

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391863** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.09.29

(51) Int. Cl. *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.01.28

(54) **ХИНОЛИНЫ И АЗАХИНОЛИНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ CD38**

(31) **63/143,245**

(72) Изобретатель:

(32) **2021.01.29**

Даунинг Дженнифер, Кунтц Кевин

(33) **US**

Уэйн, Шенкел Лори Б., Васбиндер

(86) **PCT/US2022/014221**

Мелисса Мари (US)

(87) **WO 2022/165114 2022.08.04**

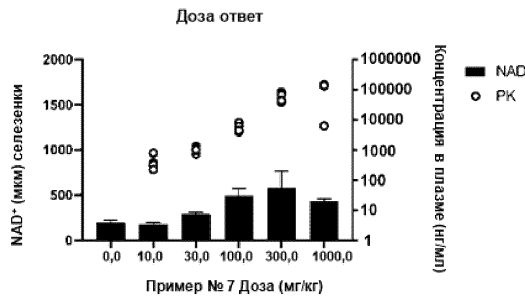
(74) Представитель:

(71) Заявитель:

Медведев В.Н. (RU)

**БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются ингибиторами CD38 и применимы при лечении рака.



202391863

A1

A1

202391863

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578765EA/022

ХИНОЛИНЫ И АЗАХИНОЛИНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ CD38

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются ингибиторами CD38 и применимы при лечении рака.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

CD38 (кластер дифференциации 38) является членом семейства ADP-рибозилциклаза, которые широко экспрессируются на поверхности многих типов клеток и отвечают за деградацию никотинамидадениндинуклеотида (NAD^+). CD38 впервые был охарактеризован как поверхностный антиген на иммунных клетках как маркер активации, расположенный на плазматической мембране и на мембранах внутриклеточных органелл (Quarona, V., et al. *Cytometry B Clin Cytom* 84(4): 207-217 (2013)). CD38 человека содержит 300 аминокислотных остатков, включающих короткий N-концевой фрагмент, однопроходную трансмембранную спираль и C-концевой каталитический домен. CD38 обычно классифицируется как мембранный белок типа II; однако также сообщалось, что он существует в ориентации типа III (Zhao YZ et al. *Biochim Biophys Acta* 1853(9): 2095-2103 (2012)). CD38 превращает NAD^+ в ADP-рибозу (ADPR) или циклическую ADPR (сADPR) и никотинамид (Chini EN et al. *Trends Pharmacol Sci* 39(4): 424-436 (2018)). Хотя NAD^+ признан основным субстратом для CD38, также известно, что он имеет другие субстраты, такие как никотинамидадениндинуклеотидфосфат ($NADP^+$) и никотинамидмононуклеотид (NMN^+). При некоторых условиях CD38 также может катализировать реакции основного обмена с теми же субстратами (Preugschat, F et al. *Arch Biochem Biophys*, 479: 114-20 (2008)). Этот CD38-зависимый метаболизм NAD^+ регулирует уровни внеклеточных и внутриклеточных метаболитов, внутриклеточного Ca^{2+} и пути передачи сигнала (Horenstein, AL, et al. *Oncoimmunology* 2(9): e26246 (2013)); Chini EN et al. 2018). CD38 также функционирует как рецептор, а рецепторно-лигандная активность CD38 регулирует развитие, активацию и дифференцировку множества типов иммунных клеток (Quarona B et al. 2013), а CD31/PECAM-1, как сообщается, является лигандом для CD38 (Deaglio S, *J Immunol*, 160: 395-402 (1998)).

CD38 выполняет различные физиологические функции, и характеристика мышей с нокаутом CD38 (КО) прояснила различные роли, которые играет этот белок. Мыши CD38 КО характеризуются значительным снижением уровня эндогенного сADPR во всех проанализированных тканях/органах, кроме головного мозга (Partida-Sanchez S et al. *Nat Med*, 7: 1209-16 (2001); Ceni C et al. *J Biol Chem* 278(42): 40670-40678 (2003)). В островках поджелудочной железы потеря CD38 ухудшает индуцированную глюкозой продукцию сADPR, внутриклеточного Ca^{2+} и секрецию инсулина (Kato J et al. *J Biol Chem*, 274: 1869-72 (1999)). CD38 КО также нарушает индуцированное ацетилхолином накопление сADPR в ацинарных клетках, что приводит к заметному изменению паттернов передачи сигналов Ca^{2+} (Fukushi Y et al. *J Biol Chem*, 276: 649-55 (2001)). Аналогичным образом, было

показано, что в нейтрофилах продукция cADPR регулирует как внутриклеточное высвобождение Ca^{2+} , так и внеклеточный приток Ca^{2+} во время хемотаксиса и необходима для бактериального клиренса *in vivo* (Partida-Sanchez S et al. *Nat Med*, 7: 1209-16 (2001)). У мышей CD38 KO также обнаруживаются другие дефекты, в том числе нарушение образования и функции остеокластов (Sun L et al. *FASEB J*, 17: 369-75 (2003)), изменение восприимчивости дыхательных путей (Deshpande DA et al. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 32: 149-56 (2005)), нарушение переноса дендритных клеток и снижение гуморального иммунного ответа (Partida-Sanchez S et al. *Immunity*, 20: 279-91 (2004)), inhibition of α -adrenoceptor-stimulated contraction in the aorta (Mitsui-Saito M et al. *J Vet Med Sci*, 65: 1325-30 (2003)), и гипертрофия сердца (Takahashi J et al. *Biochem Biophys Res Commun*, 312: 434-40 (2003)). Эти результаты ясно демонстрируют разнообразные биологические роли, которые играет CD38.

Экспрессия CD38 также была связана с иммуносупрессивными функциями регуляторных Т-клеток (Treg), ассоциированных с опухолью макрофагов (TAM) и супрессивных клеток миелоидного происхождения (MDSC) (Feng X et al. *Clin Cancer Res* 23(15): 4290-4300 (2017); Krejciк J et al. *Blood* 128(3): 384-394 (2016); Chevrier S et al. *Cell* 169(4): 736-749 e718 (2017); Levy A *Neuro Oncol* 14(8): 1037-1049 (2012)). Клетки CD38 KO Treg чрезвычайно чувствительны к NAD^+ -индуцированной гибели клеток из-за их неспособности потреблять NAD^+ (Chen J et al. *J Immunol* 176(8): 4590-4599 (2006); Hubert, SB et al. *J Exp Med*, 207: 2561-8 (2010)). И наоборот, Treg с высокой экспрессией CD38 являются более подавляющими, чем другие подмножества с более низкой экспрессией CD38 или без нее (Krejciк et al. 2016; Patton DT et al. *PLoS One* 6(3): e17359 (2011)). Точно так же MDSC CD38^{high} обладают большей способностью подавлять активированные Т-клетки. Активность таких MDSC CD38^{high} способствовала росту опухоли пищевода у мышей, эффект, который можно ингибировать блокадой CD38 (Karakasheva TA et al. *Cancer Res* 75(19): 4074-4085 (2015)). Экспансия функциональных CD38⁺ MDSC также описана при колоректальном раке, особенно у пациентов, ранее проходивших терапию (Karakasheva TA et al. *JCI Insight* 3(6) (2018)). Подходы широкой системной иммунологии выявили связь CD38-экспрессирующих инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL) с неблагоприятным прогнозом при светлоклеточном почечном раке (ccRCC) и ранней аденокарциноме легких (Chevrier S et al. 2017; Lavin Y et al. *Cell* 169(4): 750-765 e717 (2017)). При ccRCC было установлено, что CD38 коэкспрессируется с другими маркерами истощения Т-клеток, тогда как при аденокарциноме легких CD38^{high} Treg-клетки были обогащены в микроокружении опухоли (TME) (Chevrier S et al. 2017; Lavin Y et al. 2017). Высокая коэкспрессия CD38 и CD101 на TIL в опухолевой ткани коррелировала с плохой выживаемостью пациентов с раком поджелудочной железы (Zhang M et al. *Immunol Invest*, 48: 466-79 (2019)). Исследование истощенных популяций Т-клеток у людей с хронической инфекцией и различными видами рака определило CD38 как маркер истощения Т-клеток, и присутствие таких истощенных Т-клеток было связано с более тяжелым заболеванием, вызванным ВИЧ-инфекцией, и дисфункцией TIL при раке легких (Bensch V et al.

Immunity 48(5): 1029-1045 e1025 (2018)). CD38 также определяет метаболическую приспособленность Т-клеток, а ингибирование экспрессии CD38 на Т-клетках активирует NAD^+ и активирует Т-клетки, способствуя глутаминолизу, усиливая окислительное фосфорилирование и изменяя митохондриальную динамику (Chatterjee S et al. 2018). Это исследование дополнительно продемонстрировало, что ингибирование CD38 предотвращает истощение Т-клеток и тем самым повышает эффективность адаптивной Т-клеточной терапии (Chatterjee S et al. *Cell Metab* 27(1): 85-100 e108 (2018)).

Роль CD38 в онкогенезе и подавлении иммунитета является активной областью исследований, при этом многочисленные исследования связывают CD38 с прогрессированием опухоли. Было показано, что CD38 способствует росту клеток рака шейки матки за счет снижения уровня активных форм кислорода и ингибирования апоптоза (Liao S et al. *Mol Carcinog* 56(10): 2245-2257 (2017)), а потеря CD38 в клетках аденокарциномы легкого человека ингибировала рост клеток, инвазию и рост ксенотрансплантата у бестимусных мышей (Bu X et al. *Carcinogenesis* 39(2): 242-251 (2017)). Мыши CD38 KO более устойчивы к росту опухоли, и было показано, что они эффективно отторгают опухоли меланомы B16-F10 (Baruch BB et al. *Oncotarget*, 9: 31797-811 (2018)). Точно так же воздействие на экспрессию CD38 или его активность в ТМЕ ингибировало прогрессирование глиомы и увеличивало продолжительность жизни мышей с глиомой (Blacher E et al. *Int J Cancer* 136(6): 1422-1433 (2013)). CD38 также был идентифицирован как биомаркер агрессивного локализованного рака предстательной железы (Sahoo D et al. *Oncotarget*, 9: 6550-61 (2018)).

Недавние исследования изучали роль CD38 в каскаде эктоферментов, который генерирует иммунодепрессивный аденозин из NAD^+ . В дополнение к CD38 этот каскад включает эктонуклеотидную пирофосфатазу/фосфодиэстеразу 1 (ENPP1) и 5'-эктонуклеотидазу CD73. CD38 генерирует ADPR, который далее гидролизует ENPP1 с образованием AMP, а последующее превращение AMP в аденозин регулируется CD73 (Ferretti E et al. *Immunol Lett* 205: 25-30 (2019)). Этот неканонический путь образования аденозина, основанный на CD38, происходит независимо от АТФ и обходит CD39 (Horenstein AL et al. 2013), играет важную роль в создании иммуносупрессивного ТМЕ, при котором умирающие клетки обеспечивают NAD^+ , который в конечном итоге превращается в аденозин (Haag F et al. *Purinergic Signal* 3(1-2): 71-81 (2007); Zhu Y et al. *Pharmacol Ther* 200: 27-41 (2019)).

Кроме того, недавнее исследование показало, что раковые клетки приобретают устойчивость к ингибиторам иммунных контрольных точек, которые нацелены на белок запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-1) или его лиганд (PD-L1) посредством активации CD38, который блокирует функцию CD8^+ Т-клеток посредством передачи сигналов аденозинового рецептора (Chen L et al. *Cancer Discov* 8(9): 1156-1175 (2018)). Блокада CD38 впоследствии восстанавливала пролиферацию CD8^+ Т-клеток, секрецию противоопухолевых цитокинов и цитотоксические свойства. Патологический анализ образцов рака легкого выявил положительное иммуногистохимическое окрашивание

опухолевых клеток на CD38 в 15-23% случаев, а биоинформационный анализ наборов данных пациентов с немелкоклеточным раком легкого (NSCLC) и меланомой выявил сильную корреляцию между экспрессией CD38 и воспаленным TME (Chen L et al. 2018).

CD38 является одним из основных ферментов, ответственных за возрастное снижение NAD^+ , которое происходит у млекопитающих (Hogan KA et al. *Front Immunol* 10: 1187 (2019)). Мыши CD38 KO постоянно защищены от этого прогрессирующего дефицита и возрастной метаболической дисфункции (Camacho-Pereira J et al. *Cell Metab*, 23: 1127-39 (2016)). Ингибирование CD38 также обращало вспять возрастное снижение NAD^+ и улучшало некоторые метаболические, структурные и молекулярные особенности старения у хронологически старых и прогероидных мышей (Camacho-Pereira J et al. 2016). Мыши CD38 KO также защищены от вызванного питанием ожирения, стеатоза печени и непереносимости глюкозы из-за повышенного расхода энергии (Barbosa MT et al. *FASEB J* 21(13): 3629-3639 (2007)). Недавние исследования связали возрастное снижение NAD^+ с экспрессией CD38 на M1-подобных макрофагах. Индукция CD38 в M1-подобных макрофагах в результате воспаления, связанного со старением, приводит к возрастному снижению NAD^+ (Chini et al. *Nat. Metab* 11:1284-1304 (2020); Covarrubias et al. *Nat. Metab* 11:1265-1283 (2020)). Это новое понимание регуляции CD38 в M1-подобных макрофагах при старении делает CD38 привлекательной мишенью для предотвращения возрастного снижения NAD^+ , особенно в тканях с высокой популяцией резидентных макрофагов (Wu et al. *Nat. Metab*, 11:1186-1187 (2020)).

В соответствии с ролью оптимальных уровней NAD^+ и его регуляции, восполнение запасов NAD^+ или усиление посредством ингибирования CD38 или добавок предшественников NAD может изменить исход заболевания. Пополнение NAD^+ добавками повышает чувствительность опухолей, устойчивых к терапии против PD-L1, к иммунотерапии, а опухоли, экспрессирующие CD38, устойчивы к иммунотерапии. (Lv et al. *Cell Metab*, 33: P110-127 (2021)). Это еще раз подтверждает целесообразность ингибирования CD38 у резистентных к иммунотерапии пациентов. Кроме того, с использованием генетических и фармакологических подходов было продемонстрировано, что воздействие на CD38-зависимый метаболизм NAD^+ может смягчить полиорганный фиброз. (Shi et al. *iScience*, 24: (2021)). CD38 повышен в биоптатах кожи пациентов с системным склерозом. Повышение уровня NAD^+ путем ингибирования CD38 или добавок предотвращало полиорганный фиброз.

CD38 является маркером клеточной поверхности для множественной миеломы, и эти клетки особенно восприимчивы к истощению CD38, поэтому CD38 предлагает полезную терапевтическую мишень для этого злокачественного новообразования (Chini EN et al. 2018). Клинические испытания показали, что антитела, нацеленные на CD38, особенно эффективны у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой (Frerichs KA et al. *Expert Rev Clin Immunol*, 14: 197-206 (2018); van de Donk NWCJ et al. *Front Immunol*, 9: 2134 (2018)), а антитело к CD38 даратумумаб было одобрено FDA для лечения множественной миеломы. Несколько других терапевтических антител

против CD38 в настоящее время находятся в стадии клинической разработки для лечения множественной миеломы и других видов рака (van de Donk NWCJ 2018).

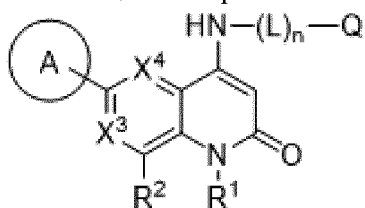
Литература изобилует ссылками, сообщающими о потенциальных терапевтических преимуществах ингибирования аномальной экспрессии или активности CD38. Например, следующие заболевания характеризуются аномальной экспрессией или активностью CD38: немелкоклеточный рак легкого, меланома, леченные терапией контрольных точек и/или резистентные виды рака, а также аденозинзависимые опухоли (Chen L et al. «CD38-mediated immunosuppression as a mechanism of tumor cell escape from PD-1/PD-L1 blockade». *Cancer Discov.* 8, 1156-1175 (2018)); рак легкого (аденокарцинома) (Bu X et al. «CD38 knockout suppresses tumorigenesis in mice and clonogenic growth of human lung cancer cells.» *Carcinogenesis* 39, 242-251 (2018)); рак шейки матки (Liao S et al. «CD38 enhances the proliferation and inhibits the apoptosis of cervical cancer cells by affecting the mitochondria functions.» *Mol. Carcinog.* 56, 2245-2257 (2017)); глиома (Blacher E et al. «Inhibition of glioma progression by a newly discovered CD38 inhibitor.» *Int. J. Cancer* 136, 1422-1433 (2015)); колоректальный рак (Karakasheva TA et al. «CD38⁺ M-MDSC expansion characterizes a subset of advanced colorectal cancer patients.» *JCI Insight* 3, 1-8 (2018)); эзофагеальный рак (Karakasheva TA et al. «CD38-expressing myeloid-derived suppressor cells promote tumor growth in a murine model of esophageal cancer.» *Cancer Res.* 75, 4074-4085 (2015)); светлоклеточный рак почки (Chevrier S et al. «An immune atlas of clear cell renal cell carcinoma.» *Cell* 169, 736-749 (2017)); рак предстательной железы (Sahoo D et al. «Boolean analysis identifies CD38 as a biomarker of aggressive localized prostate cancer.» *Oncotarget* 9, 6550-6561 (2018)); treg-инфильтрированные опухоли (Lavin Y et al. «Innate immune landscape in early lung adenocarcinoma by paired single-cell analyses.» *Cell* 169, 750-757.e15 (2017)); MDSC-инфильтрованные опухоли (Karakasheva TA et al. «CD38⁺ M-MDSC expansion characterizes a subset of advanced colorectal cancer patients.» *JCI Insight* 3, 1-8 (2018)); ВИЧ/СПИД (Bensch B et al. «Epigenomic-guided mass cytometry profiling reveals disease-specific features of exhausted resource epigenomic-guided mass cytometry profiling reveals disease-specific features of exhausted CD8 T cells.» *Cell* 48, 1029-1045 (2018)); приемная Т-клеточная терапия (Chatterjee S et al. «CD38-NAD⁺ axis regulates immunotherapeutic anti-tumor T cell response.» *Cell Metab.* 27, 85-100.e8 (2018)); рак поджелудочной железы (Zhang M et al. «Prognostic values of CD38⁺CD101⁺PD1⁺CD8⁺ T cells in pancreatic cancer.» *Immunol. Invest.* 48, 466-479 (2019)); и множественная миелома (Chini EN et al. «The Pharmacology of CD38/NADase: An Emerging Target in Cancer and Diseases of Aging.» *Trends Pharmacol. Sci.* 39, 424-436 (2018)). Возрастные заболевания (Wu et al. «CD38-expressing macrophages drive age-related NAD(+) decline» *Nat Metab.* 11 (2020)); Полиорганный фиброз, системный склероз, метаболические заболевания (Shi et al. «Targeting CD38-dependent NAD⁺ metabolism to mitigate multiple organ fibrosis» *iScience*, 24: (2021)); systemic lupus erythematosus (Peclat et al. «The NADase enzyme CD38: an emerging pharmacological target for systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis» *Curr Opin Rheumatol.* (2020); Астма, аллергические заболевания

дыхательных путей (Deshpande et al. «CD38 in the pathogenesis of allergic airway disease: potential therapeutic targets» *Pharmacol Ther.*, (2016)); Рассеянный склероз, нейродегенерация, неврологические заболевания (Langley et.al «CD38 dependent NAD⁺ depletion contributes to oligodendrocyte loss and inhibition of myelin regeneration» *BioRxiv* (2020)).

Подводя итог, можно сказать, что CD38 представляет собой многофункциональный фермент и сигнальный рецептор, который играет важную роль в прогрессировании рака, создании иммуносупрессивного TME, метаболической приспособленности Т-клеток и модуляции уровней NAD⁺ при старении и других физиологических состояниях. Ингибирование CD38 при различных болезненных состояниях, включая рост опухоли, уже продемонстрировало клинические перспективы, а разработка сильнодействующих и селективных низкомолекулярных ингибиторов создаст терапевтические возможности для других состояний, характеризующихся аномальной экспрессией или активностью CD38. Соединения, композиции и способы, описанные в данном документе, помогут удовлетворить эти и другие потребности.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединению формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемой соли, где составные элементы определены в данном документе.

Настоящее изобретение также направлено на фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение также направлено на способ ингибирования функции CD38 путем контакта CD38 с соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания, связанного с аномальной активностью или экспрессией CD38, путем введения нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение дополнительно направлено на соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль для применения при лечении заболевания, связанного с аномальной активностью или экспрессией CD38.

Настоящее изобретение дополнительно направлено на применение соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного

средства для применения в терапии.

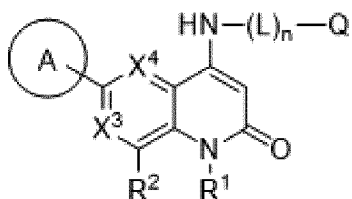
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фиг. 1А представлен график концентрации NAD^+ в селезенке в один момент времени после введения различных количеств соединения примера 7.

На фиг. 1В представлен график концентрации NAD^+ в печени в один момент времени после введения различных количеств соединения примера 7.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к ингибирующему CD38 соединению по формуле I:



I

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

X³ представляет собой CR³ или N;

X⁴ представляет собой CR⁴ или N;

A представляет собой 5-членную гетероарильную группу, имеющую 1, 2 или 3 образующих кольцо гетероатома, выбранные из N, O и S, где 5-членная гетероарильная группа A необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁₋₄ алкила;

L представляет собой C₁₋₄ алкиленовый линкер;

n равно 0 или 1;

Q представляет собой H, C₁₋₁₀ алкил, C₂₋₁₀ алкенил, C₂₋₁₀ алкинил, C₁₋₁₀ галогеналкил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₄ циклоалкил, 5-14-членный гетероарил или 4-14-членный гетероциклоалкил, где каждый из указанных C₁₋₁₀ алкила, C₂₋₁₀ алкенила, C₂₋₁₀ алкинила, C₁₋₁₀ галогеналкила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₄ циклоалкила, 5-14-членного гетероарила и 4-14-членного гетероциклоалкила Q необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из Cy¹, Cy¹-C₁₋₄ алкила, галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^cR^d, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил и C₂₋₆ алкинил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^cR^d;

каждый Cy¹ независимо выбран из C₆₋₁₀ арила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила, каждый необязательно замещен 1, 2, 3

или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, 5-10-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} и S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил;

каждый из R², R³ и R⁴ независимо выбран из H, галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, 5-10-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})R^{b2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} и S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ галогеналкил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₇ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, 5-10-членный гетероарил-C₁₋₄ алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкил R², R³ и R⁴ необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})R^{b2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} и S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

каждый R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2} и R^{d2} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, 5-10-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила и 4-10-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила, где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₇ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, 5-10-членный гетероарил-C₁₋₄ алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкил R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2} и R^{d2} необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3} и S(O)₂NR^{c3}R^{d3};

или R^c и R^d вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3

заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3} и S(O)₂NR^{c3}R^{d3};

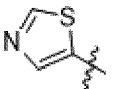
или R^{c1} и R^{d1} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3} и S(O)₂NR^{c3}R^{d3};

или R^{c2} и R^{d2} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3} и S(O)₂NR^{c3}R^{d3};

каждый R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила, где каждый из указанных C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, amino, галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкила и C₁₋₆ галогеналкокси; и

каждый из R^e, R^{e1}, R^{e2} и R^{e3} независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила и CN;

где, если X³ представляет собой CR³ и X⁴ представляет собой CR⁴, то кольцо А не

представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 5-членную гетероарильную группу, имеющую 1, 2 или 3 образующих кольцо атома N, причем 5-членная гетероарильная группа А необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁₋₄ алкила.

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 5-членную гетероарильную группу, имеющую 1, 2 или 3 образующих кольцо гетероатома, выбранных из N, O и S.

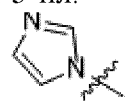
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой имидазолил или тиазолил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁₋₄ алкила. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой имидазолил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁₋₄ алкила. В некоторых вариантах осуществления А

представляет собой тиазолил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁₋₄ алкила.

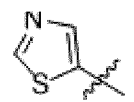
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой имидазолил или тиазолил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой имидазолил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой тиазолил.

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой имидазол-1-ил или тиазол-5-ил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой имидазол-1-ил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой тиазол-5-ил.

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой



В некоторых вариантах осуществления А представляет собой



В некоторых вариантах осуществления X³ представляет собой CR³.

В некоторых вариантах осуществления X³ представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления X⁴ представляет собой CR⁴.

В некоторых вариантах осуществления X⁴ представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R² выбран из H, галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} и S(O)₂NR^{c2}R^{d2}.

В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой H, галоген или C₁₋₄ алкил.

В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R³ выбран из H, галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} и S(O)₂NR^{c2}R^{d2}.

В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой H, галоген или C₁₋₄ алкил.

В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R⁴ выбран из H, галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} и S(O)₂NR^{c2}R^{d2}.

В некоторых вариантах осуществления R⁴ представляет собой H, галоген или C₁₋₄

алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил или 4-14-членный гетероциклоалкил, где каждый указанный C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил и 4-14-членный гетероциклоалкил Q необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из Cy^1 , Cy^1-C_{1-4} алкила, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ и $S(O)_2NR^cR^d$, где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ и $S(O)_2NR^cR^d$.

В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклоалкил, где каждый из указанных фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила Q необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из Cy^1 , Cy^1-C_{1-4} алкила, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ и $S(O)_2NR^cR^d$, где указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, и C_{2-6} алкинил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ и $S(O)_2NR^cR^d$.

В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил или 4-14-членный гетероциклоалкил, где каждый указанный C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил и 4-14-членный гетероциклоалкил Q необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Cy^1 , галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CN, OR^a , NR^cR^d и $S(O)_2R^b$, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен OR^a .

В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой C_{3-14} циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Cy^1 , галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CN, OR^a , NR^cR^d и $S(O)_2R^b$, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен OR^a .

В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой 5-14-членный гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо

выбранными из Cy^1 , галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CN, OR^a , NR^cR^d и $S(O)_2R^b$, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен OR^a .

В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Cy^1 , галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CN, OR^a , NR^cR^d и $S(O)_2R^b$, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен OR^a .

В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Cy^1 , галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CN, OR^a , NR^cR^d и $S(O)_2R^b$, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен OR^a .

В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклоалкил, где каждый указанный фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил Q необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Cy^1 , галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CN, OR^a , NR^cR^d и $S(O)_2R^b$, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен OR^a .

В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой C_{3-6} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, где каждый указанный C_{3-6} циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил Q необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Cy^1 , галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CN, OR^a , NR^cR^d и $S(O)_2R^b$, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен OR^a .

В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, где каждый указанный фенил и 5-6-членный гетероарил Q необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Cy^1 , галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CN, OR^a , NR^cR^d и $S(O)_2R^b$, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен OR^a .

В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой циклогексил, фенил, пиридинил или пиперидинил, каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из Cy^1 , галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CN, OR^a , NR^cR^d и $S(O)_2R^b$, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен OR^a .

В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой циклогексил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из Cy^1 , галогена, C_{1-6} алкила, OR^a и NR^cR^d , где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен OR^a .

В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой фенил, необязательно замещенный C_{1-6} галогеналкилом или CN.

В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой пиридинил, необязательно замещенный OR^a .

В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой пиперидинил, необязательно замещенный $S(O)_2R^b$.

В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой циклогексил,

замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из Su^1 , галогена, C_{1-6} алкила, OR^a и NR^cR^d , где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен OR^a .

В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой фенил, замещенный C_{1-6} галогеналкилом или CN.

В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой пиридинил, замещенный OR^a .

В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой пиперидинил, замещенный $S(O)_2R^b$.

В некоторых вариантах осуществления Q выбран из 4-(2-метоксиэтокси)циклогексила, 4-(оксетан-3-иламино)циклогексила, 4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексила, 4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексила, 4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтокси)циклогексила, 4-((2,2-дифторпропил)амино)циклогексила, 4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)циклогексила, 4-((2,2-дифторпропил)амино)циклогексила, 1-гидроксиэтил)циклогексила, 4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтокси)циклогексила, 4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексила, 4-метоксициклогексил, 4,4-дифторциклогексила, 4-(1-гидроксициклопропил)циклогексила, 4-(трифторметил)фенила, 4-цианофенила, 6-(2-морфолиноэтокси)пиридин-3-ила, 6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ила, 6-(2-(диметиламино)этокси)пиридин-3-ила, 6-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)пиридин-3-ила и 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ила.

В некоторых вариантах осуществления Q выбран из 4-(2-метоксиэтокси)циклогексила, 4-(оксетан-3-иламино)циклогексила, 4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексила, 4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексила, 4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтокси)циклогексила, 4-((2,2-дифторпропил)амино)циклогексила, 4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)циклогексила, 4-((2,2-дифторпропил)амино)циклогексила, 1-гидроксиэтил)циклогексила, 4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтокси)циклогексила, 4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексила, 4-метоксициклогексил, 4,4-дифторциклогексила и 4-(1-гидроксициклопропил)циклогексила.

В некоторых вариантах осуществления Q выбран из 4-(трифторметил)фенила и 4-цианофенила.

В некоторых вариантах осуществления Q выбран из 6-(2-морфолиноэтокси)пиридин-3-ила, 6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ила, 6-(2-(диметиламино)этокси)пиридин-3-ила и 6-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)пиридин-3-ила.

В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил.

В некоторых вариантах осуществления каждый Su^1 независимо выбран из C_{3-7} циклоалкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из OR^{a1} .

В некоторых вариантах осуществления каждый Su^1 представляет собой циклопропил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из OR^{a1} .

В некоторых вариантах осуществления Cy^1 представляет собой 1-гидроксициклопропил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^a независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, где указанный C_{1-6} алкил R^a необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из OR^{a3} , $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ и $NR^{c3}R^{d3}$.

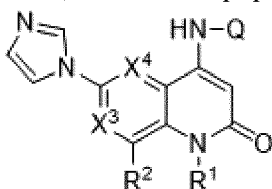
В некоторых вариантах осуществления каждый R^c и R^d независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и 4-10-членного гетероциклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} и R^{d2} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления n равно 0.

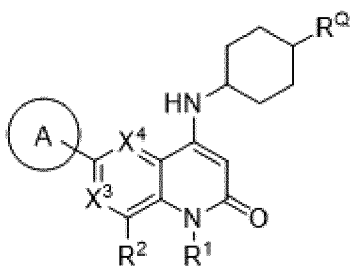
В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предусмотрено соединение, имеющее формулу II:



II,

или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 , R^2 , X^3 , X^4 и Q определены в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено соединение, имеющее формулу III:



III,

или его фармацевтически приемлемая соль, где R^Q выбран из Cy^1 , Cy^1-C_{1-4} алкила, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ и $S(O)_2NR^cR^d$, где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ и $S(O)_2NR^cR^d$.

В некоторых вариантах осуществления R^Q выбран из Cy^1 , галогена, C_{1-6} алкила, OR^a и NR^cR^d , где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен OR^a .

В некоторых вариантах осуществления в настоящему документе предусмотрено соединение формулы (I), где:

X^3 представляет собой CR^3 или N;

X^4 представляет собой CR^4 или N;

A представляет собой 5-членную гетероарильную группу, имеющую 1, 2 или 3 образующих кольцо атома N, причем 5-членная гетероарильная группа A необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} ;

n равно 0;

Q представляет собой фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклоалкил, где каждый указанный фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил Q необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Cy^1 , галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CN, OR^a , NR^cR^d и $S(O)_2R^b$, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен OR^a ;

каждый Cy^1 независимо выбран из C_{3-7} циклоалкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из OR^{a1} ;

R^1 представляет собой C_{1-6} алкил;

каждый из R^2 , R^3 и R^4 представляет собой H;

каждый R^a независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, где указанный C_{1-6} алкил R^a необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из OR^{a3} , $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ и $NR^{c3}R^{d3}$;

каждый R^b независимо выбран из C_{1-6} алкила;

каждый R^c и R^d независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и 4-10-членного гетероциклоалкила;

каждый R^{a1} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила; и

каждый R^{a3} , R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:

6-(1H-имидазол-1-ил)-4-(((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)амино)-1-метилхинолин-2(1H)-она;

6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-4-(((1r,4r)-4-(оксетан-3-иламино)циклогексил)амино)хинолин-2(1H)-она;

6-(1H-имидазол-1-ил)-4-(((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)амино)-1-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-она;

4-(((1r,4r)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)амино)-6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-она;

4-(((1r,4r)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)амино)-6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-1,7-нафтиридин-2(1H)-она;

6-(1H-имидазол-1-ил)-4-(((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)амино)-1-метил-

1,7-нафтиридин-2(1H)-она;

2-(1H-имидазол-1-ил)-8-(((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)амино)-5-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-она;

8-(((1r,4r)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)амино)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-она;

2-(1H-имидазол-1-ил)-5-метил-8-((4-(трифторметил)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-она;

2-(1H-имидазол-1-ил)-5-метил-8-((6-(2-морфолиноэтокси)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-она;

6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-4-(((1r,4r)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)амино)хинолин-2(1H)-она;

4-(((1r,4r)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)амино)-6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метилхинолин-2(1H)-она;

6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-4-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)хинолин-2(1H)-она;

2-(((1r,4r)-4-((6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)амино)циклогексил)окси)-N, N-диметилацетамида;

6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-4-((6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)амино)хинолин-2(1H)-она;

4-(((1r,4r)-4-((2,2-дифторпропил)амино)циклогексил)амино)-6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метилхинолин-2(1H)-она;

4-((6-(2-(диметиламино)этокси)пиридин-3-ил)амино)-6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метилхинолин-2(1H)-она;

6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-4-(((1r,4r)-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)циклогексил)амино)хинолин-2(1H)-она;

8-(((1r,4r)-4-((2,2-дифторпропил)амино)циклогексил)амино)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-она;

8-(1S,4r)-4-((S)-1-гидроксиэтил)циклогексил)амино)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-она;

2-(((1r,4r)-4-((2-(1H-имидазол-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил)амино)циклогексил)окси)-N, N-диметилацетамида;

4-((2-(1H-имидазол-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил)амино)бензонитрила;

2-(1H-имидазол-1-ил)-5-метил-8-(((1r,4r)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-она;

2-(1H-имидазол-1-ил)-8-(((1r,4r)-4-метоксициклогексил)амино)-5-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-она;

2-(1H-имидазол-1-ил)-5-метил-8-((6-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-она;

8-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5-метилпиридо[3,2-

d]пиримидин-6(5H)-она;

8-(((1r,4r)-4-(1-гидроксициклопропил)циклогексил)амино)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-она; и

8-(((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)амино)-5-метил-2-(тиазол-5-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-она,

или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеупомянутых.

Кроме того, следует понимать, что определенные признаки настоящего изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть предоставлены в комбинации в одном варианте осуществления. Напротив, различные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть предоставлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации.

В различных местах настоящего описания заместители соединений по изобретению раскрыты в группах или в диапазонах. В частности предполагается, что изобретение включает в себя каждую отдельную подкомбинацию членов таких групп и диапазонов. Например, термин «C₁₋₆ алкил» конкретно предназначен для отдельного раскрытия метила, этила, C₃ алкила, C₄ алкила, C₅ алкила и C₆ алкила.

В различных местах настоящего описания описаны различные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклоалкильные кольца. Если не указано иное, эти кольца могут быть присоединены к остальной части молекулы с помощью любого члена кольца в соответствии с допустимой валентностью. Например, термин «пиридинил», «пиридил» или «пиридиновое кольцо» может относиться к пиридин-2-ильному, пиридин-3-ильному или пиридин-4-ильному кольцу.

Термин «n-членный», где n представляет собой целое число, обычно описывает количество образующих кольцо атомов во фрагменте, где количество образующих кольцо атомов составляет «n». Например, пиперидинил является примером 6-членного гетероциклоалкильного кольца, пиразолил является примером 5-членного гетероарильного кольца, пиридил является примером 6-членного гетероарильного кольца и 1,2,3,4-тетрагидронафталин является примером 10-членной циклоалкильной группы.

В соединениях по изобретению, в которых переменная появляется более одного раза, каждая переменная может представлять собой разный фрагмент, независимо выбранный из группы, определяющей эту переменную. Например, когда структура описана как имеющая две группы R, которые одновременно присутствуют в одном и том же соединении, две группы R могут представлять разные фрагменты, независимо выбранные из группы, определенной для R.

Используемая в настоящем документе фраза «необязательно замещенный» означает незамещенный или замещенный.

Используемый в настоящем документе термин «замещенный» означает, что атом водорода заменен неводородной группой. Следует понимать, что замещение на указанном атоме ограничено валентностью.

Используемый в настоящем документе термин «C_{i-j}», где *i* и *j* представляют собой целые числа, применяемый в комбинации с химической группой, обозначает диапазон количества атомов углерода в этой химической группе, причем *i-j* определяют этот диапазон. Например, C₁₋₆ алкил относится к алкильной группе, имеющей 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода.

Используемый в настоящем документе термин «алкил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к насыщенной углеводородной группе, которая может быть с прямой цепью или разветвленной цепью. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 7, от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода. Примеры алкильных фрагментов включают в себя, помимо прочего, химические группы, такие как метильная, этильная, *n*-пропильная, изопропильная, *n*-бутильная, изобутильная, *втор*-бутильная, *трет*-бутильная, *n*-пентильная, 2-метил-1-бутильная, 3-пентильная, *n*-гексильная, 1,2,2-триметилпропильная, *n*-гептильная и т. п. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа представляет собой метил, этил или пропил.

Используемый в данном документе термин «алкилен», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к связывающей алкильной группе.

Используемый в данном документе термин «алкенил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к алкильной группе, имеющей одну или несколько углерод-углеродных двойных связей. В некоторых вариантах осуществления алкенильный фрагмент содержит от 2 до 6 или от 2 до 4 атомов углерода. Примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, этенил, *n*-пропенил, изопропенил, *n*-бутенил, *втор*-бутенил и т. п.

Используемый в данном документе термин «алкинил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к алкильной группе, имеющей одну или несколько тройных углерод-углеродных связей. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются ими, этинил, пропин-1-ил, пропин-2-ил и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления алкинильный фрагмент содержит от 2 до 6 или от 2 до 4 атомов углерода.

Используемый в настоящем документе термин «гало» или «галоген», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, включает в себя фтор, хлор, бром и йод. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой F или Cl.

Используемый в настоящем документе термин «галогеналкил», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к алкильной группе, имеющей вплоть до полной валентности заместители атомов галогена, которые могут быть одинаковыми или разными. В некоторых вариантах осуществления атомы галогена представляют собой атомы фтора. В некоторых вариантах осуществления галогеналкильная группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. Иллюстративные галогеналкильные группы включают CF₃, C₂F₅, CHF₂, CCl₃, CHCl₂, C₂Cl₅ и т. п.

Используемый в настоящем документе термин «алкокси», применяемый отдельно

или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -О-алкил. Примеры алкоксигрупп включают в себя метокси, этокси, пропокси (например, н-пропокси и изопропокси), трет-бутокси и т. п. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода.

Используемый в настоящем документе термин «галогеналкокси», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -О- (галогеналкил). В некоторых вариантах осуществления галогеналкоксигруппа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. Примером галогеналкоксигруппы является -OCF₃.

Используемый в настоящем документе термин «амино», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к NH₂.

Используемый в настоящем документе термин «алкиламино», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -NH(алкил). В некоторых вариантах осуществления алкиламиногруппа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкиламиногрупп включают в себя метиламино, этиламино, пропиламино (*например*, н-пропиламино и изопрпиламино) и т. п.

Используемый в настоящем документе термин «диалкиламино», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -N(алкил)₂. Примеры диалкиламиногрупп включают в себя диметиламино, диэтиламино, дипропиламино (*например*, ди(н-пропил)амино и ди(изопропил)амино) и т. п. В некоторых вариантах осуществления каждая алкильная группа независимо имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода.

Используемый в данном документе термин «циклоалкил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к неароматическому циклическому углеводороду, включающему циклизованные алкильные и алкенильные группы. Циклоалкильные группы могут включать в себя моно- или полициклические (например, имеющие 2, 3, или 4 конденсированных, мостиковых или спирокольца) кольцевые системы. В определение циклоалкила также включены фрагменты, которые имеют одно или несколько ароматических колец (например, арильные или гетероарильные кольца), конденсированные (т.е. имеющие общую связь) с циклоалкильным кольцом, например, бензопроизводные циклопентана, циклогексена, циклогексана и т.п. или пиридопроизводные циклопентана или циклогексана. Атомы углерода циклоалкильной группы, образующие кольцо, могут быть необязательно замещены оксо. Циклоалкильные группы также включают циклоалкилиденy. Термин «циклоалкил» также включает мостиковые циклоалкильные группы (например, неароматические циклические углеводородные фрагменты, содержащие по меньшей мере один мостиковый углерод, такой как адмантан-1-ил) и спироциклоалкильные группы (например, неароматические углеводородные фрагменты, содержащие по меньшей мере два кольца, слитые по одному атому углерода, такие как спиро[2.5]октан и т.п.). В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа имеет от 3 до 10 членов кольца или от 3 до 7 членов кольца. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа является моноциклической

или бициклической. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа является моноциклической. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой C_{3-7} моноциклическую циклоалкильную группу. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептатриенил, норборнил, норпинил, норкарнил, тетрагидронафталинил, октагидронафталинил, инданил и т.п. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

Используемый в настоящем документе термин «циклоалкилалкил», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы циклоалкил-алкил-. В некоторых вариантах осуществления алкильная часть имеет от 1 до 4 атомов, от 1 до 3 атомов, от 1 до 2 атомов или 1 атом углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильная часть представляет собой метилен. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная часть имеет от 3 до 10 членов в кольце или от 3 до 7 членов в кольце. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа является моноциклической или бициклической. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная часть является моноциклической. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная часть представляет собой C_{3-7} моноциклическую циклоалкильную группу.

Используемый в настоящем документе термин «гетероциклоалкил», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к неароматическому кольцу или кольцевой системе, которая необязательно может содержать одну или несколько алкениленовых или алкиниленовых групп как часть кольцевой структуры, которая имеет по меньшей мере один член кольца, представляющий собой гетероатом, независимо выбранный из азота, серы, кислорода и фосфора. Гетероциклоалкильные группы могут включать в себя моно- или полициклические (например, имеющие 2, 3 или 4 конденсированных, мостиковых или спирокольца) кольцевые системы. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа представляет собой моноциклическую или бициклическую группу, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. Также в определение гетероциклоалкила включены фрагменты, которые имеют одно или более ароматических колец (например, арильные или гетероарильные кольца), конденсированных (т. е. имеющих общую связь) с неароматическим гетероциклоалкильным кольцом, например, 1,2,3,4-тетрагидрохинолином и т. п. Когда гетероциклоалкильная группа включает конденсированное ароматическое кольцо, гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к основной структуре либо через ароматическое, либо через неароматическое кольцо. Гетероциклоалкильные группы могут также включать в себя гетероциклоалкильные группы в голове мостика (например, гетероциклоалкильный фрагмент, содержащий по меньшей мере один атом в голове мостика, такой как азаадмантан-1-ил и т. п.) и спирогетероциклоалкильные группы (например, гетероциклоалкильный фрагмент, содержащий по меньшей мере два кольца,

конденсированных на одном атоме, например, [1,4-диокса-8-аза-спиро[4.5]декан-N-ил] и т. п.). В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа имеет от 3 до 10 атомов, образующих кольцо, от 4 до 10 атомов, образующих кольцо, или от около 3 до 8 атомов, образующих кольцо. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа имеет от 2 до 20 атомов углерода, от 2 до 15 атомов углерода, от 2 до 10 атомов углерода или от около 2 до 8 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа имеет от 1 до 5 гетероатомов, от 1 до 4 гетероатомов, от 1 до 3 гетероатомов или от 1 до 2 гетероатомов. Атомы углерода или гетероатомы в кольце(-ах) гетероциклоалкильной группы могут быть окислены с образованием карбонильной, N-оксидной или сульфонильной группы (или другой окисленной связи), или атом азота может быть кватернизован. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная часть представляет собой C₂₋₇ моноциклическую гетероциклоалкильную группу. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа представляет собой морфолиновое кольцо, пирролидиновое кольцо, пиперазиновое кольцо, пиперидиновое кольцо, тетрагидропирановое кольцо, тетрагидропиридин, азетидиновое кольцо или тетрагидрофурановое кольцо.

Используемый в настоящем документе термин «гетероциклоалкилалкил», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы гетероциклоалкил-алкил-. В некоторых вариантах осуществления алкильная часть имеет от 1 до 4 атомов, от 1 до 3 атомов, от 1 до 2 атомов или 1 атом углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильная часть представляет собой метилен. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная часть имеет от 3 до 10 членов кольца, от 4 до 10 членов кольца или от 3 до 7 членов кольца. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа является моноциклической или бициклической. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная часть является моноциклической. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная часть представляет собой C₂₋₇ моноциклическую гетероциклоалкильную группу.

Используемый в настоящем документе термин «арил», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к моноциклическому или полициклическому (например, конденсированной кольцевой системе) ароматическому углеводородному фрагменту, такому как, помимо прочего, фенил, 1-нафтил, 2-нафтил и т. п. В некоторых вариантах осуществления арильная группа имеет от 6 до 10 атомов углерода или 6 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления арильная группа представляет собой моноциклическую или бициклическую группу. В некоторых вариантах осуществления арильная группа представляет собой фенил или нафтил.

Используемый в настоящем документе термин «арилалкил», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы арил-алкил-. В некоторых вариантах осуществления алкильная часть имеет от 1 до 4 атомов, от 1 до 3 атомов, от 1 до 2 атомов или 1 атом углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильная часть представляет собой метилен. В некоторых вариантах

осуществления арильная часть представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления арильная группа представляет собой моноциклическую или бициклическую группу. В некоторых вариантах осуществления арилалкильная группа представляет собой бензил.

Используемый в настоящем документе термин «гетероарил», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к моноциклическому или полициклическому (например, конденсированной кольцевой системе) ароматическому углеводородному фрагменту, имеющему один или более членов кольца, представляющих собой гетероатом, независимо выбранный из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа представляет собой моноциклическую или бициклическую группу, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. Примеры гетероарильных групп включают в себя, помимо прочего, пиридил, пиримидинил, пирозинил, пиридазинил, триазинил, фурил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индолил, пиррил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензтиазазол, изоксазол, пиразол, триазол, тетразол, индазол, 1,2,4-тиадиазол, изотиазол, пуридил, карбазол, бензимидазол, индолинил, пирролил, азол, хинолинил, изохинолинил, бензизоксазол, имидазо[1,2-b]тиазол или т. п. Атомы углерода или гетероатомы в кольце(-ах) гетероарильной группы могут быть окислены с образованием карбонильной, N-оксидной или сульфонильной группы (или другой окисленной связи), или атом азота может быть кватернизован, при условии сохранения ароматической природы кольца. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа имеет от 3 до 10 атомов углерода, от 3 до 8 атомов углерода, от 3 до 5 атомов углерода, от 1 до 5 атомов углерода или от 5 до 10 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа содержит от 3 до 14, от 4 до 12, от 4 до 8, от 9 до 10 или от 5 до 6 образующих кольцо атомов. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа имеет от 1 до 4, от 1 до 3 или от 1 до 2 гетероатомов.

Используемый в настоящем документе термин «гетероарилалкил», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы гетероарил-алкил-. В некоторых вариантах осуществления алкильная часть имеет от 1 до 4 атомов, от 1 до 3 атомов, от 1 до 2 атомов или 1 атом углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильная часть представляет собой метилен. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная часть представляет собой моноциклическую или бициклическую группу, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная часть имеет от 5 до 10 атомов углерода.

Описанные в настоящем документе соединения могут быть асимметричными (например, иметь один или более стереоцентров). Все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, предусмотрены, если не указано иное. Соединения по настоящему изобретению, которые содержат асимметрично замещенные атомы углерода,

могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Способы получения оптически активных форм из оптически неактивных исходных материалов известны в данной области техники, например, разделение рацемических смесей или стереоселективный синтез. Геометрические изомеры олефинов, двойные связи C=N и т. п. также могут присутствовать в соединениях, описанных в настоящем документе, и все такие стабильные изомеры рассматриваются в настоящем изобретении. Цис- и транс-геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению могут быть выделены в качестве смеси изомеров или как отдельные изомерные формы.

Соединения по настоящему изобретению также включают в себя таутомерные формы. Таутомерные формы возникают в результате перестановки одинарной связи с соседней двойной связью вместе с сопутствующей миграцией протона. Таутомерные формы включают в себя прототропные таутомеры, которые являются состояниями изомерного протонирования, имеющими ту же эмпирическую формулу и общий заряд. Примеры прототропных таутомеров включают в себя пары кетон-енол, пары амид-имидная кислота, пары лактам-лактим, пары енамин-имин и кольцевые формы, где протон может занимать два или более положений гетероциклической системы, например, 1Н- и 3Н-имидазол, 1Н-, 2Н- и 4Н-1,2,4-триазол, 1Н- и 2Н-изоиндол и 1Н- и 2Н-пиразол. Таутомерные формы могут быть в равновесии или стерически заблокированы в одну форму посредством соответствующего замещения. Таутомерные формы могут также включать метилтропные таутомеры, которые возникают в результате замены одинарной связи соседней двойной связью вместе с сопутствующей миграцией метильной группы. Метилтропные таутомеры могут включать, например, 2-метил-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридин и 1-метил-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридин.

Соединения по настоящему изобретению также включают в себя все изотопы атомов, встречающихся в промежуточных или конечных соединениях. Изотопы включают в себя те атомы, которые имеют одно атомное число, но разные массовые числа. Например, изотопы водорода включают в себя тритий и дейтерий. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению включают в себя по меньшей мере один атом дейтерия.

Термин «соединение» в контексте настоящего документа подразумевает включение всех стереоизомеров, геометрических изомеров, таутомеров и изотопов изображенных структур, если не указано иное.

Все соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут быть обнаружены вместе с другими веществами, такими как вода и растворители (например, в форме гидратов и сольватов), или могут быть выделены.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению или их соли являются по существу выделенными. Под «по существу выделенным» подразумевается, что соединение по меньшей мере частично или в значительной степени отделено от окружающей среды, в которой оно было образовано или выявлено. Частичное разделение может включать, например, композицию, обогащенную соединениями по

настоящему изобретению. Существенное разделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97% или по меньшей мере около 99% по массе соединения по изобретению или его соли. Способы выделения соединений и их солей широко применяются в данной области техники.

Фраза «фармацевтически приемлемый» используется в настоящем документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках здравого медицинского заключения подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

Настоящее изобретение также включает в себя фармацевтически приемлемые соли описанных в настоящем документе соединений. Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным описанных соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем преобразования существующего кислотного или основного фрагмента в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются этим, соли минеральных или органических кислот и основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т. п. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению включают в себя нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены путем реакции свободных кислотных или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в их смеси. Перечни подходящих солей можно найти в публикациях Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 и Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Синтез

Соединения по настоящему изобретению, включая их соли, могут быть получены с использованием известных методов органического синтеза и могут быть синтезированы в соответствии с любым из многочисленных возможных путей синтеза.

Реакции получения соединений по настоящему изобретению могут быть выполнены в подходящих растворителях, которые может легко выбрать специалист в области органического синтеза. Подходящие растворители могут практически не вступать в реакцию с исходными материалами (реагентами), промежуточными соединениями или

продуктами при температурах, при которых проводят реакции, например, температурах, которые могут находиться в диапазоне от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данная реакция может быть проведена в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции квалифицированный специалист может выбрать подходящие растворители для конкретной стадии реакции.

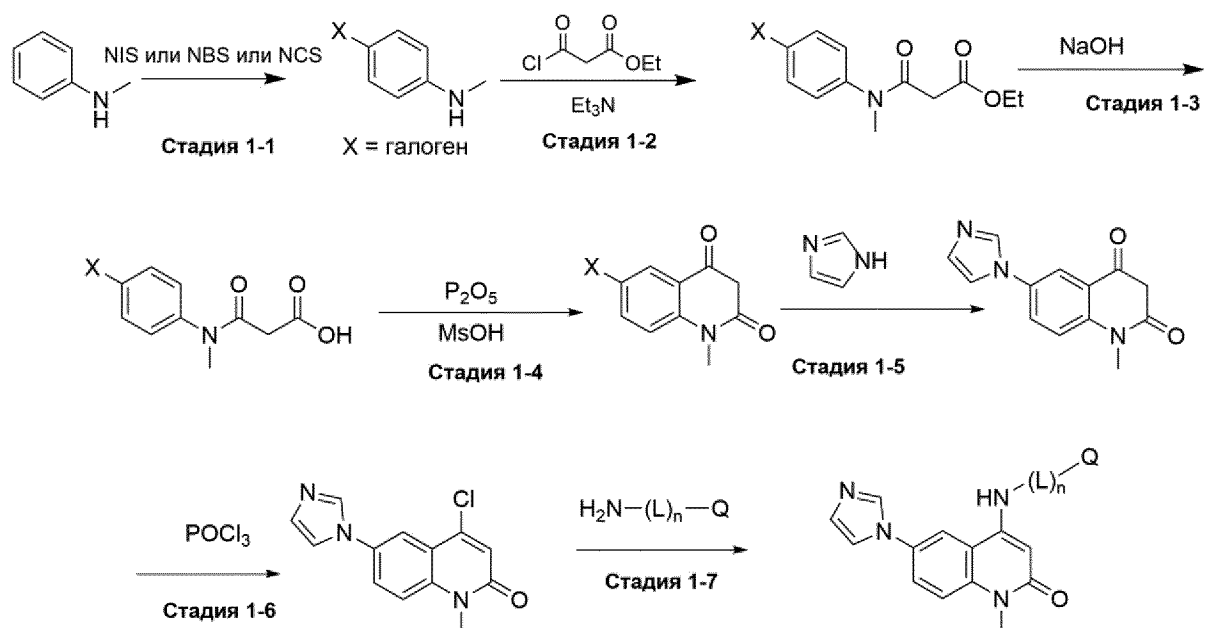
Получение соединений по настоящему изобретению может включать введение защитной группы и снятие защитной группы с различных химических групп. Специалист в данной области техники может легко определить необходимость защиты и снятия защиты, а также выбор подходящих защитных групп. Химия защитных групп может быть найдена, например, в T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

За ходом реакций можно следить с помощью любого подходящего способа, известного в данной области техники. Например, образование продукта можно контролировать с помощью спектроскопических средств, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например, ^1H или ^{13}C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, УФ-видимая) или масс-спектрометрия, или с помощью хроматографии, такой как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография.

Выражения «температура окружающей среды», «комнатная температура» и «кт» в контексте настоящего документа понятны в данной области техники и обычно относятся к температуре, *например*, температуре реакции, которая представляет собой близкую к температуре комнаты, в которой проводят реакцию, например, температуре от около 20°C до около 30°C.

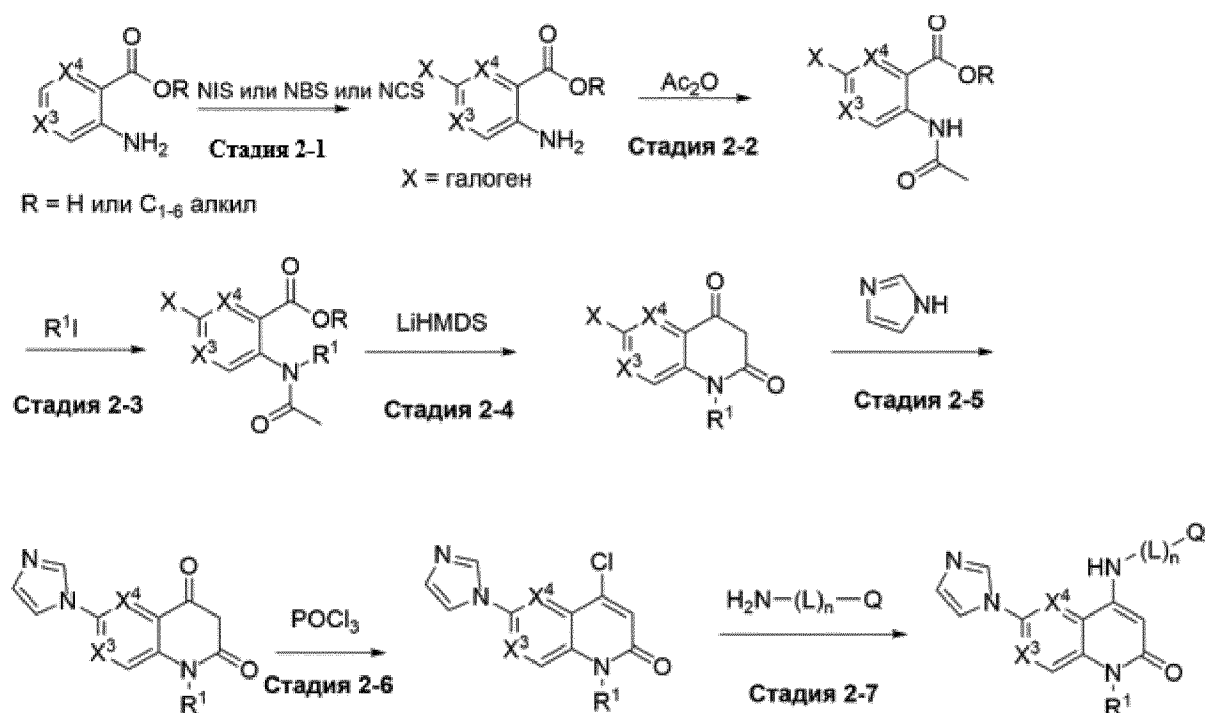
Соединения формулы I могут быть получены в соответствии с многочисленными путями приготовления, известными в литературе. Примеры способов синтеза для получения соединений по настоящему изобретению представлены в схемах ниже. Если не указано иное, все заместители определены в настоящем документе.

Схема 1



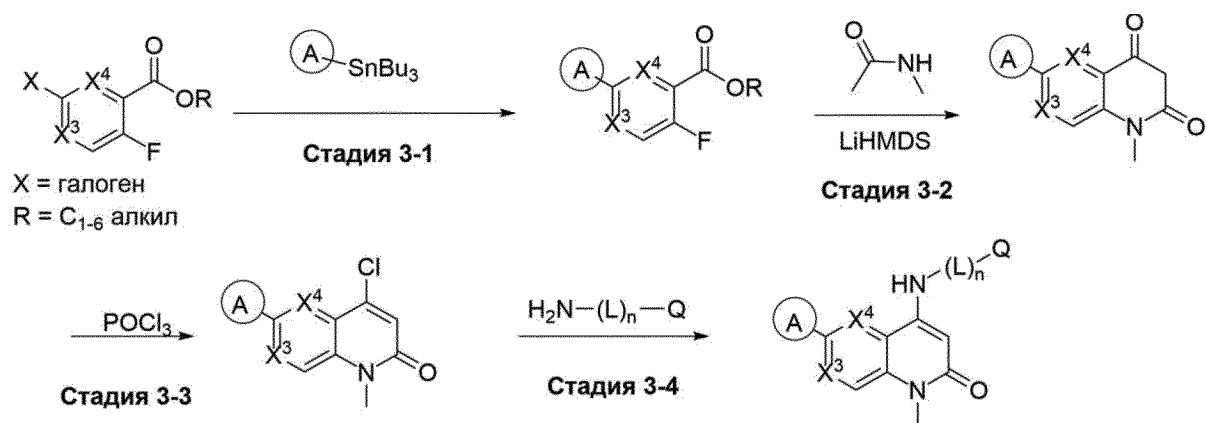
На схеме 1 показан синтез аналогов по общему пути, в котором используется хорошо зарекомендовавшая себя химия. Алкилированные анилины можно обработать реагентом, таким как йодосукцинимид или любым N-галогенсукцинимидом, в полярном растворителе, таком как DMF, при комнатной температуре, чтобы получить парагалогенированный анилин (стадия 1-1). Анилин можно ацилировать моноалкилмалонатом и основанием, таким как триэтиламин, в растворителе, таком как этилацетат (стадия 1-2). Полученные сложные эфиры можно гидролизовать основанием, таким как гидроксид натрия, в присутствии воды с получением карбоновых кислот (стадия 1-3), которые затем можно циклизовать в кислых условиях при повышенной температуре (стадия 1-4) с использованием пентоксида фосфора. Имидазольное кольцо может быть введено обработкой имидазолом в присутствии основания, такого как K₂CO₃, катализатора, такого как CuI, и лиганда, такого как L-пролин, в полярном растворителе, таком как ДМСО, при повышенной температуре (стадия 1-5). Дион можно превратить в хлорхинолинон обработкой реагентом, таким как фосфорилхлорид (стадии 1-6). Полученный арилхлорид можно превратить в желаемые аналоги обработкой аминами NH₂(L)_nQ и катализатором Pd, таким как Pd(OAc)₂, лигандом, таким как BINAP, и основанием, таким как t-BuONa, в неполярном растворителе, таком как толуол, при повышенной температуре (стадии 1-7).

Схема 2



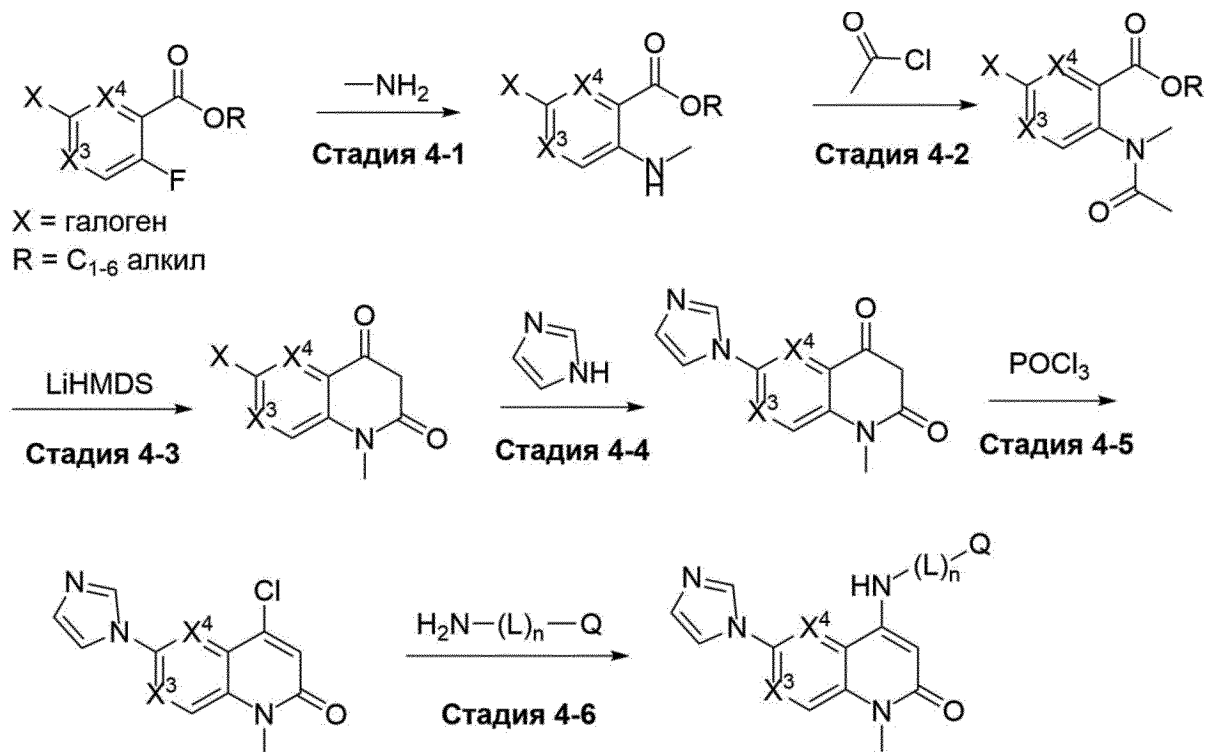
На схеме 2 показан альтернативный путь к желаемым аналогам. Гетероариламиноокислоты можно обработать реагентом, таким как йодосукцинимид или любой N-галогенсукцинимид, в полярном растворителе, таком как уксусная кислота, при комнатной температуре или при повышенных температурах с получением парагалогенированного анилина (стадия 2-1). Анилин можно ацилировать обработкой реагентом, таким как уксусный ангидрид, и основанием, таким как триэтиламин, в растворителе, таком как ТГФ (стадия 2-2). Полученный амид можно алкилировать таким реагентом, как метилйодид, и основанием, таким как карбонат цезия, в полярном растворителе, таком как DMF, при комнатной температуре (стадия 2-3), затем циклизовать кольцо сильным основанием, таким как LiHMDS, в таком растворителе, как ТГФ (стадия 2-4). Имидазольное кольцо может быть введено обработкой имидазолом в присутствии основания, такого как K_2CO_3 , катализатора, такого как CuI , и лиганда, такого как L-пролин, в полярном растворителе, таком как ДМСО, при повышенной температуре (стадия 2-5). Дион можно превратить в хлорхинолинон обработкой реагентом, таким как фосфорилхлорид (стадии 2-6). Полученный арилхлорид можно превратить в желаемые аналоги обработкой аминами $\text{NH}_2(\text{L})_n\text{Q}$ и катализатором Pd, таким как $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, лигандом, таким как BINAP, и основанием, таким как $t\text{-BuONa}$, в неполярном растворителе, таком как толуол, при повышенной температуре (стадии 2-7).

Схема 3



На схеме 3 показан другой путь к желаемым аналогам. Замещенные галоидароматические сложные эфиры могут быть связаны с 5-членным гетероароматическим кольцом несколькими различными способами, известными специалисту в данной области (стадия 3-1). Они включают, например, сочетание ароматического трибутилстаннана в присутствии Pd-катализатора, такого как $Pd(dppf)Cl_2$, в полярном растворителе, таком как DMF, при повышенной температуре. Альтернативно имидазольное кольцо может быть введено обработкой имидазолом в присутствии основания, такого как K_2CO_3 , катализатора, такого как CuI, и лиганда, такого как L-пролин, в полярном растворителе, таком как ДМСО, при повышенной температуре. Бисгетероцикл можно превратить в дион с помощью реакции в 1 реакторе путем обработки арилфторида N-метилацетамидом и сильным основанием, таким как LiHMDS, в растворителе, таком как ТГФ (стадия 3-2). Дион можно превратить в хлорхинолинон обработкой реагентом, таким как фосфорилхлорид (стадии 3-3). Полученный арилхлорид можно превратить в желаемые аналоги обработкой аминами $NH_2(L)_nQ$ и катализатором Pd, таким как $Pd(OAc)_2$, лигандом, таким как BINAP, и основанием, таким как Cs_2CO_3 , в неполярном растворителе, таком как толуол, при повышенной температуре (стадии 3-4).

Схема 4



На схеме 4 показан альтернативный путь к желаемым аналогам. Галофторгетероарилловые сложные эфиры можно обработать реагентом, таким как метиламин, и основанием, таким как DIEA, в растворителе, таком как ACN, при комнатной или повышенной температуре с получением метиламина (стадия 4-1). Анилин можно ацилировать обработкой реагентом, таким как ацилхлорид, и основанием, таким как триэтиламин, в растворителе, таком как ДХМ (стадия 4-2). Циклизацию можно проводить с сильным основанием, таким как LiHMDS, в растворителе, таком как ТГФ (стадия 4-3). Имидазольное кольцо может быть введено обработкой имидазолом в присутствии основания, такого как K_2CO_3 , катализатора, такого как CuI, и лиганда, такого как L-пролин, в полярном растворителе, таком как ДМСО, при повышенной температуре (стадия 4-4). Дион можно превратить в хлорхинолинон обработкой реагентом, таким как фосфорилхлорид (стадии 4-5). Полученный арилхлорид можно превратить в желаемые аналоги обработкой аминами $NH_2(L)_nQ$ и катализатором Pd, таким как $Pd(OAc)_2$, лигандом, таким как BINAP, и основанием, таким как t-BuONa, в неполярном растворителе, таком как толуол, при повышенной температуре (стадии 4-6).

Способы применения

Соединения по изобретению могут ингибировать активность CD38. Например, соединения по настоящему изобретению можно использовать для ингибирования активности или функции CD38 в клетке или у индивидуума или пациента, нуждающегося в ингибировании фермента, путем введения ингибирующего количества соединения по настоящему изобретению в клетку, индивидууму или пациенту. Используемый в данном документе термин «в клетке» включает как внутреннюю часть клеточной мембраны, так и поверхность клеточной мембраны.

Соединения по изобретению в качестве ингибиторов CD38 могут повышать уровни

NAD^+ . Соответственно, настоящее изобретение дополнительно относится к способу повышения уровня NAD^+ в образце или у пациента, включающему контакт с образцом или введение пациенту соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, при этом повышенный уровень NAD^+ соотносится с уровнем NAD^+ до контакта или введения.

Соединения по изобретению полезны при лечении различных заболеваний, связанных с аномальной экспрессией или активностью CD38. Например, соединения по настоящему изобретению применимы при лечении рака. В некоторых вариантах осуществления рак характеризуется аномальной экспрессией или активностью CD38, например повышенной экспрессией или активностью по сравнению с нормальными клетками. В некоторых вариантах осуществления раковые заболевания, которые поддаются лечению в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя рак молочной железы, центральной нервной системы, эндометрия, почки, толстого кишечника, легкого, пищевода, яичника, поджелудочной железы, предстательной железы, желудка, головы и шеи (верхних отделов желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей), мочевыводящих путей, толстой кишки и другие.

Соединения по изобретению полезны при лечении опухолей с истощенными T-клетками (например, см. Hashimoto M, Kamphorst AO, Im SJ, et al. CD8 T Cell Exhaustion in Chronic Infection and Cancer: Opportunities for Interventions. *Annu Rev Med.* 2018; 69: 301-318. doi:10.1146/annurev-med-012017-043208) и опухолей, определяемых как горячие, измененные и холодные иммунные опухоли на основе иммуноскорости (например, см. Galon J, Bruni D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumors with combination immunotherapies. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(3):197-218. doi:10.1038/s41573-018-0007-y).

В некоторых вариантах осуществления раковые заболевания, которые поддаются лечению в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя гемопоэтические злокачественные новообразования, такие как лейкоз и лимфома. Примеры лимфом включают в себя лимфому Ходжкина или неходжкинскую лимфому, множественную миелому, В-клеточную лимфому (например, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL)), хроническую лимфоцитарную лимфому (ХЛЛ), Т-клеточную лимфому, волосатоклеточную лимфому и лимфому Беркитта. Примеры лейкозов включают в себя острый лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ), острый миелогенный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) и хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ).

В некоторых вариантах осуществления рак, поддающийся лечению введением соединений по изобретению, представляет собой рак легкого.

В некоторых вариантах осуществления рак, поддающийся лечению введением соединений по изобретению, представляет собой меланому.

В некоторых вариантах осуществления рак, поддающийся лечению введением соединений по изобретению, представляет собой рак толстой кишки.

Другие виды рака, поддающиеся лечению введением соединений по изобретению, включают раковые заболевания, подверженные терапии контрольными точками,

резистентные раковые заболевания, подверженные лечению контрольными точками, аденозин-зависимые опухоли, опухоли, инфильтрированные Treg, и опухоли, инфильтрированные MDSC.

Другие виды рака, поддающиеся лечению введением соединений по изобретению, включают рак мочевого пузыря, рак кости, глиому, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак эндометрия, рак эпителия, рак пищевода, саркому Юинга, рак поджелудочной железы, рак желчного пузыря, рак желудка, опухоли желудочно-кишечного тракта, глиому, рак головы и шеи (рак верхних отделов пищеварительного тракта), рак кишечника, саркому Капоши, рак почки, рак гортани, рак печени (например, гепатоцеллюлярная карцинома), рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома), меланому, рак предстательной железы, рак прямой кишки, почечную светлоклеточную карциному, рак кожи, рак желудка, рак яичек, рак щитовидной железы и рак матки.

В некоторых вариантах осуществления рак, который поддается лечению путем введения соединений по настоящему изобретению, представляет собой множественную миелому, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), гепатоцеллюлярную карциному, рак мочевого пузыря, рак пищевода, рак головы и шеи (рак верхних отделов желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей), рак почки, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак желудка, рак щитовидной железы, рак матки и рак молочной железы.

Другие виды рака, поддающиеся лечению введением соединений по изобретению, включают раковые заболевания, подверженные терапии контрольными точками, резистентные раковые заболевания, подверженные лечению контрольными точками, аденозин-зависимые опухоли, опухоли, инфильтрированные Treg, и опухоли, инфильтрированные MDSC.

Соединения по изобретению также могут быть использованы для лечения следующих заболеваний или состояний: ВИЧ/СПИД, приемная Т-клеточная терапия, острое повреждение легких, острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), гиперфосфатемия, непереносимость алкоголя, волчанка, ревматоидный артрит, атаксия-телеангиэктазия, нарушения сна, эпилепсия, непереносимость физической нагрузки, артериальная гипертензия, гипоксическая легочная вазоконстрикция, болезнь Гансена, туберкулез, лейшманиоз, гипертрофия сердца, застойная сердечная недостаточность (CHF), мышечная дистрофия, инсульт, реперфузионное поражение органов, идиопатический легочный фиброз, панкреатит, муковисцидоз, астма, хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), синдром раздраженного кишечника (IBS), колит, подагра, ожирение, саркопеническое ожирение, метаболический синдром, терминальная стадия почечной недостаточности, дислипидемия, потеря слуха, заболевания печени, стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (NASH/NAFLD), астма, аллергические заболевания дыхательных путей, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, нейродегенерация, неврологические заболевания, системный склероз, полиорганный фиброз, возрастные

заболевания, нейрокогнитивные расстройства, нейропатия зрительного нерва, постменопаузальный остеопороз, биполярное расстройство, шизофрения, болезнь Хантингтона, диабет, болезнь Хартнупа, гиперпигментация кожи, диабетическая невропатия, радиационное облучение, УФ-повреждение кожи, псориаз, заболевания пародонта, хронический лимфолейкоз, боковой амиелотрофический склероз, болезнь Паркинсона, наследственный амавроз, инсулинорезистентность Лебера и диабет I типа.

Ингибиторы CD38 по настоящему изобретению также могут иметь терапевтическое применение для лечения связанных с CD38 нарушений в таких группах заболеваний, как кардиология, вирусология, нейродегенерация, воспаление и боль, в частности, когда заболевания характеризуются сверхэкспрессией или повышенной активностью CD38.

В контексте данного документа термин «клетка» предназначен для обозначения клетки, которая находится *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения клетка *ex vivo* может быть частью образца ткани, вырезанного из организма, такого как млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения клетка *in vitro* может представлять собой клетку в клеточной культуре. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения клетка *in vivo* представляет собой клетку, живущую в организме, таком как млекопитающее.

В контексте данного документа термин «приведение в контакт» относится к объединению указанных фрагментов в *in vitro* системе или в *in vivo* системе. Например, «контакт» с CD38 или «контакт» с клеткой с соединением по изобретению включает введение соединения по настоящему изобретению индивидууму или пациенту, такому как человек, имеющему CD38, а также, например, введение соединения по изобретению в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий CD38.

Используемые в настоящем изобретении термины «индивид» или «пациент», которые используются взаимозаменяемо, относятся к млекопитающим и, в частности, к людям. Человек или пациент могут нуждаться в лечении.

Используемая в настоящем документе фраза «терапевтически эффективное количество» относится к количеству активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или лекарственный ответ, который требуется в ткани, системе, животном, индивиде или человеке, что является желаемым для исследователя, ветеринара, семейного врача или другого лечащего врача.

Используемый в настоящем документе термин «лечащий» или «лечение» относится к 1) ингибированию заболевания у индивида, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания (*m. e.* прекращение дальнейшего развития патологии и/или симптоматики), или 2) облегчению заболевания у индивида, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания (*m. e.* обращение патологии и/или симптоматики).

Используемый в настоящем документе термин «предотвращающий» или

«предотвращение» относится к предотвращению заболевания у индивида, который может быть предрасположен к заболеванию, но который еще не испытывает или не демонстрирует патологию или симптоматику заболевания. В некоторых вариантах осуществления изобретение направлено на способ предотвращения заболевания у пациента путем введения пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Комбинированная терапия

Один или более дополнительных фармацевтических агентов или способов лечения, таких как, например, химиотерапевтические средства или другие противораковые агенты, иммунные энхансеры, иммунодепрессанты, иммунотерапии, лучевая терапия, противоопухолевые и противовирусные вакцины, цитокиновая терапия (*например, IL2, GM-CSF и т. д.*) и/или ингибиторы киназы (тирозинкиназы или серин/треонинкиназы), эпигенетические ингибиторы или ингибиторы передачи сигналов, можно использовать в комбинации с соединениями по настоящему изобретению. Агенты можно комбинировать с настоящими соединениями в единой лекарственной форме, или агенты можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных дозированных форм.

Подходящие агенты для применения в комбинации с соединениями по настоящему изобретению для лечения рака включают в себя химиотерапевтические агенты, таргетные терапии рака, иммунотерапии или лучевую терапию. Соединения по настоящему изобретению могут быть эффективными в комбинации с антигормональными агентами для лечения рака молочной железы и других опухолей. Подходящими примерами являются противоэстрогенные агенты, включая, помимо прочего, тамоксифен и торемифен, ингибиторы ароматазы, включая, помимо прочего, летрозол, анастрозол и экземестан, аденокортикостероиды (например, преднизон), прогестины (например, мегестрола ацетат) и антагонисты рецептора эстрогена (например, фулвестрант). Подходящие антигормональные агенты, применяемые для лечения рака предстательной железы и других видов рака, также могут быть скомбинированы с соединениями по настоящему изобретению. Они включают в себя антиандрогены, включая, помимо прочего, флутамид, бикалутамид и нилутамид, аналоги рилизинг-фактор лютеинизирующего гормона (LHRH), включая лейпролид, гозерелин, трипторелин и гистрелин, антагонисты LHRH (например, дегареликс), блокаторы андрогеновых рецепторов (например, энзалутамид) и агенты, которые ингибируют выработку андрогенов (например, абиратерон).

Подходящие агенты для применения в комбинации с соединениями по настоящему изобретению для лечения рака дополнительно включают агенты, которые нацелены на передачу сигналов аденозина, такие как A2aR и A2bR, ингибиторы и узлы пути образования аденозина, такие как ингибиторы CD39, CD73 и ENPP1, и агенты, которые нацелены на образование иммуносупрессивных аминокислот и их продуктов, таких как ингибиторы IDO и ингибиторы AHR.

Ингибиторы ангиогенеза могут быть эффективными при некоторых опухолях в

комбинации с ингибиторами FGFR. Они включают в себя антитела против VEGF или VEGFR или ингибиторы киназы VEGFR. Антитела или другие терапевтические белки против VEGF включают в себя бевацизумаб и афлиберцепт. Ингибиторы киназ VEGFR и другие ингибиторы ангиогенеза включают в себя, помимо прочего, сунитиниб, сорафениб, акситиниб, цедираниб, пазопаниб, регорафениб, бриваниб и вандетаниб.

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые агенты включают в себя, например, алкилирующие агенты (включая, помимо прочего, азотистые иприты, производные этиленмина, алкилсульфонаты, нитрозомочевины и триазены), такие как урациловый иприт, хлорметин, циклофосфамид (ЦитоксанTM), ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтиленмеламин, триэтилентиофосфорамин, бусульфан, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин и темозоломид.

Другие противораковые агенты включают в себя терапевтические средства на основе антител к молекулам контрольной точки или костимулирующим молекулам, таким как CTLA-4, PD-1, PD-L1 или 4-1BB, соответственно, или антитела к цитокинам (IL-10, TGF- β и т. д.). Примеры антител противораковой иммунотерапии включают в себя пембролизумаб, ипилимумаб, ниволумаб, атезолизумаб и дурвалумаб. Дополнительные противораковые агенты включают в себя терапевтические средства на основе антител, направленные на поверхностные молекулы гематологических раковых заболеваний, такие как офатумумаб, ритуксимаб и алемтузумаб.

Способы безопасного и эффективного введения большинства этих химиотерапевтических агентов известны специалистам в данной области техники. Кроме того, их введение описано в стандартной литературе. Например, введение многих химиотерапевтических агентов описано в публикации «Physicians' Desk Reference» (PDR, e.g., 1996 edition, Medical Economics Company, Монтвейл, штат Нью-Джерси), описание которой включено в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки.

Фармацевтические составы и лекарственные формы

Когда соединения по настоящему изобретению используются как фармацевтические препараты, их можно вводить в форме фармацевтических композиций. Фармацевтическая композиция относится к комбинации соединения по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя. Эти композиции можно получить при помощи способов, хорошо известных в области фармации, и можно вводить различными способами в зависимости от того, желательно местное или системное лечение, и от области, подвергаемой лечению. Введение может быть пероральным, местным (включая офтальмологический и в слизистые оболочки, в том числе интраназальная, вагинальная и ректальная доставка), легочным (*например*, путем ингаляции или вдувания порошков или аэрозолей, в том числе с помощью небулайзера; интратрахеальным, интраназальным, эпидермальным и трансдермальным путем), глазным или парентеральным.

Настоящее изобретение также включает в себя фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента одно или более из соединений по

настоящему изобретению выше в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. Для приготовления композиций по изобретению активный ингредиент, как правило, смешивают со вспомогательным веществом, разбавляют вспомогательным веществом или включают в носитель в форме, например, капсулы, саше, бумажного пакета или другого контейнера. Когда вспомогательное вещество служит разбавителем, оно может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который служит несущей средой, носителем или средой для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут находиться в форме таблеток, драже, порошков, пастилок, саше, крахмальных капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (твердых или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% масс. активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиториев, стерильных растворов для инъекций или стерильных упакованных порошков.

Композиции могут быть составлены в виде единичной лекарственной формы. Термин «единичная лекарственная форма» относится к физически дискретной единице, подходящей в качестве единичных доз для людей и других млекопитающих, каждая единица содержит заранее определенное количество активного материала, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом.

Активное соединение может быть эффективно в широком интервале дозировок, и его, как правило, вводят в фармацевтически эффективном количестве. Однако понятно, что количество соединения, которое фактически вводят, обычно определяется врачом в соответствии с имеющимися обстоятельствами, в том числе патологическим состоянием, которое подвергается лечению, выбранным путем введения, конкретным вводимым соединением, возрастом, весом и ответом конкретного пациента, тяжестью симптомов пациента и т. п.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим вспомогательным веществом с образованием твердой предварительно составленной композиции, содержащей гомогенную смесь соединения по настоящему изобретению. Когда указывают, что эти предварительно составленные композиции гомогенные, понимают, что активный ингредиент, как правило, диспергирован равномерно по всей композиции, так что композицию легко можно разделить на равно эффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, драже и капсулы. Этот твердый предварительный состав затем разделяют на единичные лекарственные формы представленных выше типов, содержащие от, например, 0,1 до около 500 мг активного ингредиента по настоящему изобретению.

Таблетки или пилюли по настоящему изобретению могут быть покрыты оболочкой или составлены иным образом для получения лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия. Например, таблетка или драже может содержать внутренний компонент дозировки и внешний компонент дозировки, причем последний находится в форме оболочки для первого. Два компонента могут разделяться

энтеросолюбильным слоем, который препятствует разложению в желудке и позволяет внутреннему компоненту в неизменном виде попасть в двенадцатиперстную кишку или высвободиться отсрочено. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий можно применять различные материалы; такие материалы содержат ряд полимерных кислот и смеси полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которые могут быть включены соединения и композиции по настоящему изобретению для перорального или инъекционного введения, включают в себя водные растворы, сиропы с подходящим вкусом, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии пищевых масел, таких как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и аналогичные фармацевтические несущие среды.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают в себя растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые наполнители, описанные выше. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят в дыхательные пути через рот или нос для местного или системного эффекта. Композиции можно распылять, используя инертные газы. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из устройства для распыления, или устройство для распыления можно присоединить к маске для лица, кислородной палатке или дыхательному аппарату с перемежающимся положительным давлением. Растворы, суспензии или порошковые композиции можно вводить перорально или через нос, используя устройства, которые доставляют препарат соответствующим образом.

Количество соединения или композиции, вводимое пациенту, будет варьироваться в зависимости от того, что вводят, цели введения, как, например, профилактика или терапия, состояния пациента, способа введения и т. п. Для терапевтических целей композиции можно вводить пациенту, уже страдающему от заболевания, в количестве, достаточном для лечения или по меньшей мере частичного ослабления симптомов заболевания или его осложнений. Эффективные дозы будут зависеть от патологического состояния, которое лечат, а также от решения лечащего врача в зависимости от таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, вес и общее состояние пациента и т. п.

Композиции, вводимые пациенту, могут находиться в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Эти композиции могут быть стерилизованы обычными методами стерилизации или могут быть стерильно отфильтрованы. Водные растворы могут быть упакованы для применения как есть или лиофилизированы, причем лиофилизированный состав объединяют со стерильным водным носителем перед введением.

Терапевтическая доза соединений по настоящему изобретению может варьироваться в соответствии с, например, конкретным применением, для которого осуществляется лечение, способом введения соединения, состоянием здоровья и

патологическим состоянием пациента, и заключением лечащего врача. Доля или концентрация соединения по изобретению в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая дозировку, химические характеристики (например, гидрофобность) и путь введения. Например, соединения по изобретению могут быть предоставлены в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от приблизительно 0,1 до приблизительно 10% масс./об. соединения для парентерального введения. Некоторые типичные диапазоны доз составляют от около 1 мкг/кг до около 1 г/кг веса тела в день. В некоторых вариантах осуществления доза находится в диапазоне от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела в день. Дозировка, вероятно, будет зависеть от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав вспомогательного вещества и способ его введения. Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых доза-ответ, полученных из *in vitro* тест-систем или на моделях животных.

Соединения по изобретению также могут быть составлены в комбинации с одним или более дополнительными активными ингредиентами, которые могут включать в себя любой фармацевтический агент, такой как противовирусные агенты, противораковые агенты, вакцины, антитела, иммунные энхансеры, иммунодепрессанты, противовоспалительные агенты и т. п.

ПРИМЕРЫ

Данное изобретение будет описано более подробно на конкретных примерах. Следующие ниже примеры предлагаются в иллюстративных целях и никоим образом не предназначены для ограничения изобретения. Специалисты в данной области техники легко распознают множество некритических параметров, которые могут быть изменены или модифицированы для получения практически тех же результатов. Было обнаружено, что соединения примеров являются ингибиторами CD38 в соответствии с одним или несколькими анализами, представленными в настоящем документе.

Оборудование: спектры ЯМР¹H регистрировали при 300 или 400 МГц с помощью спектрометра Bruker AVANCE 300 МГц/400 МГц. Интерпретацию ЯМР выполняли с помощью программного обеспечения Bruker Topspin, чтобы присвоить химический сдвиг и множественность. В случаях, когда наблюдали два соседних пика одинаковой или разной высоты, эти два пика могут быть помечены как мультиплет или как дублет. В случае дублета может быть присвоена константа взаимодействия с помощью этого программного обеспечения. В любом представленном примере один или более протонов могут не наблюдаться из-за затемнения пиками воды и/или растворителя. Оборудование и условия ЖХ-МС являются следующими:

1. ЖХ (основное условие): Shimadzu LC-20ADXR с двухканальным насосом и детектором на диодной матрице. Колонка: Poroshell HPH-C18 50*3,0 мм, 2,7 мкм. Подвижная фаза: А: вода/6,5 мМ NH₄HCO₃ pH=10; В: ацетонитрил. Скорость потока: 1,2

мл/мин. при 40°C. Детектор: 190-400 нм. Время остановки градиента 3,0 мин. Программа:

Т (мин.)	А (%)	В (%)
0,01	90	10
2,00	5	95
2,70	5	95
2,75	90	10

2. ЖХ (основное условие): Shimadzu LC-20ADXR с двухканальным насосом и детектором на диодной матрице. Колонка: Shim-pack scepter C18 33*3,0 мм, 3,0 мкм. Подвижная фаза: А: вода/5 мМ NH₄НСО₃; В: ацетонитрил. Скорость потока: 1,5 мл/мин. при 40°C. Детектор: 190-400 нм. Время остановки градиента 2,0 мин. Программа:

Т(мин.)	А (%)	В (%)
0,01	90	10
1,20	5	95
1,80	5	95
1,82	90	10

3. ЖХ (кислое условие): Shimadzu LC-20ADXR с двухканальным насосом и детектором на диодной матрице. Колонка: Halo C18, 30*3,0 мм, 2,0 мкм. Подвижная фаза: А: вода/0,05% ТФУ, В: ацетонитрил/0,05% ТФУ. Скорость потока: 1,5 мл/мин. при 40°C. Детектор: 190-400 нм. Время остановки градиента 2,0 мин. Программа:

Т (мин.)	А (%)	В (%)
0,01	90	5
1,20	5	100
1,80	5	100
1,82	90	5

4. ЖХ (кислое условие): Shimadzu LC-30AD с двухканальным насосом и детектором на диодной матрице. Колонка: Halo C18, 30*3,0 мм, 2,0 мкм. Подвижная фаза А: вода/0,1% FA Подвижная фаза В: ацетонитрил/0,1% FA. Скорость потока: 1,5 мл/мин. при 40°C. Детектор: 190-400 нм. Время остановки градиента 3,0 мин Программа:

Т (мин.)	А (%)	В (%)
0,01	90	5
1,20	5	100
1,80	5	100
1,82	90	5

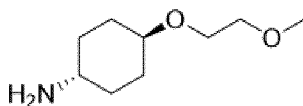
5. Детектор МС сконфигурирован с ионизацией электрораспылением в качестве источника ионизации; режим сбора данных: сканирование; поток распыляющего газа: 1,5 л/мин.; расход осушающего газа: 15 л/мин.; напряжение детектора: 0,95-1,25 кВ;

температура DL: 250°C; температура теплового блока: 250°C; диапазон сканирования: 90,00-900,00 m/z.

6. Подготовка образцов: образцы растворяли в АСН или метаноле в концентрации 1~10 мг/мл, затем фильтровали через фильтрующую мембрану 0,22 мкм. Объем впрыска: 1~3 мкл.

Определения: АСН (ацетонитрил); Ас₂О (ангидрид уксусной кислоты); АсОН (уксусная кислота); BINAP (2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил); Cs₂CO₃ (карбонат цезия); CuI (йодид меди); ДХМ (дихлорметан); DIEA (N, N-диизопропилэтиламин); DMF (N, N-диметилформамид); DMAP (4-диметиламинопиридин); ДМСО (диметилсульфоксид); ДМСО-*d*₆ (дейтерированный диметилсульфоксид); экв. (эквиваленты); Et₃N (триэтиламин); EtOAc (этилацетат); EtOH (этанол); г (грамм); ч. (час); ¹H ЯМР (протонный ядерный магнитный резонанс); HCl (хлористоводородная кислота); H₂O (вода); Гц (Герц); K₂CO₃ (карбонат калия); л (литр); LCMS (жидкостная хроматография-масс-спектрометрия); LiHMDS (лития бис(триметилсилил)амид); М (моль); MeI (метилйодид); MeOH (метанол); мг (миллиграммы); МГц (Мегагерц); мл (миллилитры), ммоль (миллиммоли); NaBH₃CN (натрия цианоборогидрид); Na₂CO₃ (карбонат натрия); NaN (гидрид натрия); NaHCO₃ (бикарбонат натрия); NaOH (гидроксид натрия); Na₂SO₄ (сульфат натрия); NIS (N-йодсукцинимид); NMP (N-метил-2-пирролидон); P₂O₅ (пентоксид фосфора); Pd/C (палладий на угле); Pd(dppf)Cl₂ ([1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), комплекс с дихлорметаном); Pd(OAc)₂ (палладия(II) ацетат); PE (петролейный эфир); ргер-НPLC (препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография); к. т. (комнатная температуры); *t*-BuOK (калия *трет*-бутоксид); *t*-BuONa (натрия *трет*-бутоксид); TEA (триэтиламин); ТГФ (тетрагидрофуран); Ti(Oi-Pr)₄ (титана изопропоксид); TFA (трифторуксусная кислота).

Int-B1: (1*r*,4*r*)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амин



Стадия 1. (1*r*,4*r*)-4-(Дибензиламино)циклогексан-1-ол

Смесь (1*r*,4*r*)-4-аминоциклогексан-1-ола (30,0 г, 260,5 ммоль, 1,0 экв.), бензилбромида (133 г, 777,6 ммоль, 3 экв.) и K₂CO₃ (72,0 г, 520,9 ммоль, 2 экв.) в АСН (300 мл) перемешивали в течение 2 ч. при 75°C. Реакционную смесь гасили водой. Твердые вещества собирали фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (65 г, 85%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ 296,2.

Стадия 2. (1*r*,4*r*)-N, N-Дибензил-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амин

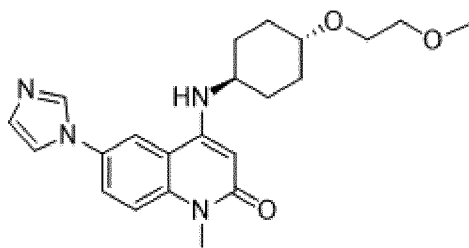
Смесь (1*r*,4*r*)-4-(дибензиламино)циклогексан-1-ола (59 г, 199,7 ммоль, 1 экв.), 1-бром-2-метоксиэтана (82,6 г, 594,3 ммоль, 3 экв.) и *t*-BuOK (33,6 г, 299,2 ммоль, 1,5 экв.) в ДХМ (1 л) перемешивали в течение 4 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали 3×500 мл ДХМ. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии

на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc/PE (5:95) с получением указанного в заголовке соединения (48 г, 68%) в виде красного масла. ЖХМС: $[M+H]^+$ 354,2.

Стадия 3. (1r,4r)-4-(2-Метоксиэтокси)циклогексан-1-амин

В атмосфере водорода (1r,4r)-N, N-дибензил-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амин (60,0 г, 169,7 ммоль, 1 экв.) и Pd(OH)₂ на угле (10,0 г, 71,2 ммоль, 0,42 экв.) в EtOH (600 мл) перемешивали в течение 14 ч. при к. т. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (27 г, 92%) в виде желтого масла. ЖХМС: $[M+H]^+$ 174,1.

Пример 1: 6-(1H-имидазол-1-ил)-4-(((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)амино)-1-метилхинолин-2(1H)-он



Стадия 1. 4-Йод-N-метиланилин

Раствор N-метиланилина (23,0 г, 215 ммоль, 1 экв.) и NIS (48,3 г, 215 ммоль, 1 экв.) в DMF (240 мл) перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Реакционную смесь затем гасили водой (500 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×600 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (41,5 г, 83%) в виде черного масла. ЖХМС: $[M+H]^+$ 234,00.

Стадия 2. Этил-3-((4-йодфенил)(метил)амино)-3-оксoproпаноат.

Раствор 4-йод-N-метиланилина (41,0 г, 176 ммоль, 1 экв.), Et₃N (23,1 г, 229 ммоль, 1,3 экв.) и этил-3-хлор-3-оксoproпаноата (39,7 г, 264 ммоль, 1,5 экв.) в EtOAc (500 мл) перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Полученный раствор промывали с помощью H₂O (3×500 мл). Органический слой концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc/PE (1/9) с получением указанного в заголовке соединения (50 г, 82%) в виде желтого масла. ЖХМС: $[M+H]^+$ 348,05.

Стадия 3. 3-((4-Йодфенил)(метил)амино)-3-оксoproпановая кислота.

Раствор NaOH (23,0 г, 576 ммоль, 5,0 экв.) в H₂O (50 мл) добавляли в раствор этил-3-((4-йодфенил)(метил)амино)-3-оксoproпаноата (40,0 г, 115 ммоль, 1 экв.) в MeOH (150 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. MeOH удаляли путем концентрации, затем значение pH раствора регулировали до 4 с помощью концентрированной HCl. Твердые вещества собирали фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (20 г, 54%) в виде черного твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 319,95.

Стадия 4. 6-Йод-1-метилхинолин-2,4(1H,3H)-дион

Раствор 3-((4-йодфенил)(метил)амино)-3-оксопропановой кислоты (11,6 г, 36 ммоль, 1,0 экв.) и P₂O₅ (10,3 г, 72 ммоль, 2,0 экв.) в метансульфоновой кислоте (100 мл) перемешивали в течение 5 ч. при 100°C. После завершения реакцию смесь гасили водой. Нерастворимые твердые вещества собирали фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (9,87 г, 91%) в виде черного твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ 301,15.

Стадия 5. 6-(1H-Имидазол-1-ил)-1-метилхинолин-2,4(1H,3H)-дион

Раствор 6-йод-1-метилхинолин-2,4(1H,3H)-диона (2,00 г, 6,64 ммоль, 1,0 экв.), 1H-имидазола (3,62 г, 53,1 ммоль, 8 экв.), K₂CO₃ (1,84 г, 13,3 ммоль, 2 экв.), CuI (1,27 г, 6,64 ммоль, 1,0 экв.) и L-пролина (382 мг, 3,32 ммоль, 0,50 экв.) в ДМСО (25 мл) перемешивали в течение 1,5 ч. при 120°C. Реакционную смесь концентрировали, затем неочищенный продукт очищали с помощью колонки с обращенной фазой с элюированием с помощью H₂O/ACN с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 50%) в виде зеленого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ 242,25

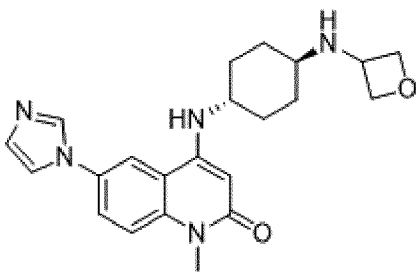
Стадия 6. 4-Хлор-6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метилхинолин-2(1H)-он

Раствор 6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метилхинолин-2,4(1H,3H)-диона (5,5 г, 22,8 ммоль, 1,0 экв.) в фосфорилтрихлориде (40 мл) перемешивали в течение 2 ч. при 120°C. Полученную смесь концентрировали с удалением большей части фосфорилтрихлорида. Неочищенный продукт растворяли в 100 мл ДХМ. Значение pH раствора регулировали до 8 насыщенным водным Na₂CO₃. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат экстрагировали с помощью ДХМ (3×500 мл), органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (3,4 г, 57%) в виде зеленого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ 260,15.

Стадия 7. 6-(1H-Имидазол-1-ил)-4-(((1r,4r)-4-(2-метоксиэтоксид)циклогексил)амино)-1-метилхинолин-2(1H)-он

В атмосфере азота раствор 4-хлор-6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метилхинолин-2(1H)-она (200 мг, 0,77 ммоль, 1,0 экв.), (1r,4r)-4-(2-метоксиэтоксид)циклогексан-1-амина (Int-B1, 200 мг, 1,16 ммоль, 1,5 экв.), Pd(OAc)₂ (17 мг, 0,077 ммоль, 0,10 экв.), BINAP (48 мг, 0,077 ммоль, 0,10 экв.) и t-BuONa (148 мг, 1,54 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (5 мл) перемешивали в течение 3 ч. при 60 °C. Реакционную смесь затем концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки с обращенной фазой с элюированием с помощью H₂O/ACN (2/1) с получением указанного в заголовке соединения (64,7 мг, 21%) в виде белого твердого вещества. LCMS: [M+H]⁺ 397,20, ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,26 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,84 (дд, J=2,4, 9,0 Гц, 1H), 7,78 (т, J=1,5, 1,2 Гц, 1H), 7,53 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,55 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,57 (с, 1H), 3,60-3,51 (м, 1H), 3,50 (с, 3H), 3,50-3,43 (м, 3H), 3,32-3,29 (м, 2H), 3,20 (с, 3H), 2,13-2,03 (м, 4H), 1,50-1,20 (м, 4H).

Пример 2: 6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-4-(((1r,4r)-4-(оксетан-3-иламино)циклогексил)амино)хинолин-2(1H)-он



Стадия 1. трет-Бутил-((1r,4r)-4-(((6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)амино)циклогексил)карбамат

В атмосфере азота раствор 4-хлор-6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метилхинолин-2(1H)-она (300 мг, 1,16 ммоль, 1,0 экв.), трет-бутил-((1r,4r)-4-аминоциклогексил)карбамата (371 мг, 1,73 ммоль, 1,5 экв.), Pd(OAc)₂ (25,9 мг, 0,12 ммоль, 0,10 экв.), BINAP (71,9 мг, 0,12 ммоль, 0,10 экв.) и t-BuONa (222 мг, 2,31 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (6 мл) перемешивали в течение 3 ч. при 75°C. Полученный раствор концентрировали и очищали с помощью колонки с обращенной фазой с элюированием с помощью H₂O/ACN (1/1) с получением указанного в заголовке соединения (296 мг, 59%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ 437,25

Стадия 2. 4-(((1r,4r)-4-Аминоциклогексил)амино)-6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метилхинолин-2(1H)-она дигидрохлорид

Раствор трет-бутил-((1r,4r)-4-(((6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)амино)циклогексил)карбамата (276 мг, 0,63 ммоль, 1,0 экв.) в HCl/1,4-диоксане (10 мл, 4 М) перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Реакционную смесь затем концентрировали с удалением большей части растворителя. Твердые вещества собирали фильтрацией с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (261 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ 338,15.

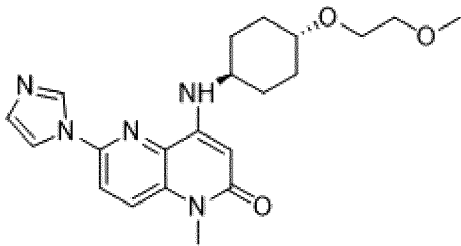
Стадия 3. 6-(1H-Имидазол-1-ил)-1-метил-4-(((1r,4r)-4-(оксетан-3-иламино)циклогексил)амино)хинолин-2(1H)-он

Раствор 4-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)амино)-6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метилхинолин-2(1H)-она (130 мг, 0,39 ммоль, 1,0 экв.), оксетан-3-она (83,3 мг, 1,16 ммоль, 3,0 экв.), AcOH (23,1 мг, 0,39 ммоль, 1,0 экв.) и Ti(Oi-Pr)₄ (109,5 мг, 0,39 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (5 мл) перемешивали в течение 3 ч. при 60°C. Затем NaBH₃CN (36,3 мг, 0,58 ммоль, 1,5 экв.) добавляли и полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 80°C. После завершения реакцию смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки с обращенной фазой с элюированием с помощью H₂O/ACN (1/1) с получением указанного в заголовке соединения (14 мг, 9,2%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ 394,25. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,29 (с, 1H), 8,26 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,85 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,53 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,14 (д, J=0,9 Гц, 1H), 6,56 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,52 (с, 1H), 4,70-4,60 (м, 2H), 4,33-4,20 (м, 2H), 4,02-3,85 (м, 1H), 3,52 (с, 3H), 2,75-2,62 (м, 1H), 2,46-2,30 (м, 2H), 2,05-1,92 (м, 2H), 1,83-1,70 (м, 2H), 1,50-1,10 (м, 4H).

Пример

3:

6-(1H-имидазол-1-ил)-4-(((1r,4r)-4-(2-

метоксиэтокси)циклогексил)амино)-1-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-он*Стадия 1. Этил-3-амино-6-йодпиколинат*

Раствор этил-3-аминопиколината (10 г, 60,2 ммоль, 1,0 экв.) и NIS (14,2 г, 63,2 ммоль, 1,05 экв.) в уксусной кислоте (35 мл) перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре, затем нагревали при 50°C в течение 12 часов. После завершения реакцию смесь концентрировали, затем разбавляли 500 мл воды. Твердые вещества собирали фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (14,84 г, 84%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 292,15.

Стадия 2. Этил-3-ацетамидо-6-йодпиколинат

Раствор этил-3-амино-6-йодпиколината (7008 мг, 24 ммоль, 1,0 экв.), As_2O_3 (9798 мг, 96 ммоль, 4,0 экв.), TEA (4856 мг, 48 ммоль, 2,0 экв.) и DMAP (2931 мг, 24 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (30 мл) перемешивали в течение 3 ч. при 75 °С. После завершения твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат разбавляли 100 мл воды и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органические слои объединяли и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc/PE (3/7) с получением указанного в заголовке соединения (4300 мг, 53%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 335,15.

Стадия 3. Этил-6-йод-3-(N-метилацетамидо)пиколинат

Раствор этил-3-ацетамидо-6-йодпиколината (4250 мг, 12,7 ммоль, 1,0 экв.), йодметана (2708 мг, 19,1 ммоль, 1,5 экв.) и CS_2CO_3 (6216 мг, 19,1 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (15 мл) перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Полученный раствор гасили водой (250 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×250 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (4,00 г, 90%) в виде желтого масла. ЖХМС: $[M+H]^+$ 349,15.

Стадия 4. 6-Йод-1-метил-1,5-нафтиридин-2,4(1H,3H)-дион

В атмосфере азота в раствор этил-6-йод-3-(N-метилацетамидо)пиколината (3900 мг, 11,2 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли LiHMDS в ТГФ (13 мл, 1 M, 1,2 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч. при к. т. После завершения реакцию смесь гасили водой (200 мл) и концентрировали при пониженном давлении с удалением ТГФ. Твердые вещества собирали фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (2,34 г, 70%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 303,15.

Стадия 5. 6-(1H-Имидазол-1-ил)-1-метил-1,5-нафтиридин-2,4(1H,3H)-дион

В атмосфере азота раствор 6-йод-1-метил-1,5-нафтиридин-2,4(1H,3H)-диона (1000 мг, 3,31 ммоль, 1,0 экв.), 1H-имидазола (1803 мг, 26,5 ммоль, 8,0 экв.), K₂CO₃ (915 мг, 6,62 ммоль, 2,0 экв.), CuI (631 мг, 3,31 ммоль, 1,0 экв.) и L-пролина (191 мг, 1,66 ммоль, 0,50 экв.) в ДМСО (6 мл) перемешивали в течение 3 ч. при 120°C. Твердые вещества затем отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью MeOH/ДХМ (17/83) с получением указанного в заголовке соединения (617 мг, 77%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ 243,15

Стадия 6. 4-хлор-6-(1H-Имидазол-1-ил)-1-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-он

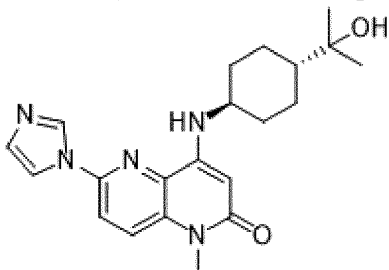
Раствор 6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-1,5-нафтиридин-2,4(1H,3H)-диона (563,0 мг, 2,32 ммоль, 1,0 экв.) в фосфорилтрихлориде (8,0 мл) перемешивали в течение 2 ч. при 95°C. Реакционную смесь концентрировали с удалением большей части фосфорилтрихлорида. Остаток растворяли в воде при 0°C. Значение pH раствора регулировали до 8 насыщенным водным Na₂CO₃. Твердые вещества собирали фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (287 мг, 47%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ 261,25

Стадия 7. 6-(1H-Имидазол-1-ил)-4-(((1r,4r)-4-(2-метоксиэтоксид)циклогексил)амино)-1-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-он

В атмосфере азота раствор 4-хлор-6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-она (236 мг, 0,91 ммоль, 1,0 экв.), 2-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)пропан-2-ола (235 мг, 1,36 ммоль, 1,5 экв.), Pd(OAc)₂ (20,3 мг, 0,091 ммоль, 0,10 экв.), BINAP (56,4 мг, 0,091 ммоль, 0,10 экв.) и t-BuONa (174,0 мг, 1,81 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (5 мл) перемешивали в течение 3 ч. при 75°C. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с элюированием с помощью H₂O/ACN (7/3) с получением указанного в заголовке соединения (31,1 мг, 8,6%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ 398,25.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,89 (с, 1H), 8,25 (т, J=1,2, 1,2 Гц, 1H), 8,11-8,01 (дд, J=1,2, 0,9 Гц, 2H), 7,14 (с, 1H), 6,71 (д, J=4,8 Гц, 1H), 5,71 (с, 1H), 3,50-3,42 (м, 5H), 3,43-3,33 (м, 3H), 3,30-3,20 (м, 4H), 2,07-1,85 (м, 4H), 1,59-1,42 (м, 2H), 1,40-1,28 (м, 2H).

Пример 4: 4-(((1r,4r)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)амино)-6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-он

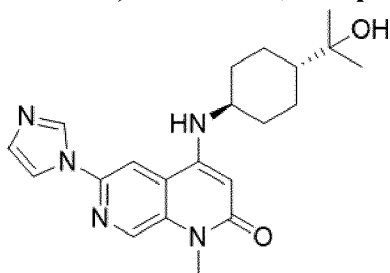


Стадия 1. 4-(((1r,4r)-4-(2-Гидроксипропан-2-ил)циклогексил)амино)-6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-он

В атмосфере азота раствор 4-хлор-6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-она (601 мг, 2,31 ммоль, 1,0 экв.), 2-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)пропан-2-ола (544 мг, 3,46 ммоль, 1,50 экв.), Pd(OAc)₂ (51,8 мг, 0,23 ммоль, 0,10 экв.), BINAP (144 мг, 0,23 ммоль, 0,10 экв.) и t-BuONa (443 мг, 4,61 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (5 мл) перемешивали в течение 3 ч. при 75°C. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с элюированием с помощью H₂O/ACN (1/1) с получением указанного в заголовке соединения (125,2 мг, выход 14%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ 382,20.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,89 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,06 (дд, J=9,2, 13,2 Гц, 2H), 7,15 (с, 1H), 6,72 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,66 (с, 1H), 4,09 (с, 1H), 3,53 (с, 3H), 3,33- 3,26 (м, 1H), 2,10-1,99 (м, 2H), 1,90-1,80 (м, 2H), 1,50-1,38 (м, 2H), 1,32-1,12 (м, 3H), 1,10-1,06 (с, 6H).

Пример 5: 4-(((1r,4r)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)амино)-6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-1,7-нафтиридин-2(1H)-он



Стадия 1. 5-ацетидамо-2-хлоризоникотиновая кислота

Раствор 5-амино-2-хлоризоникотиновой кислоты (10 г, 57,9 ммоль, 1 экв.), ангидрида уксусной кислоты (11,8 г, 116 ммоль, 2,0 экв.) и TEA (11,7 г, 116 ммоль, 2,0 экв.) в ТГФ (30 мл) перемешивали в течение 6 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) и значение pH раствора регулировали до 3 с помощью HCl (2 М). Твердые вещества собирали фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (11 г, 88%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ 215,00.

Стадия 2. Метил-2-хлор-5-(N-метилацетидамо)изоникотинат

В раствор 5-ацетидамо-2-хлоризоникотиновой кислоты (28,0 г, 130 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (250 мл) добавляли NaN (6,26 г, 261 ммоль, 2,0 экв.) медленно при 0°C и смесь перемешивали в течение 1 ч. при 0°C. Затем MeI (55,56 г, 391 ммоль, 3,0 экв.) добавляли в реакционную смесь и смесь перемешивали в течение еще 5 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×300 мл). Органические слои промывали солевым раствором (2×300 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc/PE (1:1) с получением указанного в заголовке соединения (27 г, 85%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ 243,10.

Стадия 3. 6-Хлор-1-метил-1,7-нафтиридин-2,4(1H,3H)-дион

В раствор метил-2-хлор-5-(N-метилацетидамо)изоникотината (26,0 г, 107 ммоль,

1,0 экв.) в ТГФ (30 мл) добавляли LiHMDS (26,9 г, 161 ммоль, 1,5 экв.) медленно при 0°C и смесь перемешивали в течение 2 ч. при к. т. После завершения реакцию смесь гасили водой (100 мл) и значение pH раствора регулировали до 3 с помощью HCl (2 M). Твердые вещества собирали фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (19 г, 84%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ 211,10.

Стадия 4. 6-(1H-Имидазол-1-ил)-1-метил-1,7-нафтиридин-2,4(1H,3H)-дион

Раствор 6-хлор-1-метил-1,7-нафтиридин-2,4(1H,3H)-диона (18,0 г, 85,5 ммоль, 1,0 экв.), 1H-имидазола (46,6 г, 684 ммоль, 8,0 экв.), K₂CO₃ (23,6 г, 171 ммоль, 2,0 экв.) и CuI (16,3 г, 85,5 ммоль, 1,0 экв.) в ДМСО (200 мл) перемешивали при 120°C в течение 24 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью ДХМ/MeOH (65/35) с получением указанного в заголовке соединения (10 г, 48%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ 243,05.

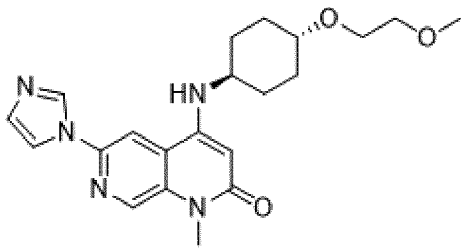
Стадия 5. 4-хлор-6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-1,7-нафтиридин-2(1H)-он

Раствор 6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-1,7-нафтиридин-2,4(1H,3H)-диона (9,00 г, 37,2 ммоль, 1,0 экв.) в фосфорилтрихлориде (50 мл) перемешивали в течение 2 ч. при 90°C. После завершения реакцию смесь концентрировали с удалением большей части фосфорилтрихлорида и остаток растворяли в воде (100 мл) при 0°C. Значение pH раствора регулировали до 6 насыщенным водным NaHCO₃. Твердые вещества собирали фильтрацией. Твердые вещества промывали с помощью ACN (2×30 мл) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (3,1 г, 32%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ 261,05, ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,81 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,95 (д, J=2,2 Гц, 2H), 7,19 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 3,59 (с, 3H).

Стадия 6. 4-(((1r,4r)-4-(2-Гидроксипропан-2-ил)циклогексил)амино)-6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-1,7-нафтиридин-2(1H)-он

В атмосфере азота раствор 4-хлор-6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-1,7-нафтиридин-2(1H)-она (398 мг, 1,53 ммоль, 1,0 экв.), 2-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)пропан-2-ола (360 мг, 2,29 ммоль, 1,5 экв.), Pd(OAc)₂ (34,3 мг, 0,15 ммоль, 0,10 экв.), BINAP (95,1 мг, 0,15 ммоль, 0,10 экв.) и t-BuONa (293 мг, 3,05 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (3 мл) перемешивали в течение 3 ч. при 75°C. После завершения смесь концентрировали под вакуумом и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью ДХМ/MeOH (95/5). Неочищенный продукт концентрировали и дополнительно очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с элюированием с помощью H₂O/ACN (1/1) с получением указанного в заголовке соединения (93,1 мг, 24%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ 382,25. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,72 (с, 1H), 8,50 (д, J=1,1 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,95 (т, J=1,4 Гц, 1H), 7,18 (т, J=1,2 Гц, 1H), 6,71 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,68 (с, 1H), 4,11 (с, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,15-2,06 (м, 2H), 1,88-1,81 (м, 2H), 1,33 -1,21 (м, 6H), 1,07 (с, 6H).

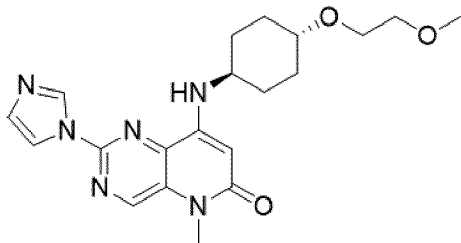
Пример 6: 6-(1H-имидазол-1-ил)-4-(((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)амино)-1-метил-1,7-нафтиридин-2(1H)-он



Стадия **1.** **6-(1H-Имидазол-1-ил)-4-(((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокс)циклогексил)амино)-1-метил-1,7-нафтиридин-2(1H)-он**

В атмосфере азота раствор 4-хлор-6-(имидазол-1-ил)-1-метил-1,7-нафтиридин-2-она (156 мг, 0,59 ммоль, 1,0 экв.), (1r,4r)-4-(2-метоксиэтокс)циклогексан-1-амина (Int-B1, 156 мг, 0,89 ммоль, 1,5 экв.), Pd(OAc)₂ (13,4 мг, 0,060 ммоль, 0,10 экв.), BINAP (37,3 мг, 0,060 ммоль, 0,10 экв.) и t-BuONa (115 мг, 1,19 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (2 мл) перемешивали в течение 2 ч. при 75°C. Неочищенный продукт концентрировали под вакуумом и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с элюированием с помощью H₂O/ACN (65/35). Продукт дополнительно очищали с помощью Prep-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (44,8 мг, 19%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ 398,10. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,72 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,93 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,18 (д, J=1,2 Гц, 1H), 6,67 (д, J=7,4 Гц, 1H), 5,72 (с, 1H), 3,60-3,50 (м, 5H), 3,48-3,38 (м, 3H), 3,30-3,23 (м, 4H), 2,08-2,01 (м, 4H), 1,45-1,30 (м, 4H).

Пример **7:** **2-(1H-имидазол-1-ил)-8-(((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокс)циклогексил)амино)-5-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-он**



Стадия 1. Этил-2-хлор-5-(метиламино)пиримидин-4-карбоксилат

Раствор этил-2-хлор-5-фторпиримидин-4-карбоксилата (30,0 г, 147 ммоль, 1,0 экв.), метанамина гидрохлорида (9,90 г, 147 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (56,9 г, 440 ммоль, 3,0 экв.) в ACN (300 мл) перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (200 мл) и промывали водой (3 x 200 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разбавляли 200 мл PE. Твердые вещества собирали фильтрацией и сушили с получением указанного в заголовке соединения (20 г, 63%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ 216,20.

Стадия 2. Этил-2-хлор-5-(N-метилацетамидо)пиримидин-4-карбоксилат

Раствор этил-2-хлор-5-(метиламино)пиримидин-4-карбоксилата (18,0 г, 83 ммоль, 1,0 экв.), ацетилхлорида (19,7 г, 250 ммоль, 3,0 экв.) и TEA (16,9 г, 166 ммоль, 2,0 экв.) в ДХМ (160 мл) перемешивали в течение 2 дней при к. т. После завершения реакцию

смесь гасили водой (200 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяли на колонке с силикагелем с EtOAc/PE (1:3) с получением указанного в заголовке соединения (7,3 г, 34%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ 257,95.

Стадия 3. 2-Хлор-5-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6,8(5Н,7Н)-дион

В атмосфере азота в раствор этил-2-хлор-5-(N-метилацетиламино)пиримидин-4-карбоксилата (7,2 г, 28 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ТГФ (60 мл) при 0°C добавляли LiHMDS (5,61 г, 33,5 ммоль, 1,2 экв.) медленно и смесь перемешивали в течение 1 ч. при к. т. После завершения реакцию смесь концентрировали под вакуумом с удалением ТГФ, затем поглощали в 30 мл воды. Значение pH раствора регулировали до 5 с помощью HCl (2 M) и затем твердые вещества собирали фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (4,2 г, 71%) в виде фиолетового твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ 212,00.

Стадия 4. 2-(1Н-Имидазол-1-ил)-5-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6,8(5Н,7Н)-дион

Раствор 2-хлор-5-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6,8(5Н,7Н)-диона (4,00 г, 18,9 ммоль, 1,0 экв.), имидазола (10,3 г, 151 ммоль, 8,0 экв.), K₂CO₃ (5,22 г, 37,8 ммоль, 2,0 экв.), CuI (3,60 г, 18,9 ммоль, 1,0 экв.) и L-пролина (0,05 г, 0,47 ммоль, 0,02 экв.) в NMP (40 мл) перемешивали в течение 5 ч. при 130°C. После завершения реакцию смесь разбавляли 300 мл MeOH, твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали под вакуумом с удалением MeOH. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью ДХМ/MeOH (4:1) с получением указанного в заголовке соединения (3,3 г, 72%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ 244,05.

Стадия 5. 8-Хлор-2-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6(5Н)-он

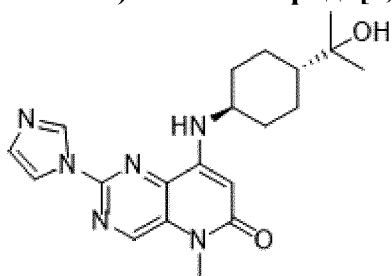
Раствор 2-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6,8(5Н,7Н)-диона (3,10 г, 12,8 ммоль, 1,0 экв.) в фосфорилтрихлориде (20 мл) перемешивали в течение 1 ч. при 90 °C. После завершения реакцию смесь концентрировали под вакуумом, затем разбавляли 100 мл ДХМ. Полученный раствор гасили ледяной водой. Значение pH раствора регулировали до 8 насыщенным водным Na₂CO₃ и экстрагировали с помощью ДХМ (3×200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,3 г, 69%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ 262,05.

Стадия 6. 2-(1Н-Имидазол-1-ил)-8-(((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)амино)-5-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6(5Н)-он

В атмосфере азота раствор 8-хлор-2-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6(5Н)-она (1000 мг, 3,82 ммоль, 1,0 экв.), (1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амина (Int-B1, 1324 мг, 7,64 ммоль, 2,0 экв.), Pd(OAc)₂ (85,8 мг, 0,38 ммоль, 0,10 экв.), BINAP (238 мг, 0,38 ммоль, 0,10 экв.) и Cs₂CO₃ (2490 мг, 7,64 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (8 мл) перемешивали в течение 3 ч. при 75°C. После завершения

полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью C18-обращенно-фазовой хроматографии с элюированием с помощью H₂O/ACN (3:7). Собранные фракции концентрировали под вакуумом с удалением ACN. Твердые вещества собирали фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (567,9 мг, 37%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ 399,20. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,07 (с, 1H), 8,90 (м, 1H), 8,21 (т, J=1,4 Гц, 1H), 7,14 (т, J=1,2 Гц, 1H), 6,90 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,86 (с, 1H), 3,59-3,49 (м, 5H), 3,47-3,36 (м, 3H), 3,33-3,20 (м, 4H), 2,08-1,89 (м, 4H), 1,55-1,39 (м, 2H), 1,38-1,22 (м, 2H).

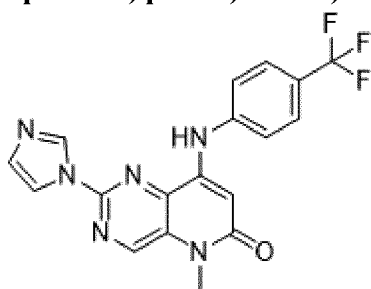
Пример 8: 8-(((1r,4r)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)амино)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-он



Стадия 1. 8-(((1r,4r)-4-(2-Гидроксипропан-2-ил)циклогексил)амино)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-он

В атмосфере азота раствор 8-хлор-2-(1H-имидазол-1-ил)-5-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-она (900 мг, 3,44 ммоль, 1,0 экв.), 2-((1r,4r)-4-аминоциклогексил)пропан-2-ола (1082 мг, 6,88 ммоль, 2,0 экв.), Pd(OAc)₂ (77,2 мг, 0,34 ммоль, 0,10 экв.), BINAP (214 мг, 0,34 ммоль, 0,10 экв.) и C₅₂CO₃ (2241 мг, 6,88 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (7 мл) перемешивали при 75°C в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью C18-обращенно-фазовой хроматографии с элюированием с помощью H₂O/ACN (32:68). Собранные фракции концентрировали под вакуумом с удалением ACN. Твердые вещества собирали фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (682 мг, 52%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ 383,25. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,07 (с, 1H), 8,92 (т, J=1,1 Гц, 1H), 8,23 (т, J=1,4 Гц, 1H), 7,15 (т, J=1,3 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,82 (с, 1H), 4,09 (с, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,40-3,33 (м, 1H), 2,05-1,98 (м, 2H), 1,89-1,79 (м, 2H), 1,51-1,38 (м, 2H), 1,30-1,12 (м, 3H), 1,06 (с, 6H).

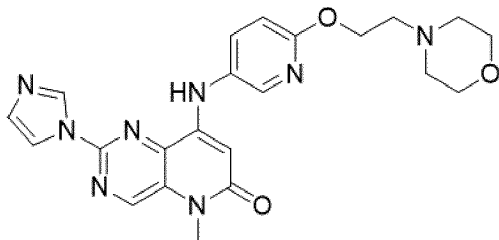
Пример 9: 2-(1H-имидазол-1-ил)-5-метил-8-((4-(трифторметил)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-он



Стадия 1. 2-(1H-Имидазол-1-ил)-5-метил-8-((4-(трифторметил)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-он

В атмосфере азота раствор 8-хлор-2-(1H-имидазол-1-ил)-5-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-она (150 мг, 0,57 ммоль, 1,0 экв.), 4-(трифторметил)анилина (185 мг, 1,15 ммоль, 2,0 экв.), Pd(OAc)₂ (12,9 мг, 0,057 ммоль, 0,10 экв.), BINAP (35,7 мг, 0,057 ммоль, 0,10 экв.) и Cs₂CO₃ (373 мг, 1,15 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией C18, элюируя смесью H₂O/ACN (57:43). Собранные фракции объединяли и ACN удаляли концентрированием. Твердые вещества собирали фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (48,4 мг, 22%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺387,15. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,30 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,32 (т, J=1,4 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,69 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,19 (т, J=1,2 Гц, 1H), 6,43 (с, 1H), 3,63 (с, 3H).

Пример 10: 2-(1H-имидазол-1-ил)-5-метил-8-((6-(2-морфолиноэтокси)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-он



Стадия 1. 4-(2-((5-Нитропиридин-2-ил)окси)этил)морфолин

Раствор 2-фтор-5-нитропиридина (724 мг, 5,10 ммоль, 1,0 экв.), 4-морфолинэтанола (1003 мг, 7,64 ммоль, 1,5 экв.) и t-BuOK (1144 мг, 10,2 ммоль, 2,0 экв.) в ДХМ (15 мл) перемешивали в течение 1 ч. при к. т. После завершения реакцию смесь разбавляли 30 мл ДХМ и промывали водой (3×50 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc/PE (3:7) с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 85%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺254,15.

Стадия 2. 6-(2-Морфолиноэтокси)пиридин-3-амин

В атмосфере водорода раствор 4-(2-((5-нитропиридин-2-ил)окси)этил)морфолина (600 мг, 2,37 ммоль, 1,0 экв.) и Pd/C (252 мг, 2,37 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (6 мл) перемешивали в течение 1 ч. при к. т. После завершения твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (502 мг, 93%) в виде черного масла. ЖХМС: [M+H]⁺224,15.

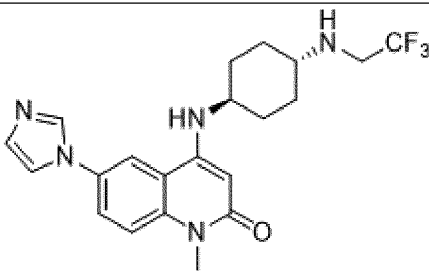
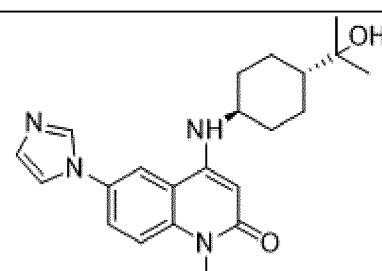
Стадия 3. 2-(1H-Имидазол-1-ил)-5-метил-8-((6-(2-морфолиноэтокси)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-он

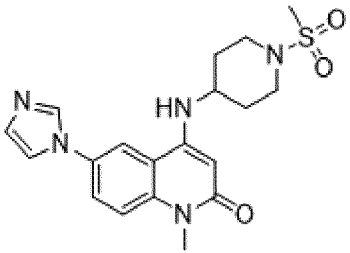
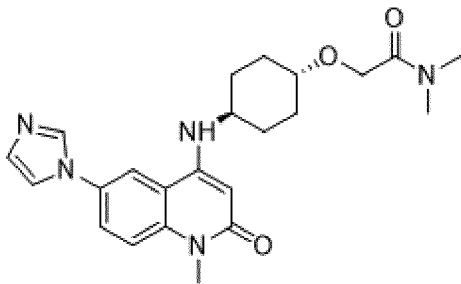
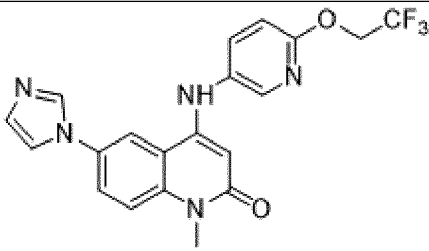
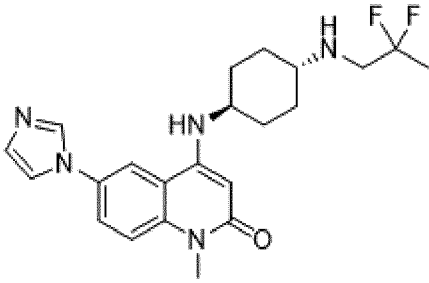
В атмосфере азота раствор 8-хлор-2-(1H-имидазол-1-ил)-5-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-она (130 мг, 0,50 ммоль, 1,0 экв.), 6-(2-морфолиноэтокси)пиридин-3-

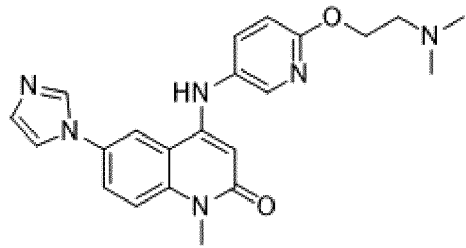
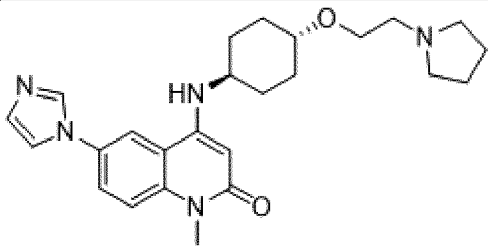
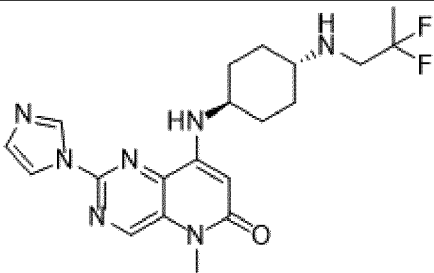
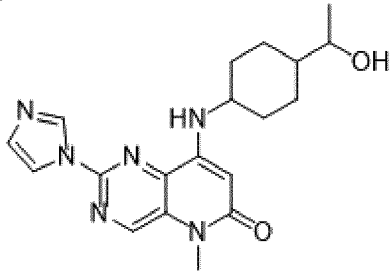
амин (222 мг, 0,99 ммоль, 2,0 экв.), Pd(OAc)₂ (11,2 мг, 0,050 ммоль, 0,10 экв.), BINAP (30,9 мг, 0,050 ммоль, 0,10 экв.) и Cs₂CO₃ (324 мг, 0,99 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (3 мл) перемешивали в течение ночи при 80°C. После завершения реакцию смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью C18-обращенно-фазовой хроматографии с элюированием с помощью H₂O/ACN (33:67). Собранные фракции концентрировали под вакуумом с удалением ACN. Твердые вещества собирали фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (79,8 мг, 35%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ 449,20. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,16 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,94 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,29 (т, J=1,4 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=8,8, 2,8 Гц, 1H), 7,17 (т, J=1,3 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,80 (с, 1H), 4,41 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,65-3,49 (м, 7H), 2,71 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,55-2,40 (м, 4H).

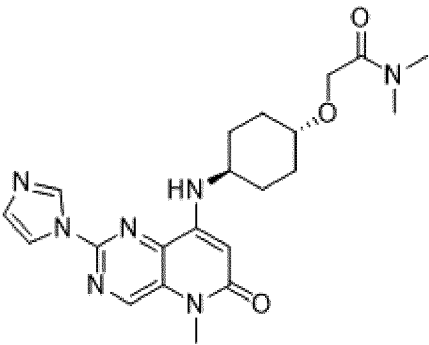
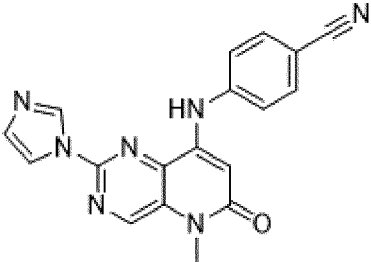
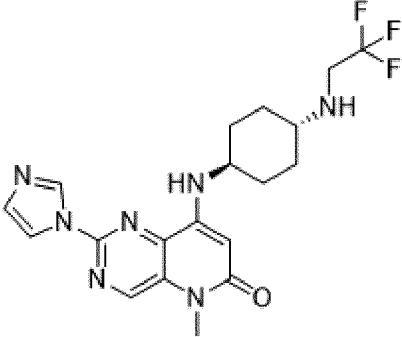
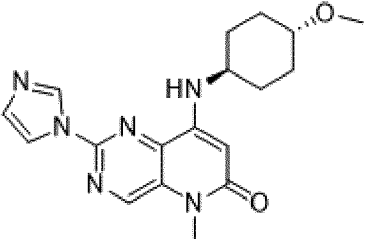
Следующие примеры в таблице 1 были приготовлены в соответствии со способами, описанными для предыдущих примеров.

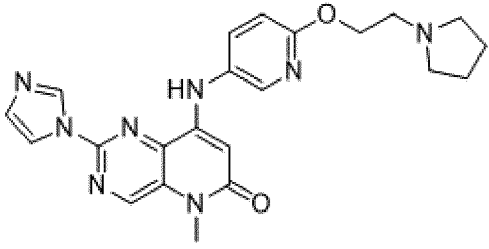
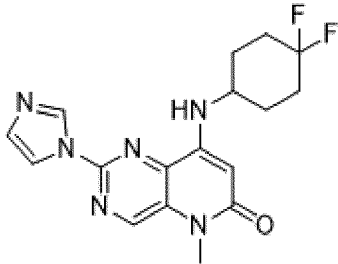
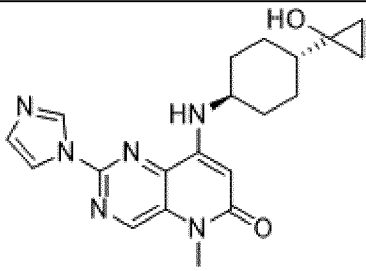
Таблица 1

Прим. №	Структура и наименование	Получено согласно примеру №	МС (M+H) ⁺
11	 <p>6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-4-(((1R,4R)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)амино)хинолин-2(1H)-он</p>	1	420,15
12	 <p>4-(((1R,4R)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)амино)-6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метилхинолин-2(1H)-он</p>	1	381,20

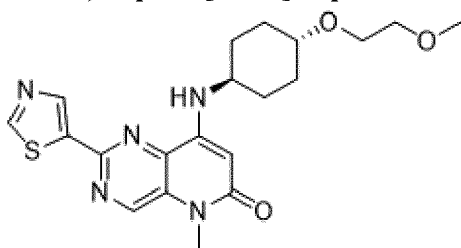
13	 <p>6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-4-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)хинолин-2(1H)-он</p>	1	402,10
14	 <p>2-(((1r,4r)-4-((6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)амино)циклогексил)окси)-N,N-диметилацетамид</p>	1	424,30
15	 <p>6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-4-((6-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-3-ил)амино)хинолин-2(1H)-он</p>	1	416,15
16	 <p>4-(((1r,4r)-4-((2,2-дифторпропил)амино)циклогексил)амино)-6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метилхинолин-2(1H)-он</p>	1	416,25

17	 <p>4-((6-(2-(диметиламино)этоксипиридин-3-ил)амино)-6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метилхинолин-2(1H)-он</p>	1	405,25
18	 <p>6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-4-(((1r,4r)-4-(2-(пирролидин-1-ил)этоксипирролин-1-ил)этоксипирролин-1-ил)амино)хинолин-2(1H)-он</p>	1	436,30
19	 <p>8-(((1r,4r)-4-((2,2-дифторпропил)амино)циклогексил)амино)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-он</p>	7	418,20
20	 <p>8-(1S,4r)-4-((S)-1-гидроксиэтил)циклогексил)амино)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-он*</p> <p>* Абсолютная стереохимия не определялась.</p>	7	369,25

21	 <p>2-(((1r,4r)-4-((2-(1H-имидазол-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил)амино)циклогексил)окси)-N, N-диметилацетамид</p>	7	426,25
22	 <p>4-((2-(1H-имидазол-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил)амино)бензонитрил</p>	7	344,05
23	 <p>2-(1H-имидазол-1-ил)-5-метил-8-(((1r,4r)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-он</p>	7	422,15
24	 <p>2-(1H-имидазол-1-ил)-8-(((1r,4r)-4-метоксициклогексил)амино)-5-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-он</p>	7	355,20

	d]пиримидин-6(5H)-он		
25	 <p>2-(1H-имидазол-1-ил)-5-метил-8-((6-(2-(пирролидин-1-ил)этоксипиридин-3-ил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-он</p>	7	433,25
26	 <p>8-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-он</p>	7	361,15
27	 <p>8-(((1r,4r)-4-(1-гидроксициклопропил)циклогексил)амино)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-он</p>	7	381,15

Пример 28: 8-(((1r,4r)-4-(2-метоксиэтоксипиридин-3-ил)амино)-5-метил-2-(тиазол-5-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-он



Стадия 1. Этил-5-фтор-2-(тиазол-5-ил)пиримидин-4-карбоксилат

В атмосфере азота раствор этил-2-хлор-5-фторпиримидин-4-карбоксилата (4,0 г, 19,5 ммоль, 1,0 экв.), 5-(трибутилстаннил)тиазола (7,7 г, 20,5 ммоль, 1,05 экв.), Pd(dppf)Cl₂

(1,4 г, 1,9 ммоль, 0,1 экв.) в DMF (40 мл) перемешивали в течение 2 ч. при 80°C. После концентрации неочищенный продукт очищали с помощью колонки с обращенной фазой с элюированием с помощью H₂O/ACN (7/3) с получением указанного в заголовке соединения (2,7 г, 53%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ 254,10.

Стадия 2. 5-Метил-2-(тиазол-5-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6,8(5Н,7Н)-дион

В атмосфере азота LiHMDS в ТГФ (7,9 мл, 7,9 ммоль, 2,0 экв., 1 М) добавляли медленно в раствор N-метилацетамида (577 мг, 7,9 ммоль, 2,0 экв.) в ТГФ (6 мл) при 0°C. Раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. В указанную выше смесь добавляли раствор этил-5-фтор-2-(тиазол-5-ил)пиримидин-4-карбоксилата (1,0 г, 3,9 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (5,0 мл) и перемешивали в течение 1,5 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили водой (15 мл). Значение pH раствора регулировали до 5 водным раствором HCl (1,5 М). Твердые вещества собирали фильтрацией сушили в печи с получением указанного в заголовке соединения (361 мг, 30%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ 260,15.

Стадия 3. 8-Хлор-5-метил-2-(тиазол-5-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6(5Н)-он

Раствор 5-метил-2-(тиазол-5-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6,8(5Н,7Н)-диона (400 мг, 1,5 ммоль, 1,0 экв.) в фосфорилтрихлориде (7 мл) перемешивали в течение 2 ч. при 90 °C. Полученную смесь концентрировали с удалением большей части фосфорилтрихлорида. Неочищенный продукт растворяли в 50 мл ДХМ. Значение pH раствора регулировали до 8 насыщенным водным Na₂CO₃. Полученную смесь концентрировали с удалением ДХМ. Твердые вещества собирали фильтрацией и сушили в печи с получением указанного в заголовке соединения (266 мг, 62%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ 279,25.

Стадия 4. 8-(((1r,4r)-4-(2-Метоксиэтокси)циклогексил)амино)-5-метил-2-(тиазол-5-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6(5Н)-он

В атмосфере азота раствор 8-хлор-5-метил-2-(тиазол-5-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6(5Н)-она (100 мг, 0,36 ммоль, 1,0 экв., (1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амина (Int-B1, 93,2 мг, 0,54 ммоль, 1,5 экв.), Pd(OAc)₂ (8,06 мг, 0,036 ммоль, 0,1 экв.), BINAP (22,3 мг, 0,036 ммоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (234 мг, 0,72 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (6 мл) перемешивали в течение 2 ч. при 80°C. Полученный раствор концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт растворяли в 3 мл DMF и очищали с помощью колонки с обращенной фазой с элюированием с помощью H₂O/ACN (43/57) с получением указанного в заголовке соединения (75 мг, 50%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ 416,20;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,21 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 6,75 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,86 (с, 1H), 3,62-3,50 (м, 5H), 3,48-3,42 (м, 3H), 3,30-3,25 (м, 4H), 2,07-1,96 (м, 4H), 1,60-1,46 (м, 2H), 1,45-1,31 (м, 2H).

Пример А

Ферментный анализ CD38

Анализ фермента CD38 проводили, как описано ранее (Becherer, JD, et al. J. Med. Chem. 2015, 58, 7021-7056). Вкратце, 200 нл реакции титрования каждого тестируемого

соединения, растворенного в 100% ДМСО, наносили на прозрачный полистироловый 384-луночный планшет (Thermo # 264704) с использованием Mosquito (ТТР Labtech). 10 мкл раствора 2 нМ CD38 (BPS Biosciences № 71227), суспендированного в 100 мМ HEPES ((4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфокислота, рН=7,5), 4 мМ EDTA (2,2',2'',2'''-(этан-1,2-диилдинитрило)тетрауксусная кислота) и 1 мМ CHAPS (3-[(3-холамидопропил)диметиламмоний]-1-пропансульфонат) инкубировали с тестируемым соединением при 25°C в течение 30 мин. Ферментативную реакцию инициировали добавлением 10 мкл 400 мкМ никотинамидадениндинуклеотида (NAD⁺), 1000 мкМ (Е)-2-(2-(пиридин-4-илметил)гидразинил)пиридина в буфере, содержащем 5 мМ ацетата натрия (рН=5,2) и 1 мМ CHAPS. Реакционные смеси инкубировали при 25°C и измеряли оптическую плотность при 405 нм через 60 минут с помощью планшет-ридера Envision (Perkin Elmer).

Соединение 4-(((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)амино)-1-метил-6-(тиазол-5-ил)хинолин-2(1H)-он синтезировали, как описано выше (Haffner CD, et al. J. Med. Chem. 2015, 58, 3548-3571). Контрольные лунки, содержащие отрицательный контроль 1% растворителя ДМСО или положительный контроль 100 мкМ 4-(((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)амино)-1-метил-6-(тиазол-5-ил)хинолин-2(1H)-она использовали для расчета % ингибирования, как описано ниже:

$$\% \text{ ингибирования} = 100 \times \frac{\text{CMPD} - \text{MIN}}{\text{MAX} - \text{MIN}}$$

где CMPD - значение для отдельного хорошо обработанного соединения, MIN - среднее значение значений 4-(((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)амино)-1-метил-6-(тиазол-5-ил)хинолин-2(1H)-она в лунках положительного контроля, а MAX представляет собой среднее значение значений в лунках отрицательного контроля ДМСО.

Значения % ингибирования наносили на график в зависимости от концентрации соединения, и для получения значений IC₅₀ применяли следующую 4-параметрическую аппроксимацию:

$$Y = \text{низ} + \frac{(\text{Тор} - \text{верх})}{\left(1 + \left(\frac{X}{\text{IC}_{50}}\right)^{\text{Коэффициент Хилла}}\right)}$$

где верх и низ обычно могут быть плавающими, но могут быть зафиксированы на уровне 100 или 0 соответственно при подгонке с 3 параметрами. Коэффициент Хилла обычно может быть плавающим, но также может быть зафиксирован на уровне 1 при подгонке с 3 параметрами. Y представляет собой % ингибирования, а X представляет собой концентрацию соединения.

Данные IC₅₀ для соединений по изобретению в соответствии с этим анализом представлены в таблице А-1 ниже («+» означает < 0,01 мкМ; «++» означает ≥ 0,01 и < 0,1 мкМ; «+++» означает ≥ 0,1 мкМ и < 1 мкМ и «++++» означает ≥ 1 мкМ).

Таблица А-1.

Пример №	IC ₅₀ (мкМ) CD38 человека
----------	--------------------------------------

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

ND=не определено.

Пример В. Лечение ингибиторами CD38 в PD-исследовании доза-ответ in vivo.

Количественное определение NAD⁺

Биоаналитический метод количественного определения NAD⁺ был разработан и использован для исследований РК/PD. В этом методе используется экстракция образцов путем осаждения белка (PP) с последующим анализом ЖХ/МС/МС и продемонстрирован линейный диапазон анализа от 10 до 10000 нг/мл при использовании объема образца 0,02

мл. Этот анализ был успешно применен для анализа таких образцов, как селезенка и печень.

Дексаметазон использовали для приготовления раствора внутреннего стандарта (IS), как показано в таблице ниже:

ID соединения	Молекулярная масса	FW	Условия хранения
NAD ⁺	663,43	663,43	-20 °C
Дексаметазон	392,40	392,40	-20 °C

Система ЖХ-МС/МС состояла из дегазатора DGU-20A5R, С, жидкостного хроматографа LC-30AD, модуля коммуникационной шины CBM-20A, автоматического пробоотборника SIL-30AC, устройства смены штативов II и масс-спектрометра для ЖХ/МС/МС AB Sciex Triple Quads 5500.

Ионизацию электрораспылением в положительном режиме (ESI) проводили на источнике ионов Turbo V для получения протонированного иона NAD⁺ и дексаметазона (IS). Для количественного анализа был выбран метод мониторинга множественных реакций (MRM). Оптимизированные переходы составили 664,038→136,2 и 393,40→373,3 для NAD⁺ и дексаметазона соответственно. Параметры прибора были установлены следующим образом: напряжение ионного распыления: 5500 В; газовая завеса: 40 фунтов на квадратный дюйм; газ для распыления: 50 фунтов на квадратный дюйм; турбо газ: 50 фунтов на квадратный дюйм; газ столкновения: 10 фунтов на квадратный дюйм; температура: 400 °C. Параметры, зависящие от соединения, перечислены в следующей таблице:

ID соединения	NAD ⁺	Дексаметазон (IS)
Переход	664,038→136,2	393,40→373,3
Потенциал декластеризации (DP)	61	59
Энергия столкновения (CE)	53	17
Напряжение на выходе ячейки соударений (CXP)	10	25

NAD⁺ готовили в 0,5 н. растворе хлорной кислоты со встряхиванием при концентрации 1 мг/мл (свободная форма) в качестве стандартного маточного раствора. Калибровочные стандартные рабочие растворы получали в концентрациях 10, 20, 50, 100, 500, 1000, 2000, 5000 и 10000 нг/мл путем серийного разведения исходного стандартного раствора 50% метанолом в воде (0,1% муравьиной кислоты). Рабочие растворы для контроля качества в концентрациях 20, 50, 500, 4000 и 8000 нг/мл готовили путем серийного разбавления стандартного маточного раствора водой. Эти образцы для контроля качества были приготовлены в день анализа таким же образом, как и

калибровочные стандарты. Дексаметазон готовили в ДМСО с встряхиванием при концентрации 50 мг/мл (свободная форма) в качестве стандартного маточного раствора. Затем готовили конечную концентрацию IS 50 нг/мл путем разбавления маточного раствора IS метанолом (0,1% муравьиной кислоты).

20 мкл рабочих растворов (10, 20, 50, 100, 500, 1000, 2000, 5000 и 10000 нг/мл) добавляли к 20 мкл контрольного раствора 0,5 н. хлорной кислоты для достижения калибровочных стандартов 10~10000 нг/мл (10, 20, 50, 100, 500, 1000, 2000, 5000 и 10000 нг/мл) в общем объеме 40 мкл. Пять образцов для контроля качества при 20 нг/мл, 50 нг/мл, 500 нг/мл, 4000 нг/мл и 8000 нг/мл для 0,5 н. хлорной кислоты были приготовлены независимо от тех, которые использовались для калибровочных кривых. Эти образцы для контроля качества были приготовлены в день анализа таким же образом, как и калибровочные стандарты.

Система ЖХ-МС/МС состояла из дегазатора DGU-20A5R, С, жидкостного хроматографа LC-30AD, модуля коммуникационной шины CBM-20A, автоматического пробоотборника SIL-30AC, устройства смены штативов II и масс-спектрометра для ЖХ/МС/МС AB Sciex Triple Quads 5500.

Хроматографическое разделение проводили на Waters Atlantis T3 3 мкм 4,6×100 мм при комнатной температуре. Подвижная фаза состояла из А: 5 мМ ацетата аммония (0,1% муравьиной кислоты); В: метанол. Скорость потока составляла 0,6 мл/мин. Объем впрыска составлял 15 мкл. Градиент элюирования указан в следующей таблице:

Время (мин.)	А (%)	В (%)
0,10	100	0,00
0,20	100	0,00
2,60	70,0	30,0
3,50	10,0	90,0
4,50	10,0	90,0
4,51	100	0,00
4,8	100	0,00

Исследование PD in vivo

Мышам C57BL/6 вводили носитель, 10, 30, 100, 300 или 1000 мг/кг соединения примера 7 в составе 0,5% гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) + 0,1% Tween 80, доведенного до pH ~3,5 добавлением лимонного кислотного буфера. Образцы плазмы РК были собраны в конечной точке. Около 500 мкл цельной крови собирали в пробирку объемом 1,5 мл, содержащую 8 мкл 15% раствора дикалия этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA-2K). Образец центрифугировали при 6000 об./мин., 4°C в течение 5 минут для выделения около 200 мкл плазмы и отправляли на биоанализ. Образцы целой селезенки, левой доли печени и целой левой почки без больших надпочечников были собраны в конечной точке для измерения NAD⁺. Образцы селезенки, печени и почек были сокращены до 100-400 мг/каждый с записью сырого веса и помещены в пробирку,

содержащую 0,5 н. хлорную кислоту (соотношение 1:4, (мг/мкл)) в течение 30 секунд. Образцы быстро замораживали в сухом льду и хранили при температуре -80°C .

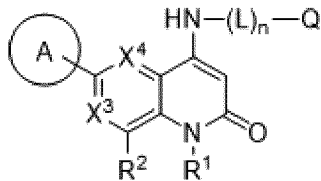
Образцы хранили в 0,5 н. хлорной кислоте сразу после сбора и хранили при температуре -80°C до гомогенизации из-за нестабильности NAD^{+} в матрицах при комнатной температуре. В каждую пробирку добавляли лизирующую матрицу Medal Bead вместе с 4-кратным разведением образца 0,5 н. хлорной кислотой, содержащей ингибитор CD38 и дексаметазон. Образцы гомогенизировали на RETSCH MM40 при скорости 20 м/сек в течение 60 секунд. Гомогенат разбавляли 0,5 н. хлорной кислотой в 100 раз, затем 20 мкл разбавленных образцов смешивали с 20 мкл 50% метанола в воде (0,1% муравьиной кислоты) и 200 мкл метанола (0,1% муравьиной кислоты), содержащего внутренний стандарт (дексаметазон) для осаждения белка. Затем образцы встряхивали в течение 30 с. После центрифугирования при 4°C , 4000 об./мин. в течение 5 мин. супернатант разбавляли в 5 раз 5 мМ формиатом аммония. 15 мкл разбавленного супернатанта вводили в систему ЖХ/МС/МС для количественного анализа.

На фиг. 1А представлен график концентрации NAD^{+} в селезенке в один момент времени после введения различных количеств соединения примера 7. На фиг. 1В представлен график концентрации NAD^{+} в печени в один момент времени после введения различных количеств соединения примера 7.

Различные модификации изобретения, в дополнение к описанным в данном документе, станут очевидны для специалистов в данной области техники из вышеприведенного описания. Такие модификации также входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, включая все патенты, заявки на патенты и публикации, цитируемые в настоящей заявке, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X^3 представляет собой CR^3 или N;

X^4 представляет собой CR^4 или N;

A представляет собой 5-членную гетероарильную группу, имеющую 1, 2 или 3 образующих кольцо гетероатома, выбранные из N, O и S, где 5-членная гетероарильная группа A необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила;

L представляет собой C_{1-4} алкиленовый линкер;

n равно 0 или 1;

Q представляет собой H, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{1-10} галогеналкил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил или 4-14-членный гетероциклоалкил, где каждый из указанных C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{1-10} галогеналкила, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5-14-членного гетероарила и 4-14-членного гетероциклоалкила Q необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из Cy^1 , Cy^1-C_{1-4} алкила, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ и $S(O)_2NR^cR^d$, где указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ и $S(O)_2NR^cR^d$;

каждый Cy^1 независимо выбран из C_{6-10} арила, C_{3-7} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^1 представляет собой C_{1-6} алкил;

каждый из R^2 , R^3 и R^4 независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, C_{3-7} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ и $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил R^2 , R^3 и R^4 необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ и $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

каждый R^a , R^b , R^c , R^d , R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} и R^{d2} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-7} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила и 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил R^a , R^b , R^c , R^d , R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} и R^{d2} необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

или R^c и R^d вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

или R^{c1} и R^{d1} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$,

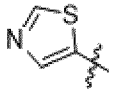
$\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a3}}$, $\text{C}(\text{=NR}^{\text{e3}})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(\text{=NR}^{\text{e3}})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$;

или R^{c2} и R^{d2} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a3}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a3}}$, $\text{C}(\text{=NR}^{\text{e3}})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(\text{=NR}^{\text{e3}})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$;

каждый R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила, где каждый из указанных C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амина, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} галогеналкокси; и

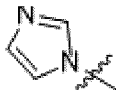
каждый из R^{e} , R^{e1} , R^{e2} и R^{e3} независимо выбран из H, C_{1-4} алкила и CN;

где, если X^3 представляет собой CR^3 и X^4 представляет собой CR^4 , то кольцо А не

представляет собой .

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где А представляет собой имидазолил или тиазолил, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила.

3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где А

представляет собой .

4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^3 представляет собой CR^3 .

5. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^3 представляет собой N.

6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^4 представляет собой CR^4 .

7. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^4 представляет собой N.

8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой метил.

9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a2}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b2}}$,

необязательно замещен OR^a .

18. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой циклогексил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из Su^1 , галогена, C_{1-6} алкила, OR^a и NR^cR^d , где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен OR^a .

19. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой фенил, замещенный C_{1-6} галогеналкил или CN.

20. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой пиридинил, замещенный OR^a .

21. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q выбран из 4-(2-метоксиэтокси)циклогексила, 4-(оксетан-3-иламино)циклогексила, 4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексила, 4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексила, 4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтокси)циклогексила, 4-((2,2-дифторпропил)амино)циклогексила, 4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)циклогексила, 4-((2,2-дифторпропил)амино)циклогексила, 1-гидроксиэтил)циклогексила, 4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтокси)циклогексила, 4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексила, 4-метоксициклогексил, 4,4-дифторциклогексила, 4-(1-гидроксициклопропил)циклогексила, 4-(трифторметил)фенила, 4-цианофенила, 6-(2-морфолиноэтокси)пиридин-3-ила, 6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ила, 6-(2-(диметиламино)этокси)пиридин-3-ила, 6-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)пиридин-3-ила и 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ила.

22. Соединение по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый Su^1 независимо выбран из C_{3-7} циклоалкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из OR^{a1} .

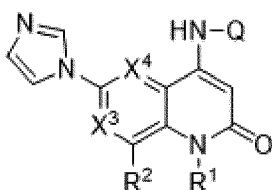
23. Соединение по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль, где Su^1 представляет собой 1-гидроксициклопропил.

24. Соединение по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^a независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, где указанный C_{1-6} алкил R^a необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из OR^{a3} , $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ и $NR^{c3}R^{d3}$.

25. Соединение по любому из пп. 1-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^c и R^d независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и 4-10-членного гетероциклоалкила.

26. Соединение по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемая соль, где n равно 0.

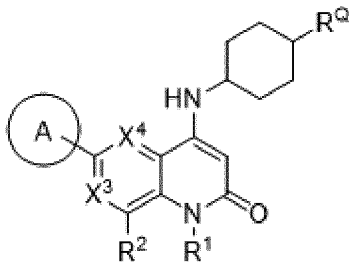
27. Соединение по любому из пп. 1-26, имеющее формулу II:



II,

или его фармацевтически приемлемая соль.

28. Соединение по любому из пп. 1-26, имеющее формулу III:



III,

или его фармацевтически приемлемая соль, где R^Q выбран из C_{u^1} , галогена, C_{1-6} алкила, OR^a и NR^cR^d , где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен OR^a .

29. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X^3 представляет собой CR^3 или N;

X^4 представляет собой CR^4 или N;

A представляет собой 5-членную гетероарильную группу, имеющую 1, 2 или 3 образующих кольцо атома N, причем 5-членная гетероарильная группа A необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} ;

n равно 0;

Q представляет собой фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклоалкил, где каждый указанный фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил Q необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из C_{u^1} , галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CN, OR^a , NR^cR^d и $S(O)_2R^b$, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен OR^a ;

каждый C_{u^1} независимо выбран из C_{3-7} циклоалкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из OR^{a1} ;

R^1 представляет собой C_{1-6} алкил;

каждый из R^2 , R^3 и R^4 представляет собой H;

каждый R^a независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, где указанный C_{1-6} алкил R^a необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из OR^{a3} , $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ и $NR^{c3}R^{d3}$;

каждый R^b независимо выбран из C_{1-6} алкила;

каждый R^c и R^d независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и 4-10-членного гетероциклоалкила;

каждый R^{a1} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила; и

каждый R^{a3} , R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

30. Соединение по п. 1, причем соединение выбрано из:

6-(1H-имидазол-1-ил)-4-(((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)амино)-1-метилхинолин-2(1H)-она;

6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-4-(((1r,4r)-4-(оксетан-3-

иламино)циклогексил)амино)хинолин-2(1H)-она;

6-(1H-имидазол-1-ил)-4-(((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)амино)-1-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-она;

4-(((1r,4r)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)амино)-6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-она;

4-(((1r,4r)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)амино)-6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-1,7-нафтиридин-2(1H)-она;

6-(1H-имидазол-1-ил)-4-(((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)амино)-1-метил-1,7-нафтиридин-2(1H)-она;

2-(1H-имидазол-1-ил)-8-(((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)амино)-5-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-она;

8-(((1r,4r)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)амино)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-она;

2-(1H-имидазол-1-ил)-5-метил-8-((4-(трифторметил)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-она;

2-(1H-имидазол-1-ил)-5-метил-8-((6-(2-морфолиноэтокси)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-она;

6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-4-(((1r,4r)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)амино)хинолин-2(1H)-она;

4-(((1r,4r)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)амино)-6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метилхинолин-2(1H)-она;

6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-4-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)хинолин-2(1H)-она;

2-(((1r,4r)-4-((6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)амино)циклогексил)окси)-N, N-диметилацетамида;

6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-4-((6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)амино)хинолин-2(1H)-она;

4-(((1r,4r)-4-((2,2-дифторпропил)амино)циклогексил)амино)-6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метилхинолин-2(1H)-она;

4-((6-(2-(диметиламино)этокси)пиридин-3-ил)амино)-6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метилхинолин-2(1H)-она;

6-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-4-(((1r,4r)-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)циклогексил)амино)хинолин-2(1H)-она;

8-(((1r,4r)-4-((2,2-дифторпропил)амино)циклогексил)амино)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-она;

8-(1S,4r)-4-((S)-1-гидроксиэтил)циклогексил)амино)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-она;

2-(((1r,4r)-4-((2-(1H-имидазол-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил)амино)циклогексил)окси)-N, N-диметилацетамида;

4-((2-(1H-имидазол-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-8-

ил)амино)бензонитрила;

2-(1H-имидазол-1-ил)-5-метил-8-(((1r,4r)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-она;

2-(1H-имидазол-1-ил)-8-(((1r,4r)-4-метоксициклогексил)амино)-5-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-она;

2-(1H-имидазол-1-ил)-5-метил-8-((6-(2-(пирролидин-1-ил)этоксипиридин-3-ил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-она;

8-((4,4-дифторциклогексил)амино)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-она;

8-(((1r,4r)-4-(1-гидроксициклопропил)циклогексил)амино)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-она; и

8-(((1r,4r)-4-(2-метоксиэтоксипиримидин-5-метил-2-(тиазол-5-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6(5H)-она,

или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеупомянутых.

31. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-30 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

32. Способ ингибирования функции CD38, включающий приведение в контакт соединения по любому из пп. 1-30 или его фармацевтически приемлемой соли с CD38.

33. Способ по п. 32, в котором CD38 находится в клетке.

34. Способ по п. 32, в котором приведение в контакт происходит *in vitro*.

35. Способ по п. 32, в котором приведение в контакт происходит *in vivo*.

36. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-30 или его фармацевтически приемлемой соли.

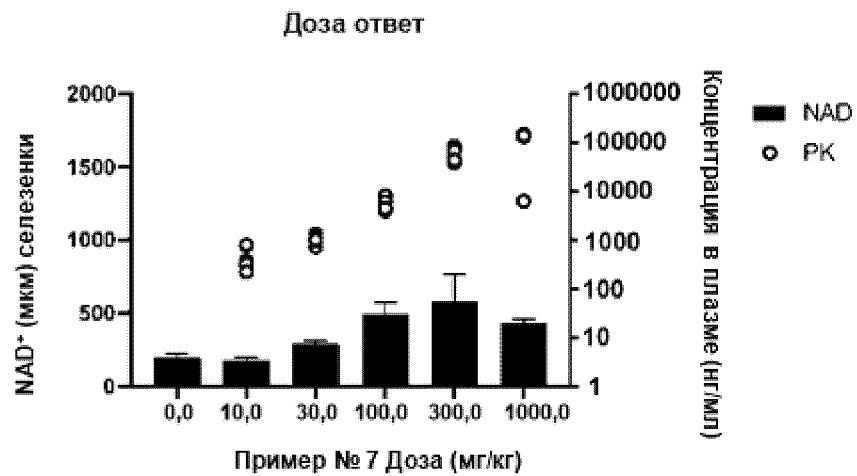
37. Способ по п. 36, в котором где рак выбран из раковых заболеваний, подвергаемых терапии контрольными точками, резистентных раковых заболеваний, подвергаемых лечению контрольными точками, аденозин-зависимых опухолей, опухолей, инфильтрированных Treg, и опухолей, инфильтрированных MDSC.

38. Способ по п. 36, в котором рак представляет собой рак легкого.

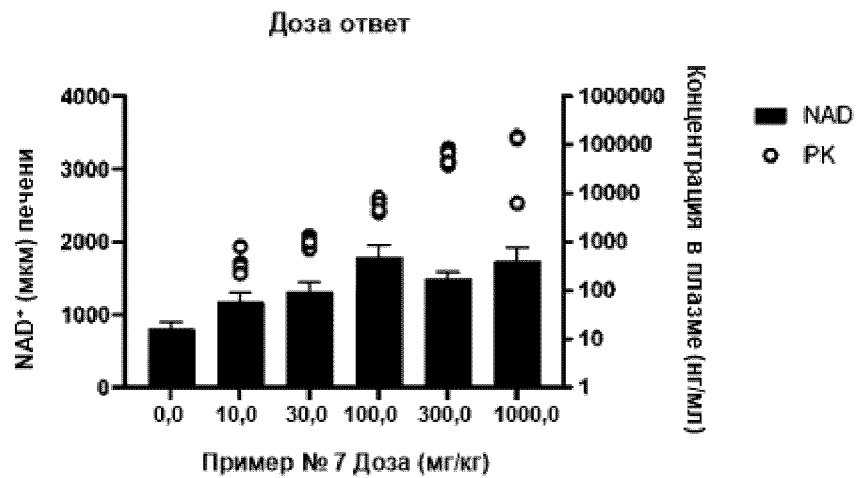
39. Способ по п. 36, в котором рак представляет собой меланому.

40. Способ по п. 36, в котором рак представляет собой рак толстой кишки.

По доверенности



ФИГ. 1А



ФИГ. 1В