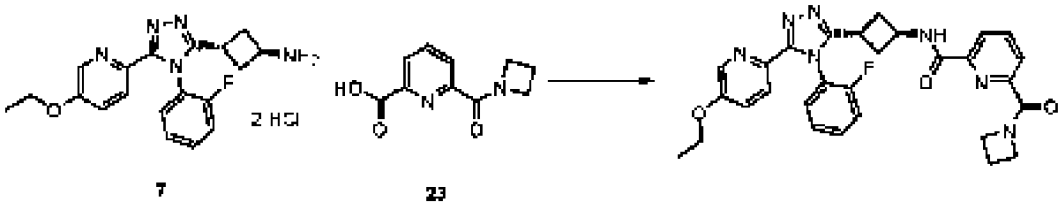
Стадия 2: метил 6-(хлоркарбонил)пиколинат **17** (1,0 экв.) и азетидин (гидрохлоридная соль, 1,2 экв.) растворяли и/суспендировали в DCM (0,28M) и

добавляли TEA (3,1 экв.). После высушивания смесь разводили водой, экстрагировали DCM, сушили над Na_2O_4 и выпаривали под вакуумом с получением 20, 124 мг (0,563 ммоль), выход 100%, чистота 97%.

*Стадия 3: Получение 6-(метилкарбамоил)пиколиновой кислоты (**23**):*

Получали в соответствии с общим способом B-1,55 мг (0,185 ммоль), выход 47%, чистота 86%.

Стадия 4: получение 6-(азетидин-1-карбонил)-N-(транс-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(S)-2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутил)пиколинамида:



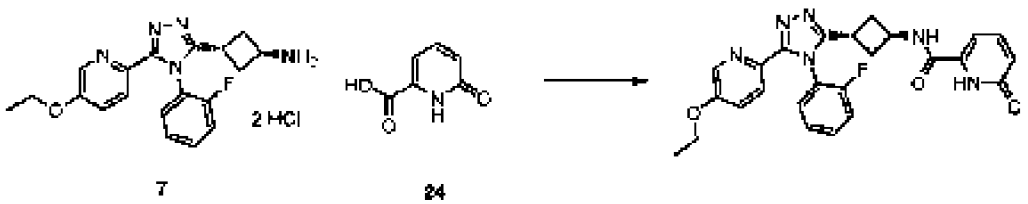
7 23

Получали в соответствии с общим способом A с образованием указанного в заголовке соединения, 5 мг (0,009 ммоль), чистота 91,01%, выход 15,7% в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ИЭР) m/z для C29H28FN7O3541 (расч.) 542 ([M+H]+, найдено).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,63 (д, J= 8,2Гц, 1H), 8,18–8,01 (м, 4H), 7,93 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,61–7,47 (м, 3H), 7,46–7,37 (м, 1H), 7,36–7,27 (м, 1H), 4,83–4,59 (м, 3H), 4,10 (к, J=7,0 Гц, 4H), 3,29–3,21 (м, 1H), 2,81–2,70 (м, 1H), 2,60–2,53 (м, 1H), 2,49–2,38 (м, 2H), 2,35–2,21 (м, 2H), 1,31 (т, J=6,9 Гц, 3H),

Пример 11. Получение N-(транс-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамида



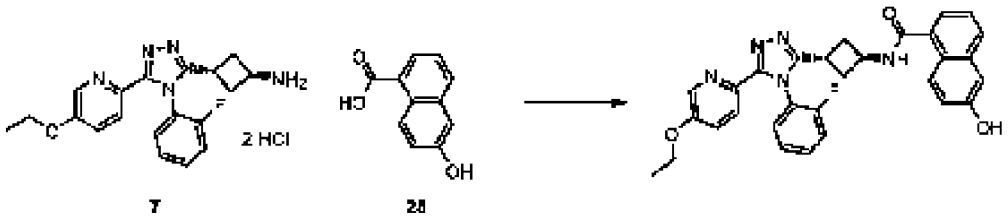
7 24

Получали в соответствии с общим способом A с образованием указанного в заголовке соединения, 12 мг (0,025 ммоль), 99,38% чистота, 44,5% выход в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ИЭР) m/z для C25H23FN6O3474 (расч.) 475 ([M+H]+, найдено).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,24–9,41 (м, 1H), 8,74 (д, J= 7,6Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,93 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,69–7,61 (м, 1H), 7,60–7,46 (м, 3H), 7,45–7,37 (м, 1H), 7,36–7,27 (м, 1H), 7,21–7,08 (м, 1H), 6,68 (д, J= 8,6Гц, 1H), 4,70–4,52 (м, 1H), 4,09 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,28–3,20 (м, 1H), 2,79 –2,68 (м, 1H), 2,61–2,52 (м, 1H), 2,42–2,24 (м, 2H), 2,08 (с, 1H), 1,31 (т, J=7,0 Гц, 3H),

Пример 12. Получение N-(транс-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутил)пиридин-2,6-дикарбоксамида



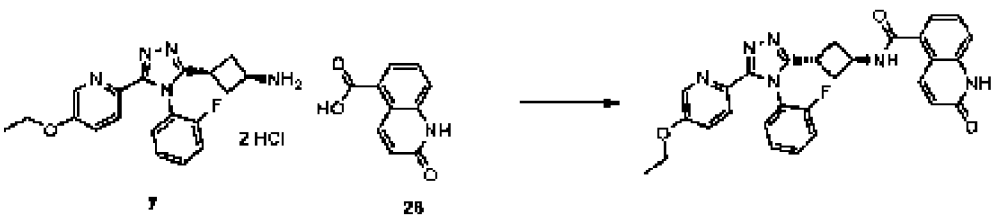
7 28

Получали в соответствии с общим способом A с образованием указанного в заголовке соединения, 5 мг (9,55 мкмоль), чистота 97,60%, выход 16,8% в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ИЭР) m/z для C30H26FN5O3523 (расч.) 524 ([M+H]+, найдено).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,52–9,22 (м, 1H), 8,82 (д, J= 7,3Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,00–7,89 (м, 2H), 7,74 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,63–7,46 (м, 3H), 7,46–7,24 (м, 4H), 7,19–7,01 (м, 2H), 4,77–4,58 (м, 1H), 4,10 (к, J= 6,9Гц, 2H), 3,30–3,26 (м, 1H), 2,87–2,72 (м, 1H), 2,66–2,56 (м, 1H), 2,41–2,20 (м, 2H), 1,31 (т, J=7,0 Гц, 3H),

Пример 13. Получение N-(транс-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-карбоксамида



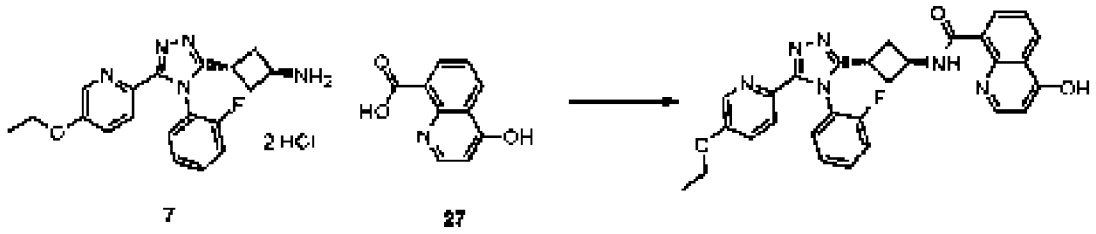
7 28

Получали в соответствии с общим способом A с образованием указанного в заголовке соединения, 20 мг (0,038 ммоль), чистота 95,05%, выход 67,0% в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ИЭР) m/z для C29H25FN6O3524 (расч.) 525 ([M+H]+, найдено).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,86 (с, 1H), 8,92 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,06 (т, J=9,1 Гц, 2H), 7,93 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,62–7,46 (м, 4H), 7,45–7,36 (м, 2H), 7,32 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,24 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,54 (д, J=9,9 Гц, 1H), 4,72–4,55 (м, 1H), 4,10 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,31–3,26 (м, 1H), 2,85–2,72 (м, 1H), 2,65–2,56 (м, 1H), 2,38–2,22 (м, 2H), 1,31 (т, J=7,0 Гц, 3H),

Пример 14. Получение N-(транс-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутил)-4-гидроксихинолин-8-карбоксамида



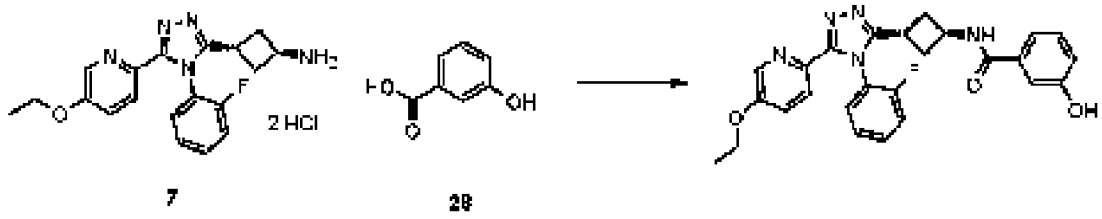
7 27

Получали в соответствии с общим способом A с образованием указанного в заголовке соединения, 19 мг (0,036 ммоль), 100% чистота, 63,7% выход в виде почти белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ИЭР) m/z для C29H25FN6O3524 (расч.) 525 ([M+H]+, найдено).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,00 (с, 1H), 9,17 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,28 (дд, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 8,11 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,96–7,88 (м, 2H), 7,62–7,47 (м, 3H), 7,46–7,28 (м, 3H), 6,08 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,76–4,61 (м, 1H), 4,10 (к, J=6,9 Гц, 2H), 3,41–3,36 (м, 1H), 2,90–2,77 (м, 1H), 2,71 –2,57 (м, 1H), 2,48–2,29 (м, 2H), 1,31 (т, J=6,9 Гц, 3H),

Пример 15. Получение N-(транс-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутил)-3-гидроксибензамида

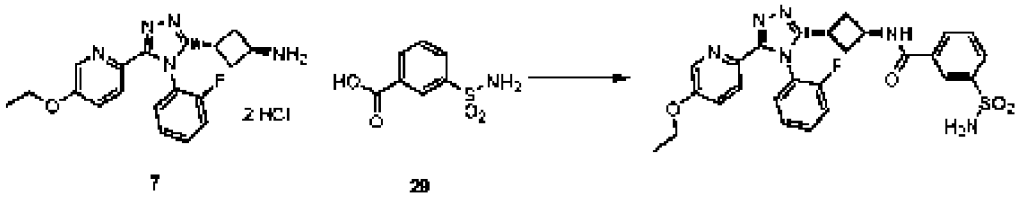


Получали в соответствии с общим способом A с образованием указанного в заголовке соединения, 5 мг (10,56 мкмоль), чистота 97,33%, выход 18,6% в виде твердого вещества почти белого цвета.

ЖХ-МС (ИЭР) m/z для C26H24FN5O3473 (расч.) 474 ([M+H]+, найдено).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,25–8,92 (м, 1H), 8,61 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,93 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,62–7,45 (м, 3H), 7,42 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,32 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,27–7,16 (м, 3H), 6,92–6,82 (м, 1H), 4,68–4,51 (м, 1H), 4,10 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,29–3,25 (м, 1H), 2,80–2,66 (м, 1H), 2,61 –2,53 (м, 1H), 2,38–2,23 (м, 2H), 1,31 (т, J=6,9 Гц, 3H),

Пример 16. Получение N-(транс-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутил)-3-сульфамоилбензамида

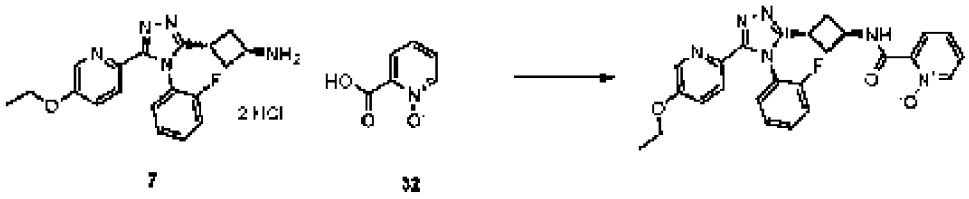


Получали в соответствии с общим способом A с образованием указанного в заголовке соединения, 20 мг (0,037 ммоль), чистота 95,19%, выход 65,5% в виде твердого вещества почти белого цвета.

ЖХ-МС (ИЭР) m/z для C26H25FN6O4S 536 (расч.) 537 ([M+H]+, найдено).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,99 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,31–8,25 (м, 1H), 8,08 –8,01 (м, 2H), 7,97–7,90 (м, 2H), 7,66 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,61–7,47 (м, 3H), 7,46–7,37 (м, 3H), 7,36–7,29 (м, 1H), 4,71–4,58 (м, 1H), 4,09 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,33–3,27 (м, 1H), 2,82–2,73 (м, 1H), 2,64–2,54 (м, 1H), 2,43–2,25 (м, 2H), 1,30 (т, J=7,0 Гц, 3H),

Пример 17. Получение 2-(транс-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутил)карбамоил)пиридина 1-оксида



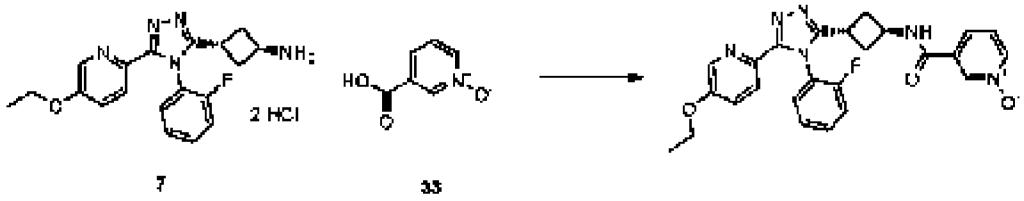
7 32

Получали в соответствии с общим способом А с образованием указанного в заголовке соединения, 15 мг (0,032 ммоль), чистота 98,03%, выход 55,6% в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ИЭР) m/z для C25H23FN6O3474 (расч.) 475 ([M+H]+, найдено).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,41 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,42 (дд, J=5,7, 1,7 Гц, 1H), 8,18 (дд, J=7,5, 2,7 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,93 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,65–7,45 (м, 5H), 7,45–7,37 (м, 1H), 7,36–7,27 (м, 1H), 4,74–4,60 (м, 1H), 4,10 (к, J=6,9 Гц, 2H), 3,32–3,27 (м, 1H), 2,86–2,76 (м, 1H), 2,66–2,56 (м, 1H), 2,41–2,24 (м, 2H), 1,31 (т, J=6,9 Гц, 3H),

Пример 18. Получение 3-(транс-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутил)карбамоил)пиридина 1-оксида



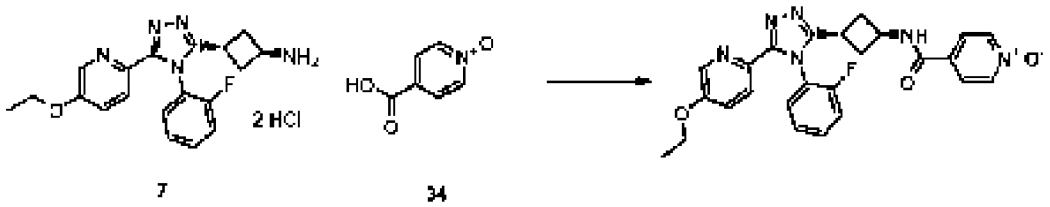
7 33

Получали в соответствии с общим способом А с образованием указанного в заголовке соединения, 21 мг (0,044 ммоль), чистота 100%, выход 78,0% в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ИЭР) m/z для C25H23FN6O3474 (расч.) 475 ([M+H]+, найдено).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,99 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,59 (т, J=1,8 Гц, 1H), 8,37–8,29 (м, 1H), 8,04 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,93 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,74–7,66 (м, 1H), 7,61–7,47 (м, 4H), 7,46–7,38 (м, 1H), 7,35–7,29 (м, 1H), 4,70–4,50 (м, 1H), 4,09 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,32–3,25 (м, 1H), 2,84–2,72 (м, 1H), 2,64 –2,54 (м, 1H), 2,41–2,22 (м, 2H), 1,31 (т, J=7,0 Гц, 3H),

Пример 19. Получение 4-(транс-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутил)карбамоил)пиридина 1-оксида



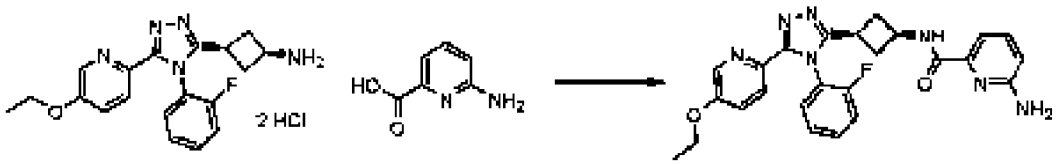
7 34

Получали в соответствии с общим способом A с образованием указанного в заголовке соединения, 19 мг (0,040 ммоль), чистота 100%, 70,4% выход в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ИЭР) m/z для C25H23FN6O3474 (расч.) 475 ([M+H]+, найдено).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,94 (д, J= 7,0Гц, 1H), 8,34–8,26 (м, 2H), 8,04 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,93 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,84–7,78 (м, 2H), 7,62–7,46 (м, 3H), 7,46–7,38 (м, 1H), 7,36–7,28 (м, 1H), 4,67–4,52 (м, 1H), 4,10 (к, J= 7,0 Гц, 2H), 3,33–3,28 (м, 1H), 2,84–2,71 (м, 1H), 2,65–2,53 (м, 1H), 2,41–2,22 (м, 2H), 1,31 (т, J=7,0 Гц, 3H),

Пример 20. Получение 6-амино-N-(транс-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутил)пиколинамида



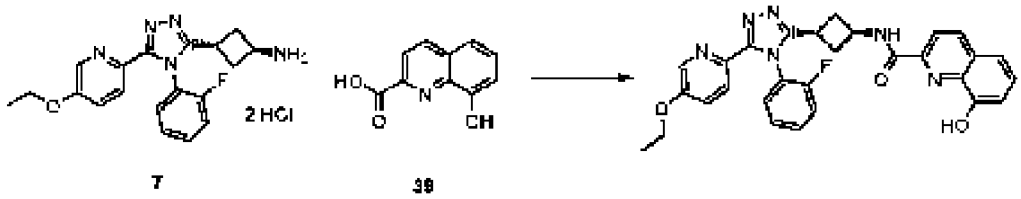
7 36

Получали в соответствии с общим способом A с образованием указанного в заголовке соединения, 4 мг (0,008 ммоль), чистота 99,78%, выход 18,0% в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ИЭР) m/z для C25H24FN7O2473 (расч.) 474 ([M+H]+, найдено).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,51 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,92 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,62–7,46 (м, 4H), 7,45–7,37 (м, 1H), 7,32 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,12 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,61 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,09 (с, 2H), 4,74–4,56 (м, 1H), 4,09 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,30–3,19 (м, 1H), 2,78–2,68 (м, 1H), 2,61 –2,53 (м, 1H), 2,44–2,25 (м, 2H), 1,30 (т, J=7,0 Гц, 3H),

Пример 21. Получение N-(транс-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутил)-8-гидроксихинолин-2-карбоксамида

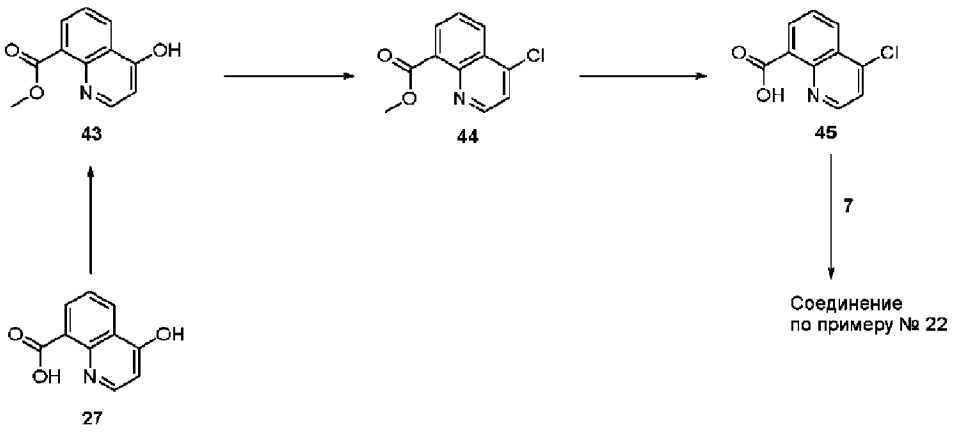


Получали в соответствии с общим способом A с образованием указанного в заголовке соединения, 15 мг (0,029 ммоль), чистота 99,32%, выход 61,0% в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ИЭР) m/z для C29H25FN6O3524 (расч.) 525 ([M+H]+, найдено).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,11 (с, 1H), 9,72 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,49 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,12 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,94 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,62–7,39 (м, 6H), 7,33 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=7,6, 1,2 Гц, 1H), 4,84–4,66 (м, 1H), 4,10 (к, J=6,9 Гц, 2H), 3,43–3,36 (м, 1H), 2,91–2,81 (м, 1H), 2,77–2,60 (м, 1H), 2,48–2,38 (м, 2H), 1,31 (т, J=7,0 Гц, 3H),

Пример 22. Получение N-(транс-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутил)феназин-1-карбоксамида



*Стадия 1: получение метил-4-гидроксихинолин-8-карбоксилата (**43**):*

Получали в соответствии со способом C. 35 мг (0,172 ммоль), выход 33%, чистота 84%. Полученное масло использовали на следующей стадии.

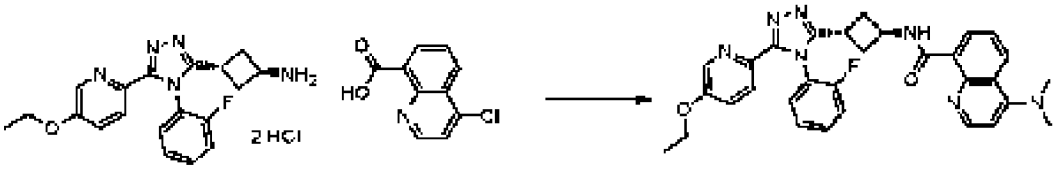
Стадия 2: метил 4-гидроксихинолин-8-карбоксилат **43** (1,0 экв.) добавляли к $POCl_3$ (62,3 экв.). После 2 ч перемешивания при 100 °C смесь упаривали под

вакуумом и очищали на колонке с силикагелем, элюируя гептаном/этилацетатом 0–100%. Фракции продукта упаривали под вакуумом, получая 44,42 мг (0,142 ммоль), выход 83%, чистота 75%.

*Стадия 3: получение 4-хлорхинолин-8-карбоновой кислоты (**45**):*

Получали в соответствии с общим способом B-1. Остаток очищали на колонке с обращенной фазой ReproSil-Pur C18, элюируя водой/ацетонитрилом 30–70% с добавлением 0,1% муравьиной кислоты, с получением 45,17 мг (0,082 ммоль), выход 43%, чистота 100%.

Стадия 4: *получение N-(транс-3-(5-(5-этокситридин-2-ил)-4-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутил)феназин-1-карбоксамида:*

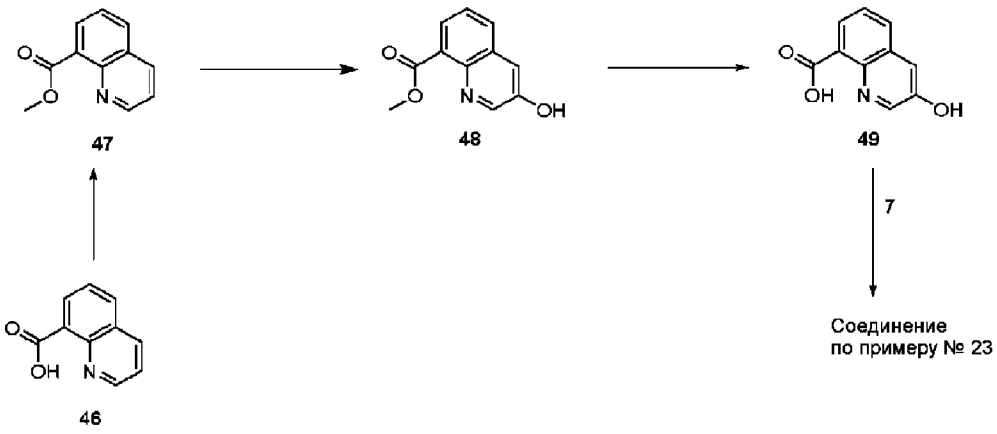


45 (1,1 экв.) и HATU (1,1 экв.) растворяли в безводном DMF (сухом) (0,02 M) и добавляли DIPEA (2,0 экв.). Через 1 час добавляли амин 7 (1,0 экв.) и DIPEA (2,0 экв.) в DMF (сухой) (0,02). Через 1 час добавляли 7 M аммиака в метаноле (10 экв.). После выдерживания в течение ночи неочищенную реакционную смесь очищали на колонке с обращенной фазой ReproSil-Pur C18, элюируя водой/ацетонитрилом 30–70% с добавлением 0,1% муравьиной кислоты. Фракции продукта лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения, 9 мг (0,016 ммоль), 99,72% чистота, 21,7% выход в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ИЭР) m/z для C31H30FN7O2551 (расч.) 552 ([M+H]+, найдено).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,71 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,39 (д, J=7,4 Гц, 2H), 8,05 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,93 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,68–7,59 (м, 1H), 7,58–7,46 (м, 3H), 7,46–7,38 (м, 1H), 7,37–7,28 (м, 1H), 7,00 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,81 –4,64 (м, 1H), 4,10 (к, J=6,9 Гц, 2H), 3,41–3,36 (м, 1H), 3,25 (с, 6H), 2,92–2,78 (м, 1H), 2,72–2,60 (м, 1H), 2,47–2,28 (м, 2H), 1,31 (т, J=7,0 Гц, 3H),

Пример 23. Получение N-(транс-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутил)-3-гидроксихинолин-8-карбоксамида



*Стадия 1: получение метилхинолин-8-карбоксилата (**47**):*

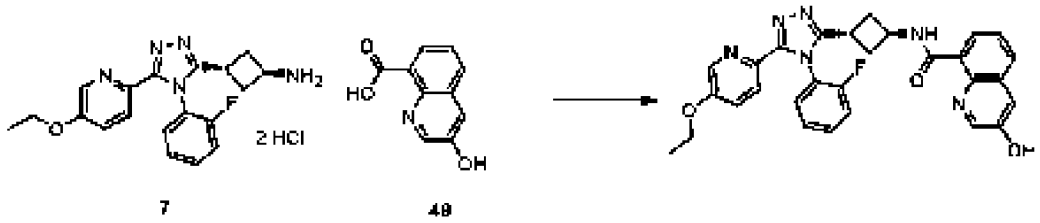
Получали согласно способу C, 195 мг (1,042 ммоль), выход 93%, чистота 93%. Полученное масло использовали на следующей стадии.

Стадия 2: пероксид водорода (30%, 2 экв.) добавляли к **47** (1,0 экв.) в уксусной кислоте (25 экв.). После выдерживания в течение ночи при 70 °C смесь упаривали под вакуумом и очищали на колонке с силикагелем, элюируя DCM/MeOH 0–10%. Фракции продукта упаривали под вакуумом, получая 48,43 мг (0,212 ммоль), выход 40%, чистота 80%. Идентификация продукта определяется методом ЯМР.

*Стадия 3: получение 3-гидроксихинолин-8-карбоновой кислоты (**49**):*

Получали в соответствии с общим способом B-1. Остаток очищали на колонке с обращенной фазой ReproSil-Pur C18, элюируя водой/ацетонитрилом 30–70%, содержащим 0,1% муравьиной кислоты, с получением **49**. 17 мг (0,082 ммоль), выход 44%, чистота 100%.

Стадия 4: получение N-(транс-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутил)-3-гидроксихинолин-8-карбоксамида:

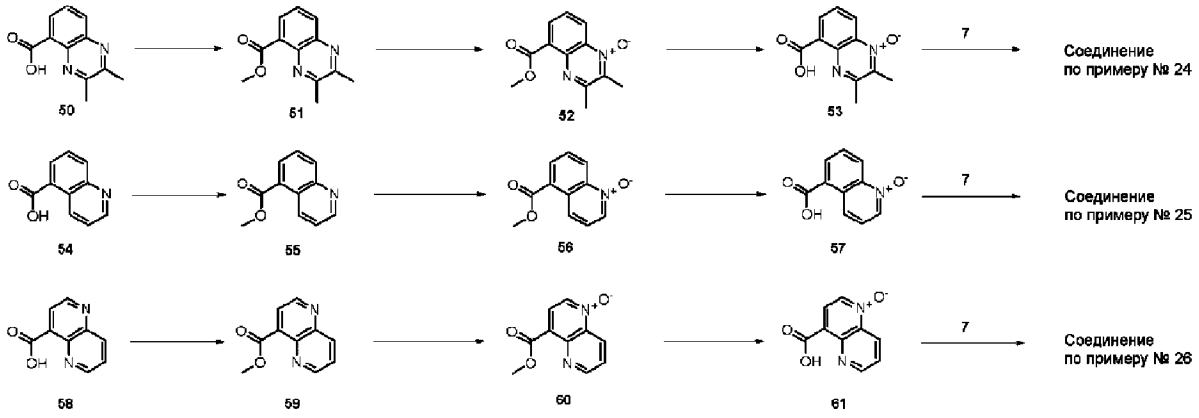


Получали в соответствии с общим способом A с образованием указанного в заголовке соединения, 16 мг (0,031 ммоль), 100% чистота, 35,3% выход белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ИЭР) m/z для C29H25FN6O3524 (расч.) 525 ([M+H]+, найдено).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,34–9,84 (м, 2H), 8,68 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,20 (дд, J=7,4, 1,5 Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,01–7,88 (м, 2H), 7,66 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,63–7,47 (м, 4H), 7,47–7,37 (м, 1H), 7,37–7,26 (м, 1H), 4,81 –4,66 (м, 1H), 4,10 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,39–3,37 (м, 1H), 2,92–2,77 (м, 1H), 2,70–2,58 (м, 1H), 2,46–2,26 (м, 2H), 1,31 (т, J=7,0 Гц, 3H),

Пример 24. Получение 5-(транс-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутил)карбамоил)-2,3-диметилхиноксалин-1-оксида



*Стадия 1: получение метил-2,3-диметилхиноксалин-5-карбоксилата (**51**):*

Получали в соответствии со способом C. 118 мг (0,546 ммоль), выход 55%, чистота 50%. Полученный неочищенный продукт использовали как таковой на следующей стадии.

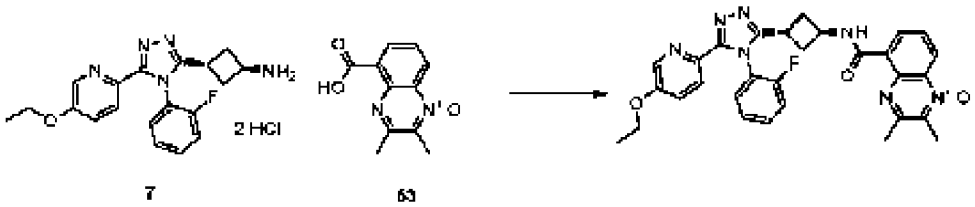
*Стадия 2: получение 5-(метоксикарбонил)-2,3-диметилхиноксалин-1-оксида (**52**):*

Получали согласно способу D, 8 мг (0,034 ммоль), выход 6%, чистота 99%.

*Стадия 3: получение 5-карбокси-2,3-диметилхиноксалин-1-оксида (**53**):*

Получали в соответствии с общим способом B-1. 7,5 мг (0,034 ммоль), выход 100%, чистота 99%.

Стадия 4: получение 5-(транс-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутил)карбамоил)-2,3-диметилхиноксалин-1-оксида:



7 53

Получали в соответствии с общим способом A с образованием указанного в заголовке соединения, 4 мг (0,007 ммоль), чистота 98,26%, 22,0% выход белого твердого вещества. Идентификация продукта определяется методом ЯМР.

ЖХ-МС (ИЭР) m/z для C30H28FN7O3553 (расч.) 554 ([M+H]+, найдено).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,54 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,57 (дд, J=8,6, 1,6 Гц, 1H), 8,42 (дд, J=7,4, 1,5 Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,93 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,83 (т, 1H), 7,56 (т, J=8,0 Гц, 2H), 7,50 (дд, J=8,8, 2,9 Гц, 1H), 7,43 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,33 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,79–4,67 (м, 1H), 4,10 (к, J=6,9 Гц, 2H), 2,93–2,79 (м, 1H), 2,72 (с, 4H), 2,61–2,55 (м, 3H), 2,44–2,27 (м, 2H), 1,31 (т, J=7,0 Гц, 3H),

Пример 25. Получение 5-(транс-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутил)карбамоил)хинолин 1-оксид

*Стадия 1: получение метилхинолин-5-карбоксилата (**55**):*

Получали в соответствии со способом C. 29 мг (0,155 ммоль), выход 67%, чистота 88%.

Полученный неочищенный продукт использовали как таковой на следующей стадии.

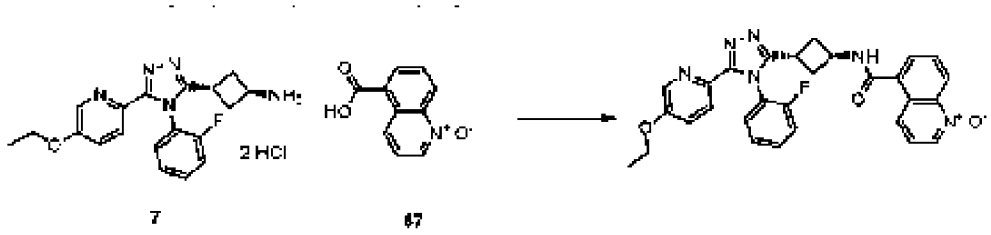
*Стадия 2: получение 5-(метоксикарбонил)хинолина 1-оксида (**56**):*

Получали согласно процедуре D, 9 мг (0,044 ммоль), выход 29%, чистота 58%.

*Стадия 3: получение 5-карбоксихинолин-1-оксида (**57**):*

Получали в соответствии с общим способом B-1. 8,4 мг (0,044 ммоль), выход 100%, чистота 84%.

Стадия 4: получение 5-(транс-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутил)карбамоил)хинолин 1-оксида:



Получали в соответствии с общим способом A с образованием указанного в заголовке соединения, 9 мг (0,017 ммоль), чистота 97,66%, 43,0% выход белого твердого вещества. Идентификация продукта определяется методом ЯМР.

ЖХ-МС (ИЭР) m/z для C29H25FN6O3524 (расч.) 525 ([M+H]+, найдено).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,09 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,69–8,58 (м, 2H), 8,06 (т, J=9,1 Гц, 2H), 7,93 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,88–7,77 (м, 2H), 7,60–7,47 (м, 4H), 7,42 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,32 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,77–4,60 (м, 1H), 4,10 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,32–3,21 (м, 1H), 2,89–2,75 (м, 1H), 2,71–2,58 (м, 1H), 2,41 –2,22 (м, 2H), 1,31 (т, J=7,0 Гц, 3H),

Пример 26. Получение 4-(транс-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутил)карбамоил)-1,5-нафтиридина 1-оксида

*Стадия 1: получение метил-1,5-нафтиридин-4-карбоксилата (**59**):*

Получали в соответствии со способом C. 181 мг (0,962 ммоль), выход 84%, чистота 87%.

Полученный неочищенный продукт использовали как таковой на следующей стадии.

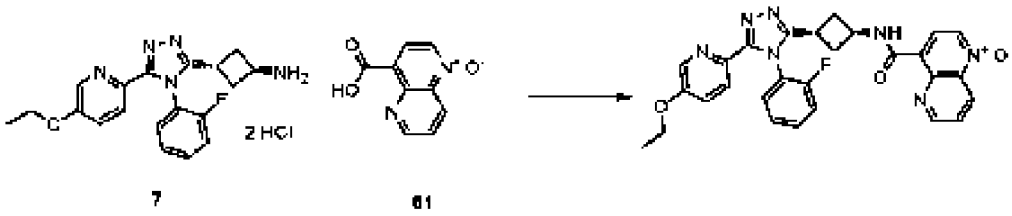
*Стадия 2: получение 4-(метоксикарбонил)-1,5-нафтиридина 1-оксида (**60**):*

Получали согласно способу D. 90 мг (0,441 ммоль), выход 46%, чистота 78%.

*Стадия 3: получение 4-карбокси-1,5-нафтиридина 1-оксида (**61**):*

Получали в соответствии с общим способом B-1,60 мг (0,316 ммоль), выход 72%, чистота 90%.

Стадия 4: получение 4-(транс-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутил)карбамоил)-1,5-нафтиридина 1-оксида:



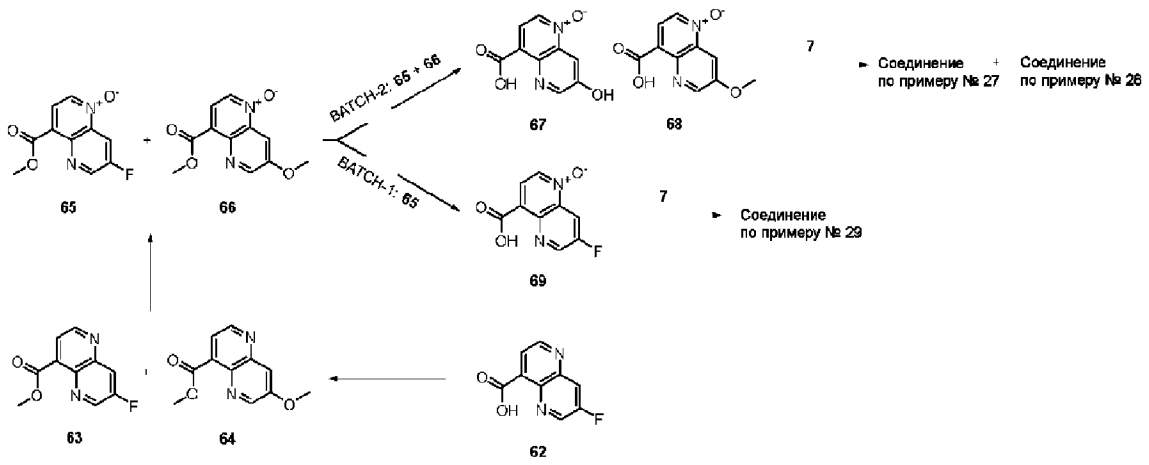
7 61

Получали в соответствии с общим способом A с получением указанного в заголовке соединения, 13 мг (0,025 ммоль), чистота 98,78%, выход почти белого твердого вещества 35,2%. Идентификация продукта определяется методом ЯМР.

ЖХ-МС (ИЭР) m/z для C28H24FN7O3525 (расч.) 526 ([M+H]+, найдено).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 9,17 (дд, J=4,3, 1,5 Гц, 1H), 8,97 (дд, J=8,9, 1,6 Гц, 1H), 8,74 (д, J=6,5 Гц, 1H), 8,24 (д, J=6,5 Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,98–7,89 (м, 2H), 7,60–7,53 (м, 2H), 7,50 (дд, J=8,7, 2,9 Гц, 1H), 7,42 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,33 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,84–4,68 (м, 1H), 4,10 (к, J=6,9 Гц, 2H), 3,40–3,36 (м, 1H), 2,92–2,78 (м, 1H), 2,74–2,61 (м, 1H), 2,47–2,29 (м, 2H), 1,31 (т, J=6,9 Гц, 3H),

Примеры 27 и 28. Получение 4-(транс-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутил)карбамоил)-7-гидрокси-1,5-нафтиридина 1-оксида и 4-(транс-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутил)карбамоил)-7-метокси-1,5-нафтиридина 1-оксида



*Стадия 1: получение метил 7-фтор-1,5-нафтиридин-4-карбоксилата (**63**)и метил 7-метокси-1,5-нафтиридин-4-карбоксилата (**64**):*

Получали в соответствии со способом C. **63** и **64** получали в виде неочищенной смеси 143 мг (0,694 ммоль), выход 67%, чистота 82%.

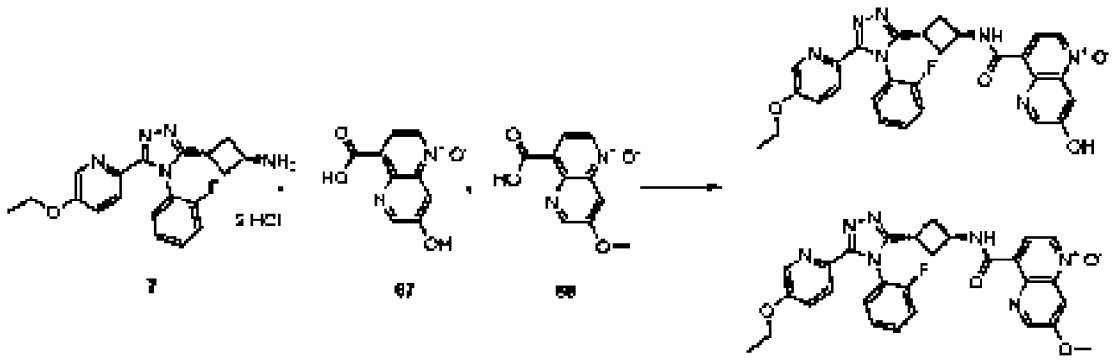
*Стадия 2: получение 7-фтор-4-(метоксикарбонил)-1,5-нафтиридина 1-оксида (**65**)и 7-метокси-4-(метоксикарбонил)-1,5-нафтиридин-1-оксида (**66**):*

Получали в соответствии со способом D. **65** и **66** получали в виде неочищенной смеси (BATCH-2). BATCH-2: 28 мг (0,110 ммоль, чистота учтена при расчете), общий выход 16% на основе 65 и 66, 20% чистота (65) и 71% чистота (66).

*Стадия 3: получение 4-карбокси-7-гидрокси-1,5-нафтиридина 1-оксида (**67**)и 4-карбокси-7-метокси-1,5-нафтиридина 1-оксида (**68**):*

Получали в соответствии с общим способом B-1. **67** и **68** получали в виде неочищенной смеси 18 мг (0,084 ммоль, чистота учтена при расчете), суммарный выход 93% на основе 67 и 68, 37,6% чистота (67) и 62,2% чистота (68).

Стадия 4: получение 4-(транс-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутил)карбамоил)-7-гидрокси-1,5-нафтиридина 1-оксида и 4-(транс-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутил)карбамоил)-7-метокси-1,5-нафтиридина 1-оксида



Получали в соответствии с общим способом А, с получением после очистки, описанной в общем способе А (идентичность полученных продуктов, установленная методом ЯМР):

соединения по примеру №27: 7 мг (0,013 ммоль), чистота 99,61%, 17,2% выход почти белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ИЭР) m/z для C28H24FN7O4541 (расч.) 542 ([M+H]+, найдено).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,49 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,75 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,58 (д, J=6,5 Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,99 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,93 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,91 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,61–7,52 (м, 2H), 7,50 (дд, J=8,8, 2,9 Гц, 1H), 7,42 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,32 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,80–4,64 (м, 1H), 4,10 (к, J=7,0 Гц, 2H), 2,89–2,78 (м, 1H), 2,70–2,59 (м, 1H), 2,46–2,27 (м, 2H), 1,31 (т, J=6,9 Гц, 3H), один сигнал (1H) совпадает с сигналом H_2O.

Соединение по примеру №28: 12 мг (0,022 ммоль), чистота 95,40%, 28,8%, выход почти белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ИЭР) m/z для C29H26FN7O4555 (расч.) 556 ([M+H]+, найдено).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,29 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,94 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,72 (д, J=6,5 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,07–8,01 (м, 2H), 7,93 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,60–7,46 (м, 3H), 7,42 (дд, J=10,0, 8,3 Гц, 1H), 7,32 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,82–4,64 (м, 1H), 4,13–4,06 (м, 2H), 4,05 (с, 3H), 2,91–2,73 (м, 2H), 2,71–2,59 (м, 1H), 2,47–2,27 (м, 2H), 1,31 (т, J=6,9 Гц, 3H),

Пример 29. Получение 4-(транс-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутил)карбамоил)-7-фтор-1,5-нафтиридина 1-оксида

*Стадия 1: получение метил 7-фтор-1,5-нафтиридин-4-карбоксилата (**63**)и метил 7-метокси-1,5-нафтиридин-4-карбоксилата (**64**):*

Получали в соответствии со способом C. **63** и **64** получали в виде неочищенной смеси 143 мг (0,694 ммоль), выход 67%, чистота 82%.

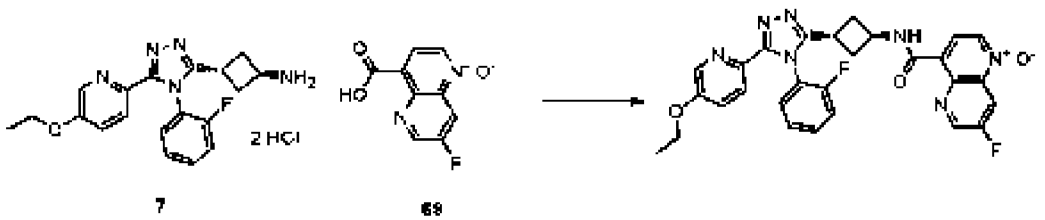
*Стадия 2: получение 7-фтор-4-(метоксикарбонил)-1,5-нафтиридина 1-оксида (**65**):*

Получали в соответствии со способом D. BATCH-1: 30 мг (0,133 ммоль), выход 19%, чистота 98%

*Стадия 3: получение 4-карбокси-7-фтор-1,5-нафтиридина 1-оксида (**69**):*

BBr_3 (3 экв.) по каплям добавляли охлажденный раствор 65 в DCM (0,09 M). После выдерживания в течение выходных при комнатной температуре к реакционной смеси добавляли BBr_3 (3 экв.). После выдерживания в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь медленно добавляли ко льду и экстрагировали DCM (+5% MeCN). Органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали на колонке с обращенной фазой ReproSil-Pur C18, элюируя водой/ацетонитрилом 30–70%, содержащим 0,1% муравьиной кислоты. Фракции продукта упаривали под вакуумом для получения 69 в виде твердого вещества почти белого цвета, 7 мг (0,034 ммоль), выход 37%, чистота 100%.

Стадия 4: получение 4-(транс-3-(5-(5-этоксипиридин-2-ил)-4-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)циклобутил)карбамоил)-7-фтор-1,5-нафтиридина 1-оксида:



4-карбокси-7-фтор-1,5-нафтиридин 1-оксид **69** (1 экв.), DIPEA (2 экв.) и TFFH (1,1 экв.) добавляли к DMF (сухому) (0,14M). Через 1 час к смеси добавляли 7 и DIPEA (2 экв.). Через 2 ч неочищенную реакционную смесь очищали на колонке с

обращенной фазой ReproSil-Pur C18, элюируя водой/ацетонитрилом 30–70%, содержащим 0,1% муравьиной кислоты. Фракции продукта лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, 9 мг (0,017 ммоль), чистота 98,96%, 57,4%. Идентификация продукта определяется методом ЯМР.

ЖХ-МС (ИЭР) m/z для C28H23F2N7O3543 (расч.) 544 ([M+H]+, найдено).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,09 (д, J=7,0 Гц, 1H), 9,25 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,80–8,75 (м, 2H), 8,16 (д, J=6,5 Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,93 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,62–7,52 (м, 2H), 7,50 (дд, J=8,8, 2,9 Гц, 1H), 7,46–7,38 (м, 1H), 7,37–7,26 (м, 1H), 4,81–4,67 (м, 1H), 4,10 (к, J=6,9 Гц, 2H), 3,39–3,35 (м, 1H), 2,91–2,75 (м, 1H), 2,72–2,60 (м, 1H), 2,48–2,29 (м, 2H), 1,31 (т, J=6,9 Гц, 3H),

Пример 30. Свойства ADME

Значения клеточной IC_{50} и биохимической IC_{50} для соединений из примеров с 7 по 29 определяли, как описано в примере 6. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

Соединение по примеру №	**Клеточная IC_{50} HEK 293 (мкМ)**	**Клеточная IC_{50} HEK 293 (нМ)**	**Биохимическая IC_{50} TNKS2 (нМ)**
7	0,070	70	-
8	0,021	21	-
9	0,19	187	-
10	0,041	41	-
11	2,8	2769	-
12	>10	>10 000	-
13	>10	>10 000	-
14	0,0085	8,5	-
15	0,130	130	-
16	2,3	2263	-
17	0,060	60	-
18	>10	>10 000	-
19	0,034	34	-
20	0,027	27	7,2
21	0,072	72	12,5
22	0,015	15	2,1
23	0,0036	3,6	1,3

24	0,0037	3,7	1,8
25	10	9959	978
26	0,0014	1,4	2,6
27	0,022	22	1,7
28	0,0012	1,2	3,5
29	0,0028	2,8	1,8

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (I) или его таутомер, стереоизомер, N-оксид, фармацевтически приемлемая соль или пролекарство:

(I)

где:

пунктирная линия указывает необязательную связь;

X представляет собой:

- 5- или 6-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, необязательно замещенную одним или более (например, 1, 2 или 3) заместителями, независимо выбранными из галогена (т. е. F, Cl, Br, I), с $_{1-6}$ алкила (например, C_{1-3} алкила), C_{1-6} галогеналкила (например, C_{1-3} галогеналкила), C_{1-6}алкокси (например, C_{1-3} алкокси), -CN, -NO_2, -$N(R)_2$ и -SO_2R (где каждый R независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил);

- C_{3-5} циклоалкильную группу, необязательно замещенную одним или более (например, 1 или 2) заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила (предпочтительно C_{1-3} алкила), C_{1-6} галогеналкила (например, C_{1-3} галогеналкила) и C_{1-6} алкокси (например, C_{1-3} алкокси); или

- арильную группу, необязательно замещенную одним или более (например, 1, 2 или 3) заместителями, независимо выбранными из галогена (т. е. F, Cl, Br, I), C_{1-6} алкила (например, C_{1-3} алкила), C_{1-6} галогеналкила (например, C_{1-3} галогеналкила) и C_{1-6} алкокси (например, C_{1-3} алкокси);

Y представляет собой:

- арильную или гетероарильную группу, необязательно замещенную одним или более (например, 1, 2 или 3) заместителями, независимо выбранными из галогена (т. е. F, Cl, Br, I), C_{1-6} алкила (например, C_{1-3} алкила), C_{1-6} галогеналкила (например, C_{1-3} галогеналкила) и C_{1-6} алкокси (например, C_{1-3} алкокси);

- 5- или 6-членную насыщенную гетероциклическую группу, необязательно замещенную одним или более (например, 1, 2 или 3) заместителями, независимо

выбранными из C_{1-6} алкила (предпочтительно C_{1-3} алкила), C_{1-6} галогеналкила (например, C_{1-3} галогеналкила) и C_{1-6} алкокси (например, C_{1-3} алкокси); или

- C_{3-6} циклоалкильную группу, необязательно замещенную одним или более (например, 1 или 2) заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила (предпочтительно C_{1-3} алкила), C_{1-6} галогеналкила (например, C_{1-3} галогеналкила) и C_{1-6} алкокси (например, C_{1-3} алкокси); и

Z представляет собой:

- арильную группу, необязательно замещенную одним или более (например, 1, 2 или 3) заместителями, независимо выбранными из галогена (т. е. F, Cl, Br, I), C_{1-6} алкила (например, C_{1-3} алкила), C_{1-6} галогеналкила (например, C_{1-3} галогеналкила), C_{1-6} алкокси (например, C_{1-3} алкокси), -CN, -NO_2, -OH, -$N(R^1)_2$ (где каждый R^1 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил), -SO_2R (где R2 представляет собой H или C1-6 алкил, например H или C_{1-3} алкил), -$SO_2N(R^3)2$ (где каждый R^3 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил) и -$C(O)N(R^4)_2$ (где каждый R^4 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил, или где обе группы R^4 вместе с промежуточным атомом азота образуют 3–6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо); или

- ненасыщенную, 5–10-членную моно- или бициклическую гетероциклическую группу, необязательно замещенную одним или более (например, 1, 2 или 3) заместителями, независимо выбранными из галогена (т. е. F, Cl, Br, I), C_{1-6} алкила (например, C_{1-3} алкила), C_{1-6} галогеналкила (например, C_{1-3} галогеналкила), C_{1-6} алкокси (например, C_{1-3} алкокси), -CN, -NO_2, -OH, -$N(R^1)_2$ (где каждый R^1 независимо представляет собой H или C1-6алкил, например H или C_{1-3} алкил), -SO_2R^2 (где R^2 представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил), -$SO_2N(R^3)_2$ (где каждый R^3 независимо представляет собой H или C_{1-6}алкил, например H или C_{1-3} алкил) и -$C(O)N(R^4)_2$ (где каждый R^4независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил, или где обе группы R^4 вместе с промежуточным атомом азота образуют 3–6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо).

с оговоркой:

что, когда соединение не является N-оксидом формулы (I), Z должен быть замещен по крайней мере одним заместителем, выбранным из -OH, $-N(R^1)_2$, $-SO_2N(R^3)_2$ и $-C(O)N(R^4)_2$, предпочтительно по крайней мере одним заместителем, выбранным из -OH, $-SO_2N(R^3)_2$ и $-C(O)N(R^4)_2$.

2. Соединение по п. 1, в котором указанное соединение представлено в форме N-оксида.

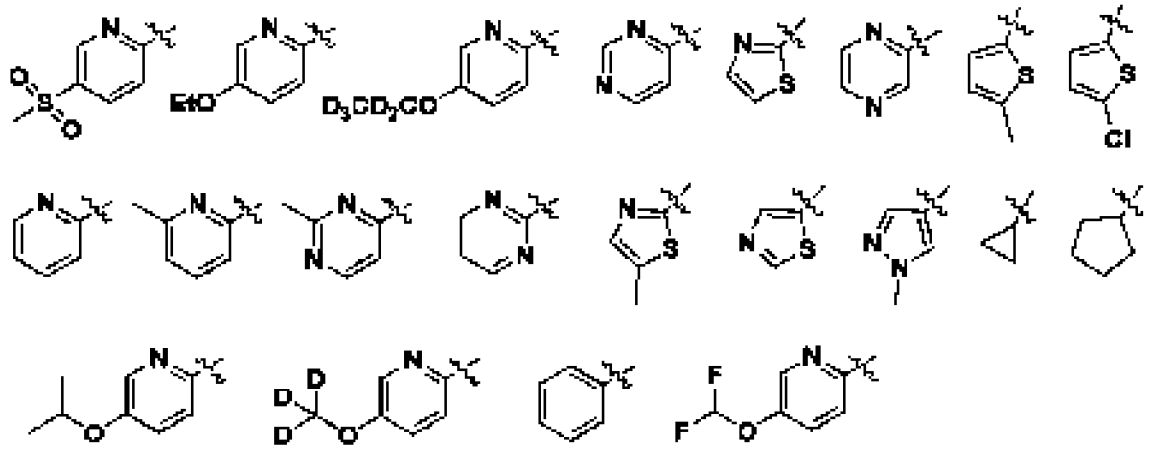
3. Соединение по п. 1, в котором Z замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из -OH, $-N(R^1)_2$, $-SO_2N(R^3)_2$ и $-C(O)N(R^4)_2$ (где значения R^1, P^3и R^4 определены в п. 1), в котором Z предпочтительно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из -OH, $-SO_2N(R^3)_2$ и $-C(O)N(R^4)_2$ (где R^3и R^4 являются такими, как определено в п. 1), и более предпочтительно замещен по меньшей мере одной группой -OH, например одной или двумя группами -OH.

4. Соединение по любому из пп. 1–3, отличающееся тем, что X представляет собой:
- 5- или 6-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, необязательно замещенную одним или более (например, 1, 2 или 3) заместителями, независимо выбранными из галогена (т. е. F, Cl, Br, I), с $_{1-6}$ алкила (например, C_{1-3} алкила), C_{1-6} галогеналкила (например, C_{1-3} галогеналкила), C_{1-6} алкокси (например, C_{1-3} алкокси), -CN, $-NO_2$, $-N(R)_2$ и $-SO_2R$ (где каждый R независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил); или
- C_{3-5} циклоалкильную группу, необязательно замещенную одним или более (например, 1 или 2) заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила (предпочтительно C_{1-3} алкила), C_{1-6} галогеналкила (например, C_{1-3} галогеналкила) и C_{1-6} алкокси (например, C_{1-3} алкокси).

5. Соединение по любому из пп. 1–4, в котором X представляет собой необязательно замещенную, 5- или 6-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, причем указанная ненасыщенная гетероциклическая группа выбрана из любого из следующего: пиридинил (например, 2-пиридинил), пиримидинил (например, 2- или 4- пиримидинил), пирролил (например, 2- или 3-пирролил),

пиразолил (например, 2-пиразинил), тиазолил (например, 2- или 5-тиазолил), пиразолил (например, 4-пиразолил), имидазолил (например, 2-, 4- или 5-имидазолил) и тиофенил (например, 2-тиофенил).

6. Соединение по любому из пп. 1–3, отличающееся тем, что X выбран из любой из следующих групп:

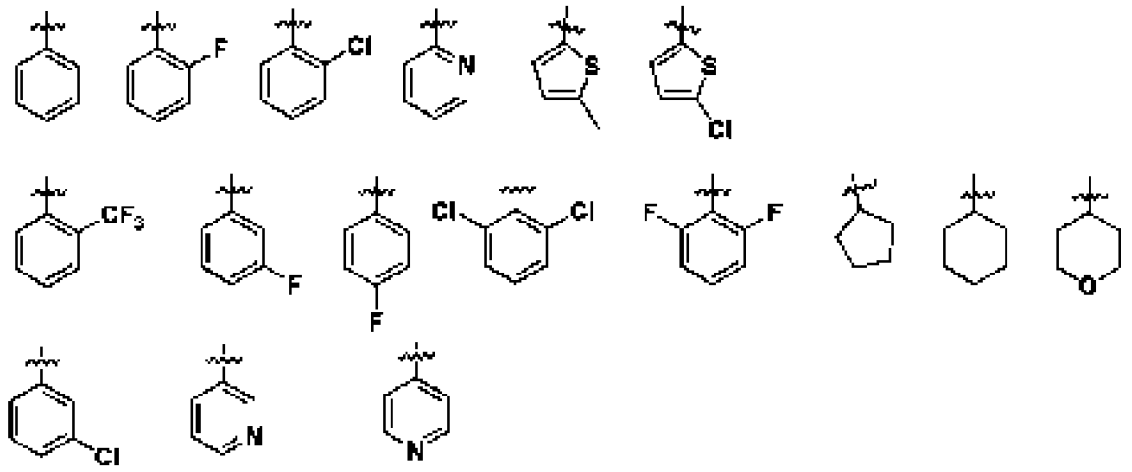


7. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором Y представляет собой необязательно замещенную арильную или гетероарильную группу.

8. Соединение по п. 7, в котором Y представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одним или двумя заместителями (например, одним заместителем), выбранным из группы, состоящей из: C_{1-3} алкила (например, метила или этила), C_{1-3} алкокси (например, метокси или этокси), C_{1-3} галогеналкила (например, -CF $)_3$) и галогена (например, F или Cl).

9. Соединение по п. 7, в котором Y представляет собой необязательно замещенную гетероарильную группу, предпочтительно, где Y представляет собой пиридинил или тиофенил (например, 2- пиридинил или 2-тиофенил), необязательно замещенный одним или двумя заместителями (например, одним заместителем), выбранным из группы, состоящей из: C_{1-3} алкила (например, метила или этила), C_{1-3} алкокси (например, метокси или этокси), C_{1-3} галогеналкила (например, -CF $)_3$) и галогена (например, F или Cl).

10. Соединение по любому из пп. 1–6, отличающееся тем, что Y выбран из любой из следующих групп:



11. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что Z представляет собой необязательно замещенную арильную группу, предпочтительно, где Z представляет собой фенильную или нафтильную группу, необязательно замещенную одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_{1-3} алкила (например, метила или этила), C_{1-3} алкокси (например, метокси или этокси), C_{1-3} галогеналкила (например, -CF)$_3$), галогена (например, F или Cl), -OH, -NH_2, -NH (C_{1-3} алкила) (например, -NHCH)$_3$ или -NH(C_2H_5)), -N(C_{1-3} алкила)$_2$ (например, -N(CH_3)$_2$ или -N(C_2H_5)$_2$), -SO_2NH_2, -SO_2NH(C_{1-3} алкила) (например, -SO_2NH(CH_3) или -SO_2NH(C_2H_5)), -SO_2N(C_{1-3} алкила)$_2$(например, -SO_2N(CH_3)$_2$ или -SO_2N(C_2H_5)$_2$), -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_{1-3} алкила) (например, -C(O)$NHCH_3$ или -C(O)NH(C_2H_5)), -C(O)N(C_{1-3} алкила)$_2$ (например, -C(O)N(CH_3)$_2$ или -C(O)N(C_2H_5)$_2$), или -C(O)N(R^4)$_2$ где обе группы R^4 вместе с промежуточным атомом азота образуют 3–6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо (например, 3 или 4-членное насыщенное гетероциклическое кольцо).

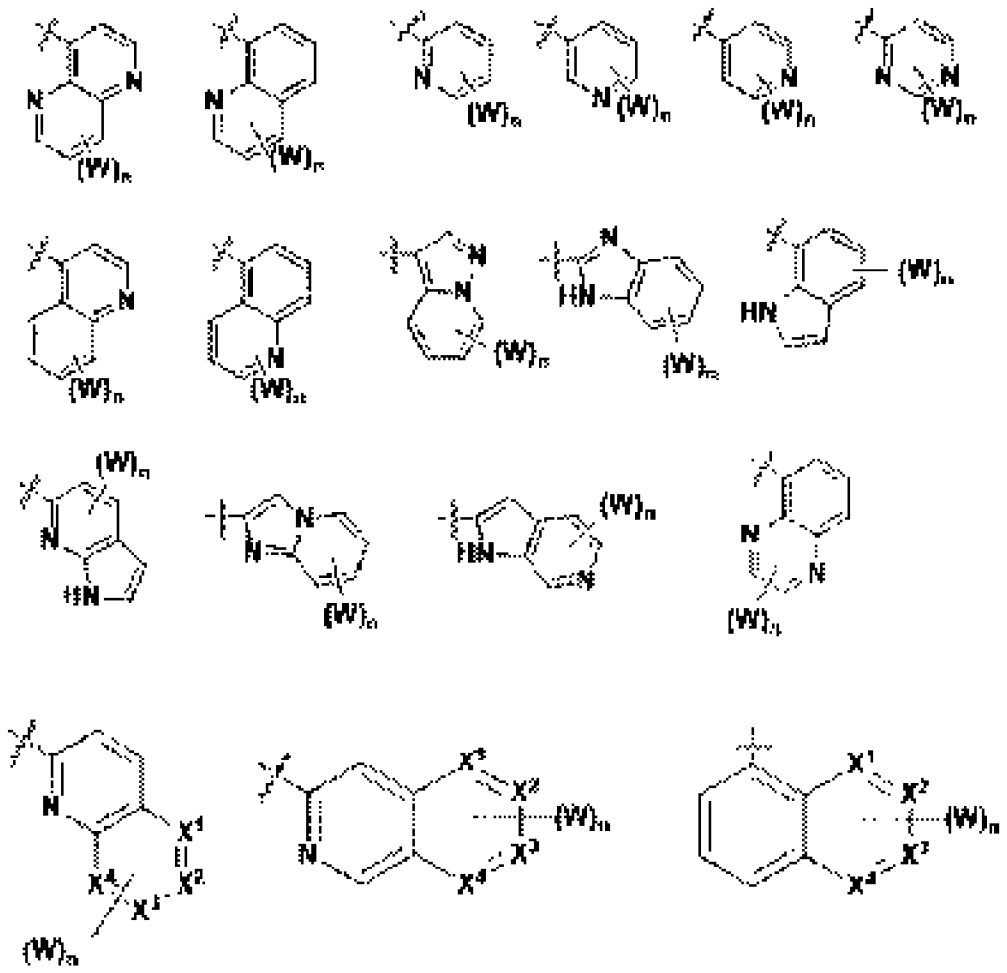
12. Соединение по п. 11, отличающееся тем, что Z представляет собой фенильную или нафтильную группу, необязательно замещенную одним или двумя заместителями, независимо выбранными из -OH, -NH_2, -NH(C_{1-3} алкила) (например, -$NHCH_3$ или -NH(C_2H_5)), -N(C_{1-3} алкила)$_2$ (например, -N(CH_3)$_2$ или -N(C_2H_5)$_2$), -

SO_2NH_2, -$SO_2NH(C_{1-3}$ алкила) (например, -$SO_2NH(CH_3)$ или -$SO_2NH(C_2H_5)$), -$SO_2N(C_{1-3}$ алкила)$_2$ (например, -$SO_2N(CH_3)_2$ или -$SO_2N(C_2H_5)_2$), -$C(O)NH_2$, -$C(O)NH(C_{1-3}$ алкила) (например, -$C(O)NHCH_3$ или -$C(O)NH(C_2H_5)$), -$C(O)N(C_{1-3}$ алкила)$_2$ (например,-$C(O)N(CH_3)_2$ или -$C(O)N(C_2H_5)_2$) и -$C(O)N(R^4)_2$ где обе группы R^4 вместе с промежуточным атомом азота образуют 3–6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо (например, 3 или 4-членное насыщенное гетероциклическое кольцо), предпочтительно, где Z представляет собой фенильную или нафтильную группу, замещенную одной или двумя группами.

13. Соединение по любому из пп. 1–10, отличающееся тем, что Z представляет собой необязательно замещенную, ненасыщенную, 5–10-членную моно- или бициклическую гетероциклическую группу, причем указанная гетероциклическая группа предпочтительно представляет собой 6-членное, 5-5 конденсированное, 5-6 конденсированное или 6-6 конденсированное ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, например один, два или три атома азота, предпочтительно один или два атома азота.

14. Соединение по п. 13, отличающееся тем, что указанная гетероциклическая группа замещена одним или более заместителями, независимо выбранными из C_{1-3} алкила (например, метила или этила), C_{1-3} алкокси (например, метокси или этокси), C_{1-3} галогеналкила (например, -CF)$_3$), галогена (например, F или Cl), -OH, -NH_2, -NH (C_{1-3} алкила) (например, -NHCH)$_3$ или -$NH(C_2H_5)$), -$N(C_{1-3}$ алкила)$_2$ (например, -$N(CH_3)_2$ или -$N(C_2H_5)_2$), -SO_2NH_2, -$SO_2NH(C_{1-3}$ алкила) (например, -$SO_2NH(CH_3)$ или -$SO_2NH(C_2H_5)$), -$SO_2N(C_{1-3}$ алкила)$_2$(например, -$SO_2N(CH_3)_2$ или -$SO_2N(C_2H_5)_2$), -$C(O)NH_2$, -$C(O)NH(C_{1-3}$ алкила) (например, -$C(O)NHCH_3$ или -$C(O)NH(C_2H_5)$), -$C(O)N(C_{1-3}$ алкила)$_2$ (например, -$C(O)N(CH_3)_2$ или -$C(O)N(C_2H_5)_2$), или -$C(O)N(R^4)_2$ где обе группы R^4 вместе с промежуточным атомом азота образуют 3–6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо (например, 3 или 4-членное насыщенное гетероциклическое кольцо).

15. Соединение по любому из пп. 11–14, отличающееся тем, что Z выбран из любой из следующих групп:



где n равно 0, 1 или 2, предпочтительно 0 или 1;

W представляет собой группу заместителя, выбранную из галогена (т. е. F, Cl, Br, I), C_{1-6} алкила (например, C_{1-3} алкила), C_{1-6} галогеналкила (например, C_{1-3} галогеналкила), C_{1-6} алкокси (например, C_{1-3} алкокси), -CN, $-NO_2$, -OH, $-N(R^1)_2$ (где каждый R^1 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил), $-SO_2R^2$ (где R2 представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил), $-SO_2N(R^3)_2$ (где каждый R^3 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил) и $-C(O)N(R^4)_2$ (где каждый R^4независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, например H или C_{1-3} алкил, или где обе группы R^4 вместе с промежуточным атомом азота образуют 3–6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо); и

каждый из X^1, X^2, X^3 и X^4 представляет собой CH; или

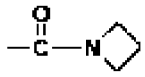
один из X^1, X^2, X^3 и X^4 представляет собой N, а остальные три из X^1, X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; или

два из X^1, X^2, X^3 и X^4 (например, X^1 и X^4) представляют собой N, а остальные два из X^1, x^2, x^3и X^4(например, x^2и X^3) представляют собой CH.

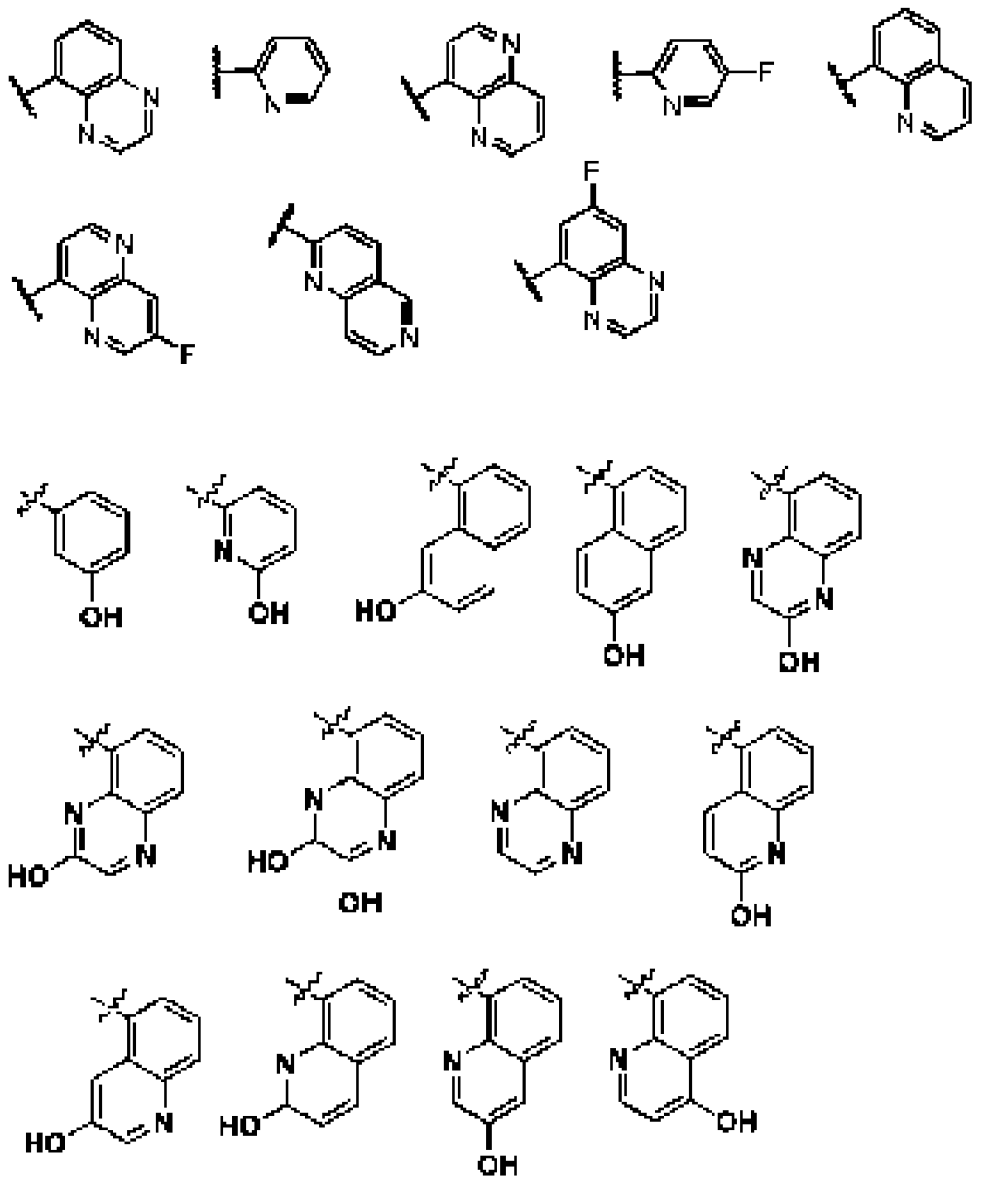
16. Соединение по п. 15, отличающееся тем, что n равно 1 или 2, и каждый W независимо выбран из галогена (например, F или Cl), C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, -CN, -OH, $-NH_2$, -NH (C_{1-3} алкила) (например, -NHCH)$_3$ или $-NH(C_2H_5)$), $-N(C_{1-3}$ алкила $)_2$ (например, $-N(CH_3)_2$ или $-N(C_2H_5)_2$), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-3}$ алкила) (например, $-SO_2NH(CH_3)$ или $-SO_2NH(C_2H_5)$), $-SO_2N(C_{1-3}$ алкила$)_2$ (например, $-SO_2N(CH_3)_2$ или $-SO_2N(C_2H_5)_2$), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-3}$ алкила) (например, $-C(O)NHCH_3$ или $-C(O)NH(C_2H_5)$), $-C(O)N(C_{1-3}$ алкила$)_2$ (например, $-C(O)N(CH_3)_2$ или $-C(O)N(C_2H_5)_2$), или $-C(O)N(R^4)_2$ где обе группы R^4 вместе с промежуточным атомом азота образуют 3-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо (например, 3 или 4-членное насыщенное гетероциклическое кольцо).

17. Соединение по любому из пп. 1–10, отличающееся тем, что Z выбран из необязательно замещенного фенила, нафтила, пиридинила (например, 2-, 3- или 4-пиридинила, предпочтительно 2- или 3- пиридинила), пиримидинила (например, 2- или 4-пиримидинила, предпочтительно 4-пиримидинила), хинолинила (например, 4-, 5- или 8- хинолинила), 1,5-нафтиридинила (например, 4- (1,5-напттиридинила), бензимидазолила (например, 2- бензимидазолила), пиразоло[1,5-a]пиридинила (например, 3-(пиразоло[1,5-a]пиридинила) и хиноксалинила (например, 5-хиразалинила), при этом предпочтительно Z выбран из необязательно замещенного фенила, нафтила, 5-хинолинила, 8-хинолинила, 2-пиридинила и 5-хиноксалинила.

18. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что Z замещен одной или более группами, выбранными из -OH, $-NH_2$, $-SO_2NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$ и



19. Соединение по любому из пп. 1–10, отличающееся тем, что Z выбран из любой из следующих групп:

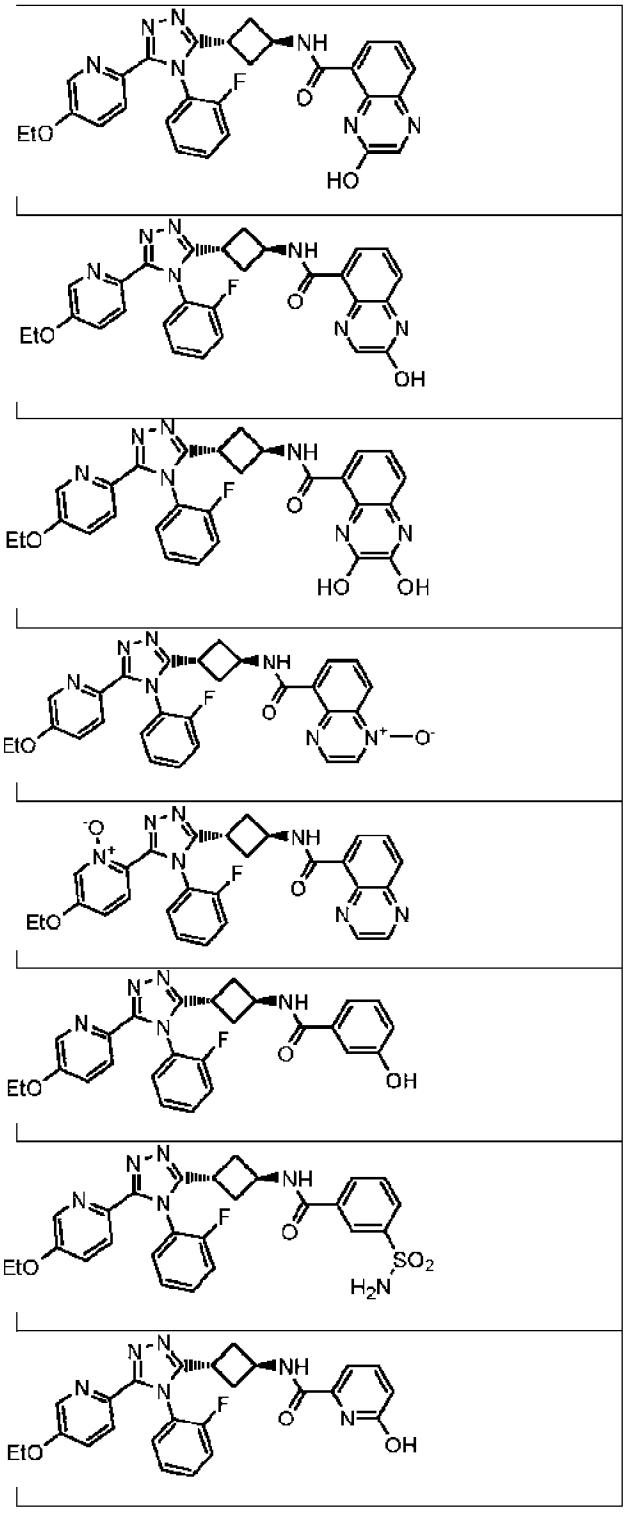


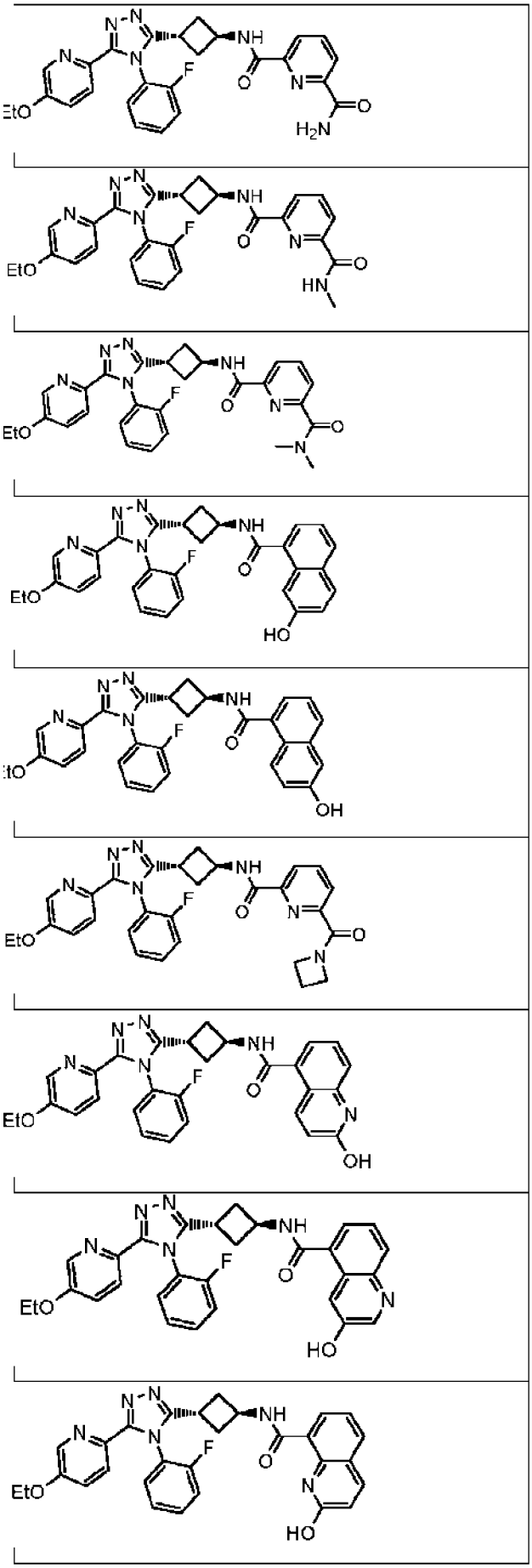
20. Соединение по п. 1, имеющее общую формулу (I'), или его таутомер, стереоизомер, N-оксид, фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,

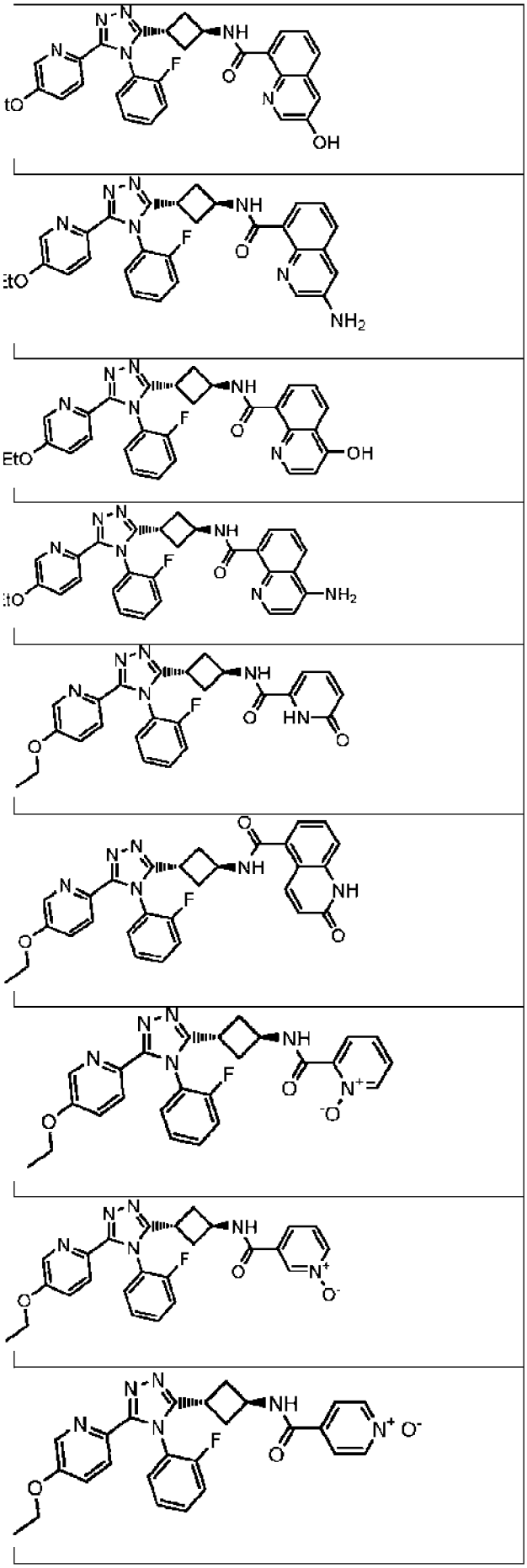
(I')

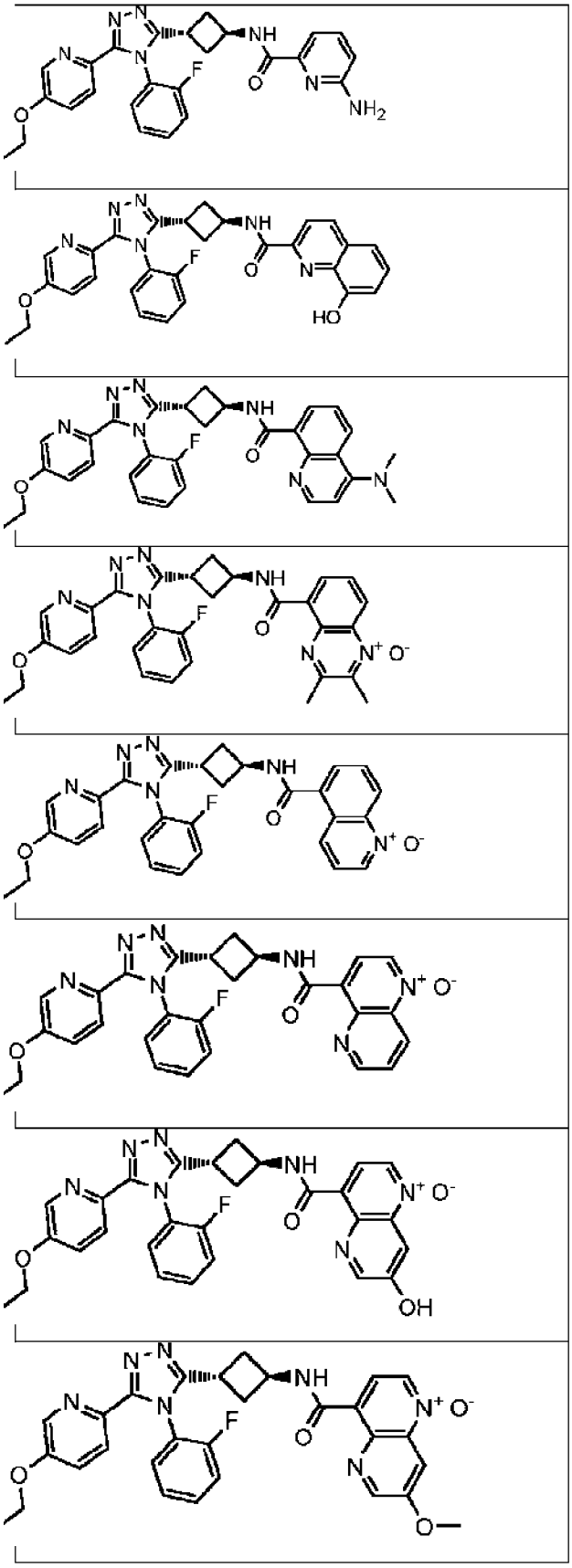
где X, Y и Z имеют значения, определенные в любом из пп. 1–19.

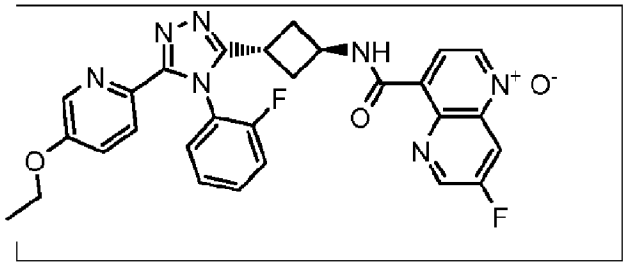
21. Соединение по п. 1, выбранное из любого из следующих соединений или таутомера, стереоизомеров, N-оксида, фармацевтически приемлемой соли или пролекарства:





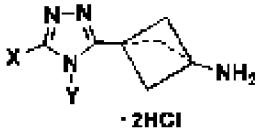






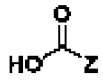
22. Способ получения соединения формулы (I) или формулы (I') по любому из пп. 1–21, включающий:

(a) взаимодействие соединения общей формулы (II):



(II)

с соединением общей формулы (III):



(III)

где значения X, Y и Z определены любом из пп. 1–21;

(b) при необходимости, разделение соединения, полученного таким образом, на его стереоизомеры; и/или

(c) при необходимости, превращение соединения, полученного таким образом, в его соль, особенно в его фармацевтически приемлемую соль; и/или

(d) при необходимости, превращение полученного таким образом соединения в его N-оксид.

23. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–21 или его таутомер, стереоизомер, N-оксид, фармацевтически приемлемую соль или пролекарство вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами или разбавителями.

24. Соединение по любому из пп. 1–21 или его таутомер, стереоизомер, N-оксид, фармацевтически приемлемая соль или пролекарство для применения в терапии.

25. Соединение по любому из пп. 1–21 или его таутомер, стереоизомер, N-оксид, фармацевтически приемлемая соль или пролекарство для применения в лечении или профилактике заболевания или расстройства, реагирующего на ингибирование танкиразы 1 и/или 2, например, расстройства, которое опосредовано танкиразой 1 и/или 2, более предпочтительно для применения в лечении или профилактике опухоли, возникающей из желудочно-кишечного тракта (например, ткани желудка или колоректальной ткани), матки, поджелудочной железы, кости, мягкой ткани, кожи, печени, щитовидной железы, предстательной железы, яичника, яичка, легкого, лимфатического узла, мочевого пузыря, шейки матки, эндокринных органов, щитовидной железы, головы и шеи, ЦНС, головного мозга, молочной железы или почки; при лечении меланомы и трижды негативного рака молочной железы; при лечении нерегенеративного заживления ран или при лечении или профилактике вирусной инфекции (например, инфекции гриппа или вируса простого герпеса), фиброза (например, фиброза легких, кожи, почек или печени, либо фиброза миокарда), остеоартрита или нарушения обмена веществ (например, нарушения системного метаболизма глюкозы или диабета 2 типа).