

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392018 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.12.04

(22) Дата подачи заявки
2022.02.11

(51) Int.Cl. *A61K 31/4155* (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01) *A61K 31/55* (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01) *A61P 1/00* (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01) *A61P 1/04* (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01) *A61P 9/04* (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01) *A61P 17/02* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) *C07D 261/06* (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) *C07D 413/12* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) *C07D 417/12* (2006.01)

(54) НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ АКТИВАТОРЫ ТРАНСКРИПЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ
YAP ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ РЕПАРАЦИИ ОРГАНОВ

(31) 63/148,868

(32) 2021.02.12

(33) US

(86) PCT/US2022/070631

(87) WO 2022/174256 2022.08.18

(71) Заявитель:

ЗЕ СКРИППС РИСЁРЧ
ИНСТИТЮТ (US)

(72) Изобретатель:

Боллонг Майкл Дж., Шульц Питер Г.,
Чаттерджи Арнаб К., Шэнь Вэйцзюнь,
Накат Г. Ралалаге Эльшан, Гжеляк
Эдита М., Ян Пэн-Юй (US)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложены соединения, или их таутомеры, или их фармацевтически приемлемые соли и их фармацевтические композиции, которые могут селективно активировать Yes-ассоциированный белок 1 (YAP). Активаторы YAP согласно настоящему изобретению можно использовать в различных видах терапии, например для заживления ран и репарации органов, в том числе, например, для лечения хронических язв.

A1

202392018

202392018

A1

НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ АКТИВАТОРЫ ТРАНСКРИПЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ YAP ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ РЕПАРАЦИИ ОРГАНОВ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 63/148868, поданной 12 февраля 2021 года, которая в полном объеме включена в настоящую заявку, как если бы она была полностью изложена в данном документе.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Консервативный путь Hippo-YAP контролирует размер органов у животных.^{1, 2} При активации транскрипционный эффектор такого пути, Yes-ассоциированный белок 1 (YAP), способствует экспрессии пролиферативных и антиапоптотических генных продуктов посредством ядерного взаимодействия с транскрипционными факторами TEAD.³ Активация YAP приводит к пролиферации и прекращению запрограммированной клеточной гибели на уровне органов.⁴ Помимо контроля размера органов, YAP координирует регенеративные реакции у млекопитающих, процесс, который требует рекрутинга и пролиферации эндогенных стволовых клеток и клеток-предшественников.⁵

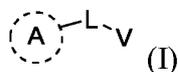
[0003] Помимо контроля размера органов YAP координирует регенеративные реакции у млекопитающих, процесс, который требует рекрутинга и пролиферации эндогенных стволовых клеток и клеток-предшественников.^{5a} Транскрипционная активность YAP имеет важное значение для поддержания стволовости в многочисленных популяциях стволовых клеток, включая плюрипотентные стволовые клетки^{5b}, нейтральные стволовые клетки^{5c}, стволовые клетки кишечника и толстой кишки Lgr5+^{5d, 5e}, предшественники эпидермальных кератиноцитов^{5f} и другие резидентные клетки-предшественники органов. Активация YAP позволяет стволовым клеткам и клеткам-предшественникам восстановить популяцию в органе при повреждении, поскольку усиленная и устойчивая активация YAP способствует регенеративной пролиферации.^{5a, 5g} Кроме того, в предыдущей работе было продемонстрировано, что принудительная экспрессия YAP в терминально дифференцированных клетках, таких как нейроны, маммарный эпителий и экзокринные клетки поджелудочной железы, обратимо переводит такие клетки в более стволоподобное транскрипционное состояние, что обеспечивает продолжительное разрастание *ex vivo* и последующее приживание у мышей.^{5h} В последнее время исследования показали, что генетическая активация YAP может способствовать репаративной пролиферации в

непролиферирующих клетках. Например, инактивация Hippo способствует пролиферации кардиомиоцитов у взрослых мышей, что приводит к усилению функции сердца в моделях сердечной недостаточности у грызунов.⁵ⁱ

[0004] На сегодняшний день попытки активировать YAP фармакологическими средствами были сфокусированы на целевом воздействии на мишени в пути Hippo, которые традиционно поддаются воздействию лекарственных средств, в частности, на разработке ингибиторов активного сайта в киназах MST1/2 и LATS1/2.^{5j} Однако MST1/2 и LATS1/2 принимают участие во многих клеточных функциях, помимо передачи сигналов Hippo, включая контроль клеточного цикла, передачу сигналов стресса и транскрипцию, что подразумевает, что даже селективные ингибиторы таких киназ могут обладать нежелательными целевыми эффектами.^{5k-5p} Таким образом, на сегодняшний день не известны лекарственные средства, способные полностью активировать транскрипционную программу YAP.

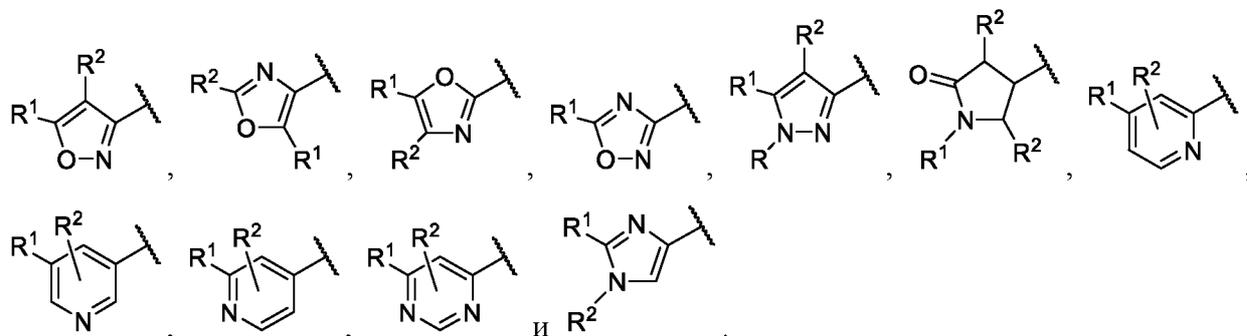
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] Для устранения перечисленных и других недостатков в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), его таутомер или фармацевтически приемлемая соль:



[0006] Кольцо A представляет собой 5-6-членный гетероцикл или гетероарил, в котором от 1 до 4 гетероатомов независимо выбраны из N, O и S. В различных вариантах реализации

кольцо A выбрано из группы, состоящей из:



[0007] R выбран из H и C₁-C₆-алкила.

[0008] R¹ выбран из группы, состоящей из C₆-C₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила (при этом от 1 до 4 гетероарильных членов независимо выбраны из N, O и S).

[0009] R^2 , при наличии, выбран из группы, состоящей из H, C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила (при этом от 1 до 4 гетероарильных членов независимо выбраны из N, O и S).

[0010] В некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 , будучи связанными с соседними атомами, вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют конденсированный C_6 - C_{10} -арил или 5-10-членный гетероарил (при этом от 1 до 4 гетероарильных членов независимо выбраны из N, O и S).

[0011] В некоторых вариантах реализации L представляет собой C(O), C(S) или CH_2 . V представляет собой NR^3R^4 .

[0012] R^3 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 -алкила, $-(C_1-C_6\text{-алкил})-S-(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-C_1-C_6\text{-алкил}-(C_6-C_{10}\text{-арила})$, $-C_1-C_6\text{-алкил}-(5-10\text{-членного гетероарила})$ (при этом от 1 до 4 гетероарильных членов независимо выбраны из N, O и S)), C_3 - C_{14} -циклоалкила, 3-14-членного гетероциклоалкила (при этом от 1 до 4 гетероциклоалкильных кольцевых членов независимо выбраны из N, O и S), $-C_1-C_6\text{-алкил}-(3-14\text{-членного гетероциклоалкила})$ (при этом от 1 до 4 гетероциклоалкильных кольцевых членов независимо выбраны из N, O и S)).

[0013] R^4 выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 -алкила, $-C_1-C_6\text{-алкил}-(C_6-C_{10}\text{-арила})$, 5-10-членного гетероарила (при этом от 1 до 4 гетероарильных членов независимо выбраны из N, O и S).

[0014] В некоторых вариантах реализации R^3 и R^4 вместе с атомом N, с которым они связаны, образуют 5-7-членный гетероциклоалкил, необязательно сконденсированный или спиро-сконденсированный с (3-14-членным гетероциклоалкилом (при этом от 1 до 4 гетероциклоалкильных кольцевых членов независимо выбраны из N, O и S)).

[0015] В формуле (I) любой алкил, арил, циклоалкил, гетероарил и гетероциклоалкил необязательно содержит от одного до четырех заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из -CN, -OH, галогена, оксо, $-OR^A$, $-SR^A$, $-S(O)R^A$, $-S(O)_2R^A$, NR^AR^B , $-C(O)R^A$, $-C(O)_2R^A$, $-NR^AC(O)_2R^B$, $-C(O)NR^AR^B$, $-S(O)NR^AR^B$, $-S(O)_2NR^AR^B$, $-NR^AS(O)R^B$, $NR^AS(O)_2R^B$, 5-10-членного гетероарила (при этом от 1 до 4 гетероарильных членов независимо выбраны из N, O и S).

[0016] R^A и R^B независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, $-C_1-C_6\text{-алкил}-C_6-C_{10}\text{-арила}$, $C(O)C_1-C_6\text{-алкила}$, $C(O)C_1-C_6\text{-алкил}-C_6-C_{10}\text{-арила}$, $C(O)OC_1-C_6\text{-алкила}$, $C_6-C_{10}\text{-арила}$, 3-14-членного гетероциклоалкила (при этом от 1 до 4 гетероциклоалкильных кольцевых членов независимо выбраны из N, O и S), $-C(O)(5-10\text{-членного гетероарила})$ (при этом от 1 до 4 гетероарильных членов независимо выбраны из N, O и S).

[0017] В R^A и R^B каждый арил и гетероциклоалкил необязательно содержит от одного до трех заместителей, независимо выбранных из C_1 - C_6 -алкила, галогена, C_1 - C_6 -галогеналкила

и 3-14-членного гетероциклоалкила (при этом от 1 до 4 кольцевых членов независимо выбраны из N, O и S); и каждый алкил необязательно содержит от одного до трех заместителей, независимо выбранных из галогена, $NR^C R^D$ (где R^C и R^D независимо выбраны из H, C₁-C₆-алкила, C(O)C₁-C₆-алкила и C(O)C₆-C₁₀-арила).

[0018] В настоящем изобретении в другом варианте реализации предложен способ активации Yes-ассоциированного белка 1 (YAP) у субъекта, нуждающегося в этом. Предложенный способ включает введение субъекту соединения формулы (I), его таутомера или фармацевтически приемлемой соли.

[0019] В настоящем изобретении в дополнительном варианте реализации предложен способ лечения заболевания или состояния, этиология которого ухудшается вследствие недостаточной пролиферативной репарации или определяется такой недостаточной репарацией у субъекта, страдающего от указанного заболевания или состояния, или которое можно облегчить посредством индуцированной пролиферации клеток. Предложенный способ включает введение субъекту соединения формулы (I), его таутомера или фармацевтически приемлемой соли.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0020] **Фиг.1А – фиг. 1Е. Фиг. 1А:** Структура и краткое описание клеточной активности соединения **13**. **Фиг. 1В:** Относительные значения яркости и количество клеток из клеток 293А-TEAD-LUC, обработанных в течение 24 часов посредством соединения **13** ($n=3$ биологические реплики; среднее значение и стандартная ошибка среднего). **Фиг. 1С:** Относительные уровни транскриптов YAP-зависимых генов (*ANKRD1*, *CTGF* (фактор роста соединительной ткани), *CYR61*) и самого YAP (*YAP1*) из клеток 293А, обработанных посредством соединения **13**, в среде, содержащей сыворотку или обедненной сывороткой ($n=3$ биологические реплики; среднее значение и стандартное отклонение). **Фиг. 1D:** Кривые анализа представленности групп генов (GSEA) YAP-зависимых наборов генов (отслеживаемых и MSigDB: M2871) из клеток 293А, обработанных в течение 24 часов посредством соединения **13** (10 мкМ; $P<0,0001$, номинальное значение P , GSEA). Данные получены на основе анализа биологически независимых образцов. **Фиг. 1Е:** Значения обогащения P для категорий GO (генная онтология), положительно регулируемых путем 24-часовой обработки посредством соединения **13** (10 мкМ).

[0021] **Фиг. 2А – фиг. 2I.** Соединение **13** способствует разрастанию эпидермальных кератиноцитов *ex vivo* и *in vivo*. Типовые изображения (**фиг. 2А**) и количественное определение (**фиг. 2В**) окрашенных родамином В предшественников эпидермальных

кератиноцитов мыши после обработки посредством соединения **13** (10 мкМ; 10 дней; $n=3$ биологически независимых эксперимента, среднее значение и стандартное отклонение; масштабная линейка = 7 мм). **Фиг. 2С:** Относительная экспрессия целевого транскрипта YAP *CYR61* в ответ на обработку посредством соединения **13** (10 мкМ; $n=3$ биологически независимых эксперимента, среднее значение и стандартное отклонение). **Фиг. 2D:** Типовые гистологические срезы эпидермиса мыши, окрашенные с применением Н&Е (гематоксилин-эозин) и антител к кератину 14 (K14), после десяти дней обработки посредством соединения **13** (10 мг/мл; масштабная шкала = 50 мкм). Толщина эпидермиса (**фиг. 2Е**) и количество кератиноцитов (**фиг. 2F**) у мышей дикого типа или мышей с нокаутом YAP, получавших соединение **13**, в конце исследования ($n=3$ животных; среднее значение и стандартное отклонение). Типовые изображения (**фиг. 2G**) и количественное определение (**фиг. 2H**) гистологического anti-Ki67-окрашивания эпидермиса мыши в конце исследования ($n=3$ животных; среднее значение и стандартное отклонение; масштабная линейка = 50 мкм). **Фиг. 2I:** Относительные уровни целевых транскриптов YAP *CTGF*, *CYR61* и *ANKRD1* в конце исследования ($n=3$; среднее значение и стандартное отклонение; NS= статистически не значимо). Статистический анализ проводили с применением одномерных двусторонних t-критериев (фиг. В, С, Е, F, H и I).

[0022] Фиг. 3А и фиг. 3В. Состав соединения **13** на основе геля способствует развитию превосходной эпидермальной гиперплазии у мыши при местном применении лекарственного средства. Количественное определение (**фиг. 3А**) и типовые гистологические изображения (**фиг. 3В**) у мышей, получавших указанные составы соединения **13** в течение десяти дней.

[0023] Фиг. 4А – фиг. 4D. Местное введение соединения **13** способствует эпидермальному росту у юкатанской карликовой свиньи. **Фиг. 4А:** Толщина эпидермиса, количество кератиноцитов и типовые Н&Е-окрашенные гистологические срезы в конце исследования (день 10). Типовое изображение (**фиг. 4В**) и количественное определение количества ядер (**фиг. 4С**) из дермального слоя свиней, получавших указанные концентрации соединения **13**. **Фиг. 4D:** относительные уровни транскрипта YAP-контролируемых генов *Cyr61* и *Ctgf*, взятых в конце исследования.

[0024] Фиг. 5А – фиг. 5Е. Соединение **13** способствует ускоренному закрытию раны в модели эквивалента кожи человека. Типовые изображения Ki-67-окрашенных срезов (**фиг. 5А**) и количественное определение толщины раны (**фиг. 5В**), диаметра раны (**фиг. 5С**), количества кератиноцитов на рану (**фиг. 5D**) и массовой доли Ki-67-положительных ядер (**фиг. 5Е**) в конце 6-дневного исследования заживления раны *in vitro* с применением эквивалентов кожи человека Mattek.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0025] Настоящее изобретение частично относится к идентификации ряда малых молекул, активирующих YAP, и в различных вариантах реализации оно демонстрирует их полезность в отношении стимулирования разрастания кератиноцитов *ex vivo* и *in vivo*. Соединения согласно настоящему изобретению представляют собой селективные активаторы YAP и, следовательно, применимы для ускорения заживления ран у пациентов с ожогами или хроническими язвами; такие раны представляют собой болезненные состояния, на которые современные стандарты лечения обращают недостаточное внимание.^{39, 40}

[0026] Объективный скрининг на основе репортера позволил идентифицировать низкомолекулярные активаторы транскрипции, регулируемой YAP, которые надежно увеличивают количество клеток *ex vivo* и *in vivo*. Более конкретно, авторы настоящего изобретения использовали клеточную линию 293A, несущую стабильно интегрированную кассету, содержащую 8 копий TEAD-связывающего элемента перед люциферазой (8×GTP-LUC). Такие клетки сохраняют отзывчивость к индуцированному контактным торможением снижению выхода YAP при транскрипции.⁶ TEAD-чувствительный анализ по гену-репортеру (называемый в настоящем документе 293A-TEAD-LUC), адаптировали к 1536-луночному формату, а затем использовали для скрининга библиотеки из ~ 738 тысяч соединений на YAP-индуцирующую активность. Было идентифицировано 98 соединений, которые дозозависимо активировали сигнал TEAD-LUC, не индуцировали цитотоксичность (<20 мкМ), не модифицировали ферментативную активность люциферазы в клетках (<20 мкМ; 293A-CMV-LUC) и не проявляли аннотированной активности в ретроспективных скринингах. 21 из указанных молекул содержали в своих структурах 5-фенил-изоксазолы и представляли собой идентифицированные активаторы с максимальной величиной ответа, как показано в настоящем документе и во всех примерах.

[0027] Определения

[0028] «Алкил» относится к углеводороду с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 1 до примерно 20 атомов углерода. Например, алкил может содержать от 1 до 10 атомов углерода или от 1 до 6 атомов углерода. Типичный алкил включает алкильные группы с прямой цепью, такие как метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, гептил, октил, нонил, децил, ундецил, додецил и т.п., а также включает изомеры с разветвленной цепью алкильных групп с прямой цепью, например, без

ограничения, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ и т.п. Таким образом, алкильные группы включают первичные алкильные группы, вторичные алкильные группы и третичные алкильные группы. Алкильная группа может быть незамещенной или необязательно содержать один или более заместителей, описанных в настоящем документе.

[0029] Каждый из терминов «галоген», «галогенид» и «гало» относится к -F или фтору, -Cl или хлору, -Br или брому или -I или йоду.

[0030] «Галогеналкильная» группа включает моногалогеналкильные группы, полигалогеналкильные группы, в которых все атомы галогена могут быть одинаковыми или разными, и пергалогеналкильные группы, в которых все атомы водорода заменены на одинаковые или разные атомы галогена, такие как атомы фтора и/или хлора. Примеры галогеналкила включают трифторметил, 1,1-дихлорэтил, 1,2-дихлорэтил, 1,3-дибром-3,3-дифторпропил, перфторбутил и т.п.

[0031] Термин «алкокси» относится к O-алкильной группе, содержащей указанное количество атомов углерода. Например, (C₁-C₆)-алкоксигруппа включает -O-метил, -O-этил, -O-пропил, -O-изопропил, -O-бутил, -O-втор-бутил, -O-трет-бутил, -O-пентил, -O-изопентил, -O-неопентил, -O-гексил, -O-изогексил и -O-неогексил.

[0032] Термин «циклоалкил» относится к насыщенной моноциклической, бициклической, трициклической или полициклической 3-14-членной кольцевой системе, такой как C₃-C₈-циклоалкил. Циклоалкил может быть присоединен через любой атом. Типичные примеры циклоалкила включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Циклоалкильная группа может быть незамещенной или необязательно содержать один или более заместителей, описанных в настоящем документе.

[0033] Термин «арил» при применении отдельно или в качестве части другого термина означает карбоциклическую ароматическую группу, конденсированную или неконденсированную, содержащую указанное количество атомов углерода или, если количество не указано, до 14 атомов углерода, например, C₆-C₁₀-арил или C₆-C₁₄-арил. Примеры арильных групп включают фенил, нафтил, бифенил, фенантренил, нафтаценил и т.п. (см., например, *Lang's Handbook of Chemistry* (Dean, J. A., ed) 13th ed. Таблица 7-2 [1985]). Типичный арил представляет собой фенил. Арильная группа может быть незамещенной или необязательно может содержать один или более заместителей, описанных в настоящем документе.

[0034] Термин «гетероатом» относится к N, O и S. Соединения согласно настоящему изобретению, содержащие атомы N или S, могут быть необязательно окислены до соответствующих N-оксидных, сульфоксидных или сульфоновых соединений.

[0035] «Гетероарил», сам по себе или в комбинации с любым другим фрагментом, описанным в настоящем документе, представляет собой моноциклическую ароматическую кольцевую структуру, содержащую от 5 до 10, например, 5 или 6 кольцевых атома, или бициклическую ароматическую группу, содержащую от 8 до 10 атомов, содержащую один или более, например, от 1 до 4, от 1 до 3 или от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из O, S и N. Подразумевают, что гетероарил также включает окисленные S или N, например, сульфинил, сульфонил и N-оксид третичного кольцевого азота. Углерод или гетероатом представляет собой точку присоединения гетероарильной кольцевой структуры, в результате чего образуется стабильное соединение. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, пиридинил, пиридазинил, пиазинил, хинаоксалил, индолизинил, бензо[b]тиенил, хиназолинил, пуринил, индолил, хинолинил, пиримидинил, пирролил, пиазолил, оксазолил, тиазолил, тиенил, изоксазолил, оксатиадиазолил, изотиазолил, тетразолил, имидазолил, триазолил, фуранил, бензофурил и индолил. Гетероарильная группа может быть незамещенной или необязательно может содержать один или более заместителей, описанных в настоящем документе.

[0036] «Гетероциклоалкил» представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную неароматическую моноциклическую, бициклическую, трициклическую или полициклическую кольцевую систему, содержащую от 3 до 14, например, от 3 до 5, от 3 до 6 или от 3 до 7 атомов, в которой от 1 до 3 атомов углерода в кольце заменены на гетероатомы O, S или N. Гетероциклоалкил необязательно сконденсирован с арилом или гетероарилом 5-6-членного кольца и включает окисленные S или N, например, сульфинил, сульфонил и N-оксид третичного кольцевого азота. Точка присоединения гетероциклоалкильного кольца находится у углерода или гетероатома, так что стабильное кольцо сохраняется. Примеры гетероциклоалкильных групп включают, без ограничения, морфолино, тетрагидрофуранил, дигидропиридинил, пиперидинил, пирролидинил, пиперазинил, дигидробензофурил и дигидроиндолил. Гетероциклоалкильная группа может быть незамещенной или необязательно может содержать один или более заместителей, описанных в настоящем документе.

[0037] Термин «нитрил» или «циано» может использоваться взаимозаменяемо и относится к группе -CN.

[0038] Термин «оксо» относится к атому =O, связанному с атомом, который является частью насыщенного или ненасыщенного фрагмента. Таким образом, атом =O может быть

связан с атомом углерода, серы или азота, который является частью циклического или ациклического фрагмента.

[0039] «Гидроксил» или «гидрокси» относится к группе –ОН.

[0040] Один или более необязательных заместителей в любой группе, описанной в настоящем документе, независимо выбран из группы, состоящей из –CN, –ОН, галогена, оксо, –OR^A, –SR^A, –S(O)R^A, –S(O)₂R^A, NR^AR^B, –C(O)R^A, –C(O)₂R^A, –NR^AC(O)₂R^B, –C(O)NR^AR^B, –S(O)NR^AR^B, –S(O)₂NR^AR^B, –NR^AS(O)R^B, –NR^AS(O)₂R^B, 5-10-членного гетероарила (при этом от 1 до 4 гетероарильных членов независимо выбраны из N, O и S).

[0041] R^A и R^B независимо выбраны из группы, состоящей из H, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, –C₁-C₆-алкил-C₆-C₁₀-арила, C(O)C₁-C₆-алкила, C(O)C₁-C₆-алкил-C₆-C₁₀-арила, C(O)OC₁-C₆-алкила, C₆-C₁₀-арила, 3-14-членного гетероциклоалкила (при этом от 1 до 4 гетероциклоалкильных кольцевых членов независимо выбраны из N, O и S), –C(O)(5-10-членного гетероарила (при этом от 1 до 4 гетероарильных членов независимо выбраны из N, O и S)).

[0042] Соединения, описанные в настоящем документе, могут существовать в различных изомерных формах, включая конфигурационные, геометрические и конформационные изомеры, в том числе, например, *цис*- или *транс*-конформации. Предложенные соединения также могут существовать в одной или более таутомерных формах, включая как отдельные таутомеры, так и смеси таутомеров. Подразумевают, что термин «изомер» включает все изомерные формы соединения согласно настоящему описанию, в том числе таутомерные формы указанного соединения. Соединения согласно настоящему изобретению также могут существовать в форме с открытой цепью или в циклизованной форме. В некоторых случаях одна или более циклизованных форм могут образоваться в результате потери воды. Конкретный состав формы с открытой цепью и циклизованной формы может зависеть от способа выделения, хранения или введения соединения. Например, соединение может существовать преимущественно в форме с открытой цепью в кислой среде, но подвергаться циклизации в нейтральной среде. В настоящее изобретение включены все формы.

[0043] Некоторые соединения, описанные в настоящем документе, могут иметь асимметричные центры и, следовательно, существовать в различных энантиомерных и диастереомерных формах. Соединение, описанное в настоящем документе, может быть в форме оптического изомера или диастереомера. Соответственно, настоящее изобретение включает соединения и их применение, как описано в настоящем документе, в форме их оптических изомеров, диастереоизомеров и их смесей, в том числе в форме рацемической смеси. Оптические изомеры соединений согласно настоящему изобретению можно получить известными способами, такими как асимметричный синтез, хиральная

хроматография, технология с псевдодвижущимся слоем или путем химического разделения стереоизомеров с применением оптически активных разделяющих агентов.

[0044] Если не указано иное, термин «стереоизомер» означает один стереоизомер соединения, которое по существу не содержит других стереоизомеров данного соединения. Таким образом, стереомерно чистое соединение, имеющее один хиральный центр, по существу не содержит противоположного энантиомера данного соединения. Стереомерно чистое соединение, имеющее два хиральных центра, по существу не будет содержать других диастереомеров данного соединения. Типичное стереомерно чистое соединение содержит более примерно 80% по массе одного стереоизомера данного соединения и менее примерно 20% по массе других стереоизомеров данного соединения, например, более примерно 90% по массе одного стереоизомера данного соединения и менее примерно 10% по массе других стереоизомеров данного соединения, или более примерно 95% по массе одного стереоизомера данного соединения и менее примерно 5% по массе других стереоизомеров данного соединения, или более примерно 97% по массе одного стереоизомера данного соединения и менее примерно 3% по массе других стереоизомеров данного соединения, или более примерно 99% по массе одного стереоизомера данного соединения и менее примерно 1% по массе других стереоизомеров данного соединения. Стереоизомер, описанный выше, можно рассматривать как композицию, содержащую два стереоизомера, которые присутствуют в их соответствующих массовых процентах, приведенных в настоящем документе.

[0045] Если имеется несоответствие между изображенной структурой и названием, данным такой структуре, то преимущество имеет изображенная структура. Кроме того, если стереохимия структуры или части структуры не обозначена, например, жирными или пунктирными линиями, указанную структуру или часть структуры следует рассматривать как включающую все ее стереоизомеры. Однако в некоторых случаях, когда существует более одного хирального центра, для облегчения описания относительной стереохимии структуры и названия могут быть представлены в виде отдельных энантиомеров. Специалисты в области органического синтеза поймут получены ли указанные соединения в виде отдельных энантиомеров на основании способов, применяемых для их получения.

[0046] В контексте настоящего описания и если не указано иное, термин «соединение» является включительным в том смысле, что он включает соединение или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер и/или таутомер. Так, например, соединение формулы IA или формулы IB включает фармацевтически приемлемую соль таутомера указанного соединения.

[0047] В настоящем описании «фармацевтически приемлемая соль» представляет собой фармацевтически приемлемую соль органической или неорганической кислоты или основания описанного в настоящем документе соединения. Репрезентативные фармацевтически приемлемые соли включают, например, соли щелочных металлов, соли щелочноземельных металлов, соли аммония, водорастворимые и водонерастворимые соли, такие как ацетат, амсонат (4,4-диаминостилбен-2,2-дисульфат), золсульфонат, бензонат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, бутират, кальциевые соли, эдетат кальция, камсилат, карбонат, хлорид, цитрат, соль клавулановой кислоты, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эсилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, гексафторфосфат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, соль миндальной кислоты, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, аммониевую соль N-метилглюкамина, 3-гидрокси-2-нафтоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат (1,1-метен-бис-2-гидрокси-3-нафтоат, эйнбонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, пикрат, полигалактуронат, пропионат, п-толуолсульфонат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, сульфосалицилат, сурамат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид и валерат. Фармацевтически приемлемая соль может содержать в своей структуре более одного заряженного атома. В таком случае фармацевтически приемлемая соль может содержать несколько противоионов. Таким образом, фармацевтически приемлемая соль может содержать один или более заряженных атомов и/или один или более противоионов.

[0048] Термины «лечить», «лечащий» и «лечение» относятся к облегчению или устранению заболевания или симптомов, связанных с заболеванием. В различных вариантах реализации такие термины относятся к минимизации распространения или прогрессирования заболевания в результате введения пациенту с таким заболеванием одного или более профилактических или терапевтических соединений, описанных в настоящем документе.

[0049] Термины «предотвратить», «предотвращающий» и «предотвращение» относятся к предотвращению начала, рецидива или распространения заболевания у пациента в результате введения соединения, описанного в настоящем документе.

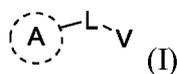
[0050] Термин «эффективное количество» относится к количеству соединения, описанного в настоящем документе, или другого активного ингредиента, достаточному для обеспечения терапевтического или профилактического эффекта при лечении или предотвращении заболевания или для задержки появления или минимизации симптомов, связанных с заболеванием. Кроме того, терапевтически эффективное количество применительно к соединению, описанному в настоящем документе, означает такое

количество терапевтического агента самого по себе или в комбинации с другими видами терапии, которое обеспечивает терапевтический эффект при лечении или предотвращении заболевания. При применении в отношении соединения, описанного в настоящем документе, указанный термин может включать количество, которое улучшает общую терапию, уменьшает или устраняет симптомы или причины заболевания, или повышает терапевтическую эффективность другого терапевтического агента или обладает синергетическим эффектом с таким агентом.

[0051] «Пациент» или «субъект» включает животное, такое как человек, корова, лошадь, овца, ягненок, свинья, курица, индейка, перепелка, кошка, собака, мышь, крыса, кролик или морская свинка. В соответствии с некоторыми вариантами реализации животное представляет собой млекопитающее, такое как млекопитающее, не являющееся приматом, и примат (например, обезьяна и человек). В одном из вариантов реализации пациент представляет собой человека, такого как младенец, ребенок, подросток или взрослый. В настоящем изобретении термины «пациент» и «субъект» используют взаимозаменяемо.

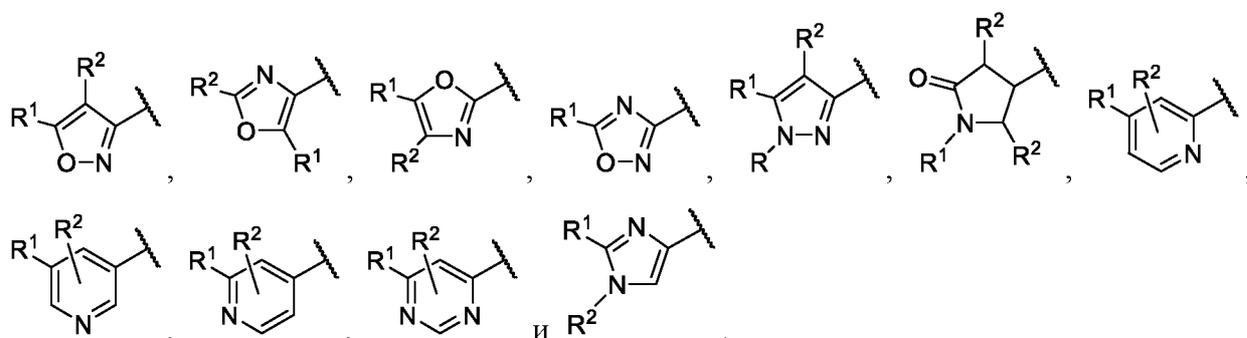
СОЕДИНЕНИЯ

[0052] В различных вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), его таутомер или фармацевтически приемлемая соль:



[0053] Кольцо A представляет собой 5-6-членный гетероцикл или гетероарил, в котором от 1 до 4 гетероатомов независимо выбраны из N, O и S. В различных вариантах реализации

кольцо A выбрано из группы, состоящей из:



[0054] R выбран из H и C₁-C₆-алкила.

[0055] R¹ выбран из группы, состоящей из C₆-C₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила (при этом от 1 до 4 гетероарильных членов независимо выбраны из N, O и S).

[0056] R^2 , при наличии, выбран из группы, состоящей из H, C₆-C₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила (при этом от 1 до 4 гетероарильных членов независимо выбраны из N, O и S).

[0057] В некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 , будучи связанными с соседними атомами, вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют конденсированный C₆-C₁₀-арил или 5-10-членный гетероарил (при этом от 1 до 4 гетероарильных членов независимо выбраны из N, O и S).

[0058] В некоторых вариантах реализации L представляет собой C(O), C(S) или CH₂. V представляет собой NR³R⁴.

[0059] R^3 выбран из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила, -(C₁-C₆-алкил)-S-(C₁-C₆-алкила), -C₁-C₆-алкил-(C₆-C₁₀-арила), -C₁-C₆-алкил-(5-10-членного гетероарила (при этом от 1 до 4 гетероарильных членов независимо выбраны из N, O и S)), C₃-C₁₄-циклоалкила, 3-14-членного гетероциклоалкила (при этом от 1 до 4 гетероциклоалкильных кольцевых членов независимо выбраны из N, O и S), -C₁-C₆-алкил-(3-14-членного гетероциклоалкила (при этом от 1 до 4 гетероциклоалкильных кольцевых членов независимо выбраны из N, O и S)).

[0060] R^4 выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆-алкила, -C₁-C₆-алкил-(C₆-C₁₀-арила), 5-10-членного гетероарила (при этом от 1 до 4 гетероарильных членов независимо выбраны из N, O и S).

[0061] В некоторых вариантах реализации R^3 и R^4 вместе с атомом N, с которым они связаны, образуют 5-7-членный гетероциклоалкил, необязательно сконденсированный или спиро-сконденсированный с (3-14-членным гетероциклоалкилом (при этом от 1 до 4 гетероциклоалкильных кольцевых членов независимо выбраны из N, O и S)).

[0062] R^A и R^B независимо выбраны из группы, состоящей из H, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, -C₁-C₆-алкил-C₆-C₁₀-арила, C(O)C₁-C₆-алкила, C(O)C₁-C₆-алкил-C₆-C₁₀-арила, C(O)OC₁-C₆-алкила, C₆-C₁₀-арила, 3-14-членного гетероциклоалкила (при этом от 1 до 4 гетероциклоалкильных кольцевых членов независимо выбраны из N, O и S), -C(O)(5-10-членного гетероарила (при этом от 1 до 4 гетероарильных членов независимо выбраны из N, O и S)).

[0063] В R^A и R^B каждый арил и гетероциклоалкил необязательно содержит от одного до трех заместителей, независимо выбранных из C₁-C₆-алкила, галогена, C₁-C₆-галогеналкила и 3-14-членного гетероциклоалкила (при этом от 1 до 4 кольцевых членов независимо выбраны из N, O и S); и каждый алкил необязательно содержит от одного до трех заместителей, независимо выбранных из галогена, NR^CR^D (где R^C и R^D независимо выбраны из H, C₁-C₆-алкила, C(O)C₁-C₆-алкила и C(O)C₆-C₁₀-арила).

[0064] В различных вариантах реализации, необязательно в комбинации с любым другим вариантом реализации, описанным в настоящем документе, L представляет собой C(O).

[0065] В некоторых вариантах реализации, необязательно в комбинации с любым другим вариантом реализации, описанным в настоящем документе, R³ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆-алкил или -C₁-C₆-алкил-(5-10-членный гетероарил (при этом от 1 до 4 гетероарильных членов независимо выбраны из N, O и S)). В одном из вариантов реализации R³ представляет собой необязательно замещенный -C₁-C₆-алкил-(5-10-членный гетероарил (при этом от 1 до 4 гетероарильных членов независимо выбраны из N, O и S)).

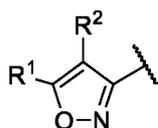
[0066] В дополнительных вариантах реализации, необязательно в комбинации с любым другим вариантом реализации, описанным в настоящем документе, R⁴ представляет собой H.

[0067] В различных вариантах реализации, необязательно в комбинации с любым другим вариантом реализации, описанным в настоящем документе, R¹ представляет собой необязательно замещенный C₆-C₁₀-арил. В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой необязательно замещенный фенил. В других вариантах реализации R¹ представляет собой фенил.

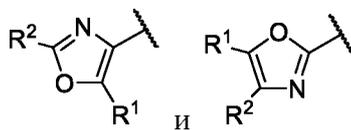
[0068] В различных вариантах реализации, необязательно в комбинации с любым другим вариантом реализации, описанным в настоящем документе, R² представляет собой H.

[0069] В некоторых вариантах реализации, необязательно в комбинации с любым другим вариантом реализации, описанным в настоящем документе, предложено соединение

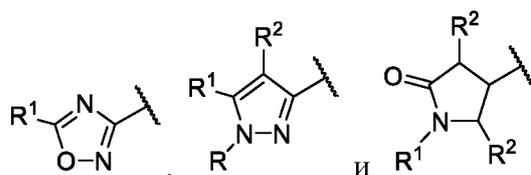
формулы (I), его таутомер или фармацевтически приемлемая соль, в котором кольцо A представляет собой:



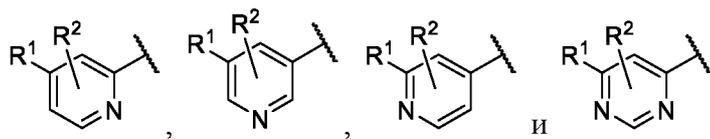
[0070] В других вариантах реализации кольцо A выбрано из:



[0071] В других вариантах реализации кольцо A выбрано из:



[0072] В дополнительных вариантах реализации кольцо $\textcircled{\text{A}}$ выбрано из



[0073] В различных вариантах реализации, необязательно в комбинации с любым другим вариантом реализации, описанным в настоящем документе, в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), его таутомер или фармацевтически приемлемая соль, где:



R¹ представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил (при этом от 1 до 3 гетероарильных членов независимо выбраны из N, O и S)), каждый из которых необязательно содержит от одного до трех заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из Br, Cl, F, -CN, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, -OC₁-C₆-алкила, -OC₁-C₆-галогеналкила, необязательно замещенного фенила, -C(O)R^A;

R² представляет собой H;

L представляет собой C(O);

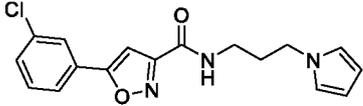
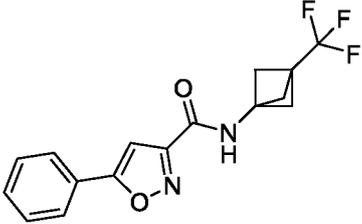
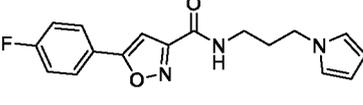
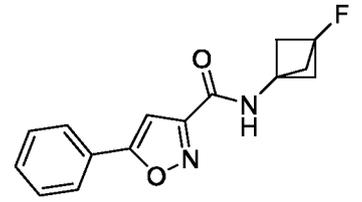
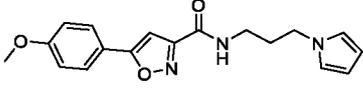
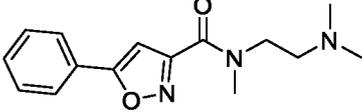
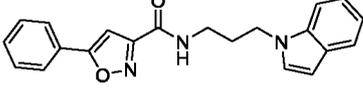
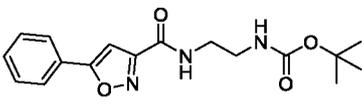
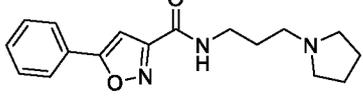
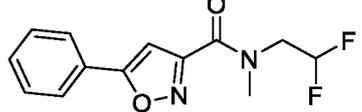
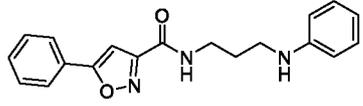
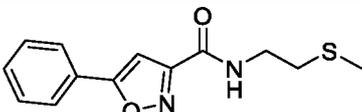
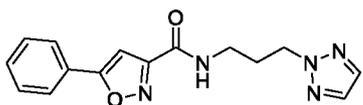
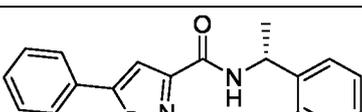
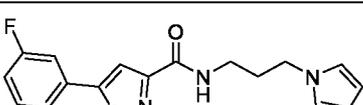
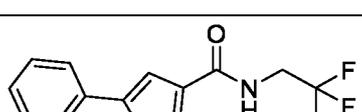
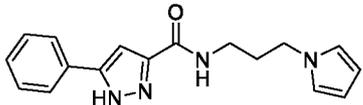
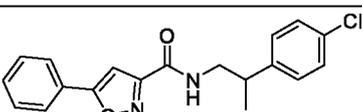
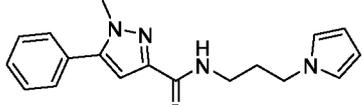
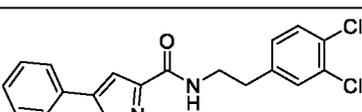
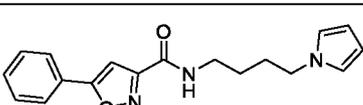
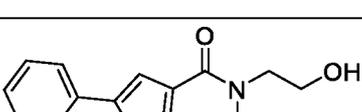
R³ представляет собой -C₁-C₆-алкил-(5-7-членный гетероарил (при этом от 1 до 3 гетероарильных членов независимо выбраны из N, O и S)) или -C₁-C₆-алкил(фенил), при этом гетероарил или фенил необязательно содержит от одного до трех заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из Br, Cl, F, C₁-C₆-алкила, -OC₁-C₆-алкила, C(O)R^A и -C(O)NR^AR^B; и

R⁴ представляет собой H.

[0074] Необязательно в комбинации с любым другим вариантом реализации, описанным в настоящем документе, в дополнительном варианте реализации R¹ представляет собой фенил; и R³ представляет собой необязательно замещенный -C₁-C₆-алкил-(5-членный гетероарил (при этом от 1 до 2 гетероарильных членов независимо выбраны из N, O и S)) или необязательно замещенный C₁-C₆-алкил(фенил).

[0075] В различных вариантах реализации в настоящем изобретении также предложено соединение или его таутомер или его фармацевтически приемлемая соль, перечисленные в таблице 1:

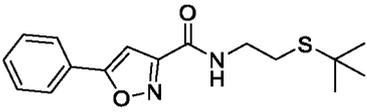
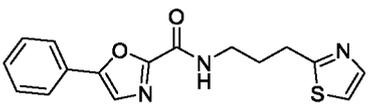
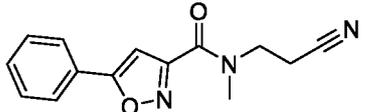
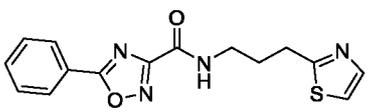
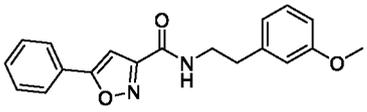
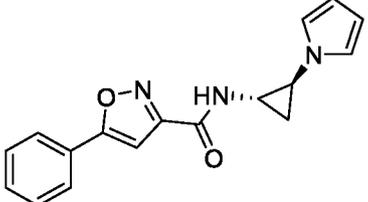
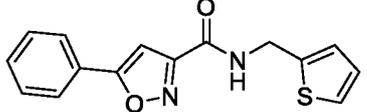
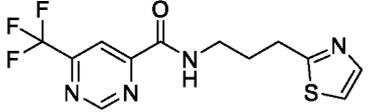
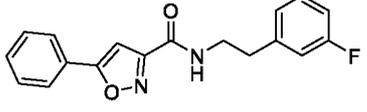
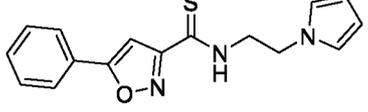
[0076] Таблица 1: Иллюстративные соединения

1		56	
2		57	
3		58	
4		59	
5		60	
6		61	
7		62	
9		63	
10		64	
11		65	
12		66	

13		67	
14		68	
15		69	
16		70	
18		71	
19		72	
20		73	
21		74	
22		75	
24		76	
26		77	
27		78	
28		79	

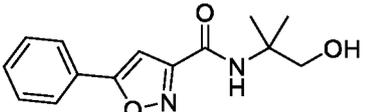
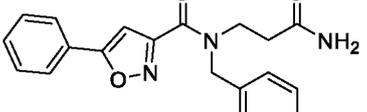
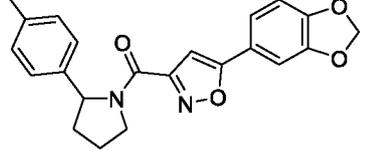
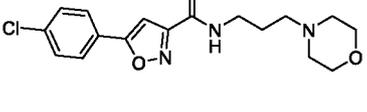
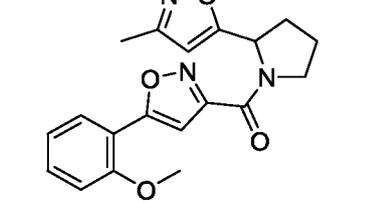
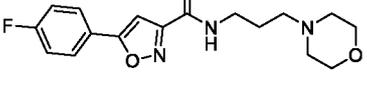
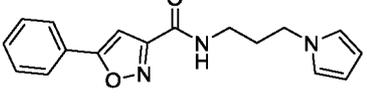
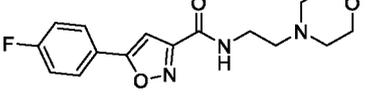
29		80	
31		81	
32		82	
33		83	
34		84	
35		85	
36		86	
37		87	
38		88	
39		89	
40		90	

41		91	
42		92	
43		93	
44		94	
45		95	
46		96	
47		97	
48		98	
49		100	
50		101	

51		102	
52		103	
53		104	
54		105	
55		106	

[0077] В настоящем изобретении в дополнительных вариантах реализации предложено соединение или его таутомер или его фармацевтически приемлемая соль, перечисленные в таблице 2:

[0078] Таблица 2: Иллюстративные соединения

107		133	
108		134	
109		135	
110		136	

111		137	
112		138	
113		139	
114		140	
115		141	
116		142	
117		143	
118		144	

119		145	
120		146	
121		147	
122		148	
123		149	
124		150	
125		151	
126		152	

127		153	
128		154	
129		155	
130		156	
131		157	
132			

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

[0079] В настоящем изобретении также предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество одного или более соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера и/или таутомера в смеси с фармацевтически приемлемым носителем. В некоторых вариантах реализации композиция дополнительно содержит, в соответствии с принятой практикой приготовления фармацевтических составов, один или более дополнительных терапевтических агентов, фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, разбавителей, адъювантов, стабилизаторов, эмульгаторов, консервантов, красителей, буферов, агентов, придающих вкус и аромат.

[0080] В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция содержит соединение, выбранное из соединений, представленных в таблице 1 и таблице 2, или его

фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер и/или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель.

[0081] Фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению приготавливают, дозируют и вводят способом, соответствующим надлежащей медицинской практике. Факторы, которые следует учитывать в этом контексте, включают конкретное расстройство, подлежащее лечению, конкретного субъекта, подлежащего лечению, клиническое состояние субъекта, причину расстройства, место доставки агента, способ введения, схему введения и другие факторы, известные практикующим врачам.

[0082] Вводимое «терапевтически эффективное количество» соединения или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера и/или таутомера определяется перечисленными выше соображениями и представляет собой минимальное количество, необходимое для активации транскрипционной активности YAP, содействия пролиферативной репарации тканей и их комбинаций. Такое количество может быть меньше количества, которое является токсичным для здоровых клеток или субъекта в целом. Как правило, исходное терапевтически эффективное количество вводимого соединения (или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера) согласно настоящему изобретению составляет от примерно 0,01 до примерно 200 мг/кг или от примерно 0,1 до примерно 20 мг/кг массы тела пациента в сутки, при этом типичный начальный диапазон составляет от примерно 0,3 до примерно 15 мг/кг/сутки. Пероральные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки и капсулы, могут содержать от примерно 0,1 мг до примерно 1000 мг соединения (или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера) согласно настоящему изобретению. В другом варианте реализации такие лекарственные формы содержат от примерно 50 мг до примерно 500 мг соединения (или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера) согласно настоящему изобретению. В другом варианте реализации такие лекарственные формы содержат от примерно 25 мг до примерно 200 мг соединения (или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера) согласно настоящему изобретению. В еще одном варианте реализации такие лекарственные формы содержат от примерно 10 мг до примерно 100 мг соединения (или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера) согласно настоящему изобретению. В дополнительном варианте реализации такие лекарственные формы содержат от примерно 5 мг до примерно 50 мг соединения (или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера) согласно настоящему изобретению. В любом из указанных выше вариантов реализации лекарственную форму можно вводить один раз в сутки или два раза в сутки.

[0083] Композиции согласно настоящему изобретению можно вводить перорально, местно, парентерально, с применением ингаляции или спрея или ректально в составах, содержащих единицу дозирования. В контексте настоящего описания термин «парентеральный» включает подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные, интратеральные инъекции или способы инфузии.

[0084] Подходящие пероральные композиции, описанные в настоящем документе, включают, без ограничения, таблетки, лепешки, пастилки, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсию, твердые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры.

[0085] В другом аспекте также включены фармацевтические композиции, подходящие для единичных дозированных форм, содержащие соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемый стереоизомер, соль или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель.

[0086] Композиции согласно настоящему описанию, подходящие для перорального применения, можно получить любым способом, известным в области техники, относящейся к производству фармацевтических композиций. Например, жидкие составы соединений согласно настоящему изобретению содержат один или более агентов, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, вкусоароматических добавок, окрашивающих веществ и консервантов, для получения фармацевтически привлекательных препаратов соединения, предложенного в настоящем изобретении.

[0087] Для композиций в виде таблеток для изготовления таблеток используют соединение согласно настоящему изобретению в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Примеры таких вспомогательных веществ включают, без ограничения, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие агенты и вещества для улучшения распадаемости таблеток, например кукурузный крахмал или альгиновую кислоту; связующие агенты, например крахмал, желатин или аравийскую камедь, и смазывающие агенты, например стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. Таблетки могут не иметь покрытия или на них может быть нанесено покрытие с помощью известных способов нанесения покрытия для замедления распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте и, тем самым, обеспечения пролонгированного терапевтического действия в течение требуемого периода времени. Например, можно использовать материал, обеспечивающий временную задержку, такой как глицерилмоностерат или глицерилдистеарат.

[0088] Составы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водной или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

[0089] Для приготовления водных суспензий соединение согласно настоящему изобретению смешивают с вспомогательными веществами, подходящими для поддержания стабильной суспензии. Примеры таких вспомогательных веществ включают, без ограничения, карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовую камедь и аравийскую камедь.

[0090] Пероральные суспензии также могут содержать диспергирующие или смачивающие агенты, такие как природный фосфатид, например, лецитин, или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например, полиоксиэтилен стеарат, или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например, гептадекаэтиленоксицетанол, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такие как моноолеат полиоксиэтиленсорбита, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, например, полиэтиленсорбитан моноолеат. Водные суспензии также могут содержать один или более консервантов, например, этил- или н-пропил-п-гидроксibenзоат, одно или более окрашивающих веществ, одну или более вкусоароматических добавок и один или более подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

[0091] Масляные суспензии можно получить путем суспендирования соединения согласно настоящему изобретению в растительном масле, например, арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт.

[0092] Для получения лекарственных препаратов для перорального применения с приятным вкусом можно добавлять подсластители, такие как подсластители, описанные выше, и вкусоароматические добавки. Для сохранения в указанные композиции в качестве консерванта можно добавлять антиоксидант, такой как аскорбиновая кислота.

[0093] Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для получения водной суспензии путем добавления воды, обеспечивают соединение согласно настоящему изобретению в

смеси с диспергирующим или смачивающим агентом, суспендирующим агентом и одним или более консервантами. Примерами подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов являются вещества, перечисленные выше. Кроме того, могут присутствовать дополнительные вспомогательные вещества, например, подсластители, вкусоароматические добавки и окрашивающие вещества.

[0094] Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению также могут быть в форме эмульсий типа «масло в воде». Масляная фаза может представлять собой растительное масло, например, оливковое масло или арахисовое масло, или минеральное масло, например, жидкий парафин, или смеси перечисленных масел. Подходящие эмульгаторы могут представлять собой природные камеди, например, арабийскую камедь или трагакантовую камедь, природные фосфатиды, например, соевые бобы, лецитин, а также сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и гексита, ангидриды, например, сорбитан моноолеат, и продукты реакции конденсации указанных неполных сложных эфиров с этиленоксидом, например, полиоксиэтиленсорбитан моноолеат. Эмульсии также могут содержать подсластители и вкусоароматические добавки.

[0095] Сиропы и эликсиры можно приготовить с добавлением подсластителей, например, глицерина, пропиленгликоля, сорбита или сахарозы. Такие составы также могут содержать смягчительное средство, консервант и вкусоароматические добавки и окрашивающие вещества.

[0096] Фармацевтические композиции могут быть представлены в форме стерильной водной или масляной суспензии для инъекций. Такую суспензию можно получить согласно известному уровню техники с применением указанных подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов, перечисленных выше. Стерильный препарат для инъекций также может представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций в нетоксичном, приемлемом для парентерального введения разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Приемлемые носители и растворители, которые можно применять, включают воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для такой цели можно использовать любое безвкусное нелетучее масло, в том числе синтетические моно- и диглицериды. Кроме того, при получении препаратов для инъекций находят применение жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

[0097] Соединения, описанные в настоящей заявке, также можно использовать в форме суппозитория для ректального введения лекарственного средства. Такие композиции

можно получить путем смешивания лекарственного средства с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при обычных температурах, но жидким при ректальной температуре и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Такие вещества включают масло какао и полиэтиленгликоли.

[0098] Композиции для парентерального введения вводят в стерильной среде. В зависимости от применяемого носителя и концентрации лекарственного средства в составе состав для парентерального введения может представлять собой суспензию или раствор, содержащий растворенное лекарственное средство. В парентеральные композиции также можно добавлять адъюванты, такие как местные анестетики, консерванты и буферные агенты.

[0099] СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

[00100] В дополнительных вариантах реализации, проиллюстрированных с помощью данных и примеров, приведенных в настоящем документе, в изобретении предложен способ активации Yes-ассоциированного белка 1 (YAP) у субъекта, нуждающегося в этом. Указанный способ включает введение субъекту соединения, описанного в настоящем документе, такого как соединение формулы (I), или его таутомера или его фармацевтически приемлемой соли.

[00101] Преимущество соединений, описанных в настоящем документе, заключается в их селективности в отношении активации YAP и, таким образом, в отношении уменьшения нежелательной пролиферации. Таким образом, предложенные соединения являются особенно полезными в терапии, например, в способе лечения заболевания или состояния, этиология которого ухудшается вследствие недостаточной пролиферативной репарации или определяется такой недостаточной репарацией у субъекта, страдающего от указанного заболевания или состояния. В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние представляет собой заболевание или состояние, которое можно облегчить посредством индуцированной пролиферации клеток. Предложенный способ включает введение субъекту соединения, описанного в настоящем документе, такого как соединение формулы (I), или его таутомера или фармацевтически приемлемой соли.

[00102] В некоторых вариантах реализации указанный способ применим для заживления раны или репарации органа, когда заболевание или состояние требует заживления раны или требует репарации органа. Примеры органов включают легкое, сердце, печень, поджелудочную железу, печень и кишечник.

[00103] В других вариантах реализации указанное заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из ожога, язвы, сердечной недостаточности и воспалительного заболевания кишечника. Примеры язвы включают хроническую язву, язву, обусловленную синдромом диабетической стопы, и варикозную язву нижней конечности.

[00104] Примеры заболеваний и состояний, которые можно лечить способами, описанными в настоящем документе, включают следующие заболевания: язву, обусловленную синдромом диабетической стопы (DFU), венозную язву (варикозную язву), пролежневые язвы, глубокие ожоги или ожоги второй степени, экзему, псориаз, целлюлит, поверхностную пиодермию, атопический дерматит, буллезный эпидермолиз, склероатрофический лишай, ихтиоз, витилиго, акральная синдром шелушения кожи, синдром Блау, первичный кожный амилоидоз, кожный абсцесс, блефарит, фурункулез, капиллярит, целлюлит, истирание роговицы, эрозию роговицы, ксероз, красный плоский лишай, простой хронический лишай, идиопатический легочный фиброз (IPF), острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), эмфизему, силикоз, асбестоз, пневмокониоз, алюминоз, бокситный фиброз, бериллиоз, сидероз, станноз, талькоз легких, лабрадорское легкое (пневмокониоз, вызванный вдыханием смешанных пылей), саркоидоз, гиперчувствительный пневмонит (HP)/экзогенный аллергический альвеолит (EAA), десквамативную интерстициальную пневмонию (DIP), респираторный бронхиолит с интерстициальным заболеванием легких (RBILD), острую интерстициальную пневмонию (AIP), неспецифическую интерстициальную пневмонию (NSIP), криптогенную организующуюся пневмонию (COP = идиопатический BOOP (облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией)), вторичную организующуюся пневмонию (BOOP), лимфоидную интерстициальную пневмонию (LIP), идиопатическую интерстициальную пневмонию с неуточненной этиологией, гиперэозинофильные заболевания легких, туберкулез (TB), отек легких, интерстициальное заболевание легких, криптогенную организующуюся пневмонию (COP), повреждение легких, связанное с употреблением электронных сигарет или вейпов (EVALI), хантавирусный легочный синдром (HPS), гистоплазмоз, болезнь легионеров, заболевание легких, вызванное комплексом *Mycobacterium avium* MAC, дефицит альфа-1-антитрипсина, аспергиллез, лимфангиолейомиоматоз (LAM), ближневосточный респираторный синдром (MERS), нетуберкулезное микобактериальное заболевание легких (NTM), легочную эмболию, синдром Гудпасчера, идиопатический гемосидероз легких, альвеолярный протеиноз, амилоидоз легких, первичную легочную лимфому, первичную цилиарную дискинезию (без или с транспозицией органов), редкую причину гиперчувствительного

пневмонита (все причины, кроме болезни легких сельскохозяйственных рабочих и болезни легких любителей птиц), легочные артериовенозные мальформации при наследственной геморрагической телеангиэктазии (ННТ), интерстициальное заболевание легких при системном склерозе, интерстициальное заболевание легких при ревматоидном артрите, интерстициальное заболевание легких при идиопатических воспалительных миопатиях (полимиозит, дерматомиозит, антисинтетазный синдром), интерстициальное заболевание легких при синдроме Шегрена, интерстициальное заболевание легких при смешанном заболевании соединительной ткани (MCTD), интерстициальное заболевание легких при перекрестных синдромах, интерстициальное заболевание легких при недифференцированном заболевании соединительной ткани, облитерирующий бронхиолит (у пациентов без трансплантации), инфекционный колит, язвенный колит, болезнь Крона, ишемический колит, радиационный колит, язвенную болезнь, рак кишечника, непроходимость кишечника, ревматоидный артрит, псориатический артрит, тиреоидит Хашимото, системную красную волчанку, рассеянный склероз, болезнь Грейвса, сахарный диабет 1 типа, псориаз, анкилозирующий спондилит, склеродермию, миозит, подагру, синдром антифосфолипидных антител (APS), васкулит, дилатационную кардиомиопатию, гипертрофическую кардиомиопатию, рестриктивную кардиомиопатию, систолическую сердечную недостаточность, диастолическую сердечную недостаточность (сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса), дефект межпредсердной перегородки, дефект предсердно-желудочковой перегородки, коарктацию аорты, удвоение выходного отверстия правого желудочка, d-транспозицию магистральных артерий, аномалию Эбштейна, синдром гипоплазии левых отделов сердца, прерванную дугу аорты, атрезию легочной артерии, единственный желудочек, тетралогию Фалло, полное аномальное впадение легочных вен, атрезию трехстворчатого клапана, общий артериальный ствол, дефект межжелудочковой перегородки, поликистозное заболевание почек, несахарный диабет, болезнь Гудпасчера, Ig A-васкулит, Ig A-нефропатию, волчаночный нефрит, нефротический синдром у взрослых, нефротический синдром у детей, гемолитико-уремический синдром, спонгиозную почку, дисплазию почки, стеноз почечной артерии, реноваскулярную гипертензию, почечный канальцевый ацидоз, синдром Альпорта, гранулематоз Венгера, синдром Алажиля, цистиноз, болезнь Фабри, фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS), гломерулонефрит, aГУС (атипичный гемолитико-уремический синдром), гемолитико-уремический синдром (HUS), пурпура Шенлейна-Геноха, Ig A-нефропатию (болезнь Бергера), интерстициальный нефрит, болезнь минимальных изменений, нефротический синдром, тромбоцитопеническую тромбогемолитическую пурпура (ТТР), гранулематоз с полиангиитом (GPA), болезнь

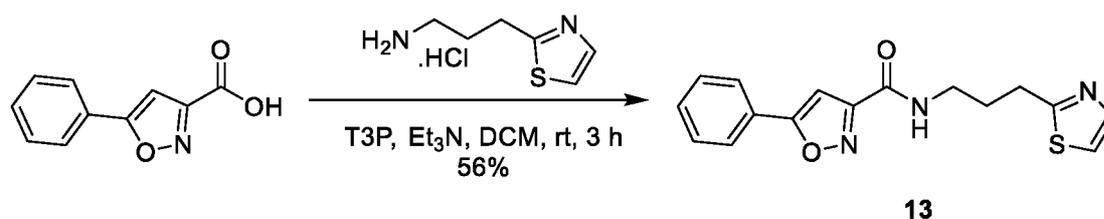
Стилла у взрослых, агаммаглобулинемию, очаговую алопецию, аутоиммунный ангионевротический отек, аутоиммунную вегетативную дистонию, аутоиммунный энцефаломиелит, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный миокардит, аутоиммунный оофорит, аутоиммунный орхит, аутоиммунный панкреатит, аутоиммунную ретинопатию, аутоиммунную крапивницу, аксональную и нейронную нейропатию (AMAN), болезнь Бало, буллезный пемфигоид, глютенную болезнь, хронический рецидивирующий множественный остеомиелит (CRMO), синдром Черджа-Строса (CSS) или эозинофильный гранулематоз (EGPA), рубцующийся пемфигоид, синдром Когана, болезнь холодных агглютининов, миокардит Коксаки, синдром Тибьержа-Вейсенбаха, герпетиформный дерматит, дерматомиозит, болезнь Девика (нейромиелит зрительного нерва), дискоидную волчанку, эозинофильный эзофагит (ЕоЕ), эозинофильный фасцит, узловатую эритему, первичную криоглобулинемию смешанного типа, гигантоклеточный артериит (височный артериит), гигантоклеточный миокардит, гранулематоз с полиангиитом, синдром Гийена-Барре, тиреоидит Хашимото, болезнь Шенлейна-Геноха (HSP), гестационный герпес или пемфигоид беременных (PG), гипогаммаглобулинемию, IgG4-связанное склерозирующее заболевание, иммунную тромбоцитопеническую пурпура (ITP), миозит с включенными тельцами (IBM), синдром Ламберта-Итона, лейкоцистокластический васкулит, IgA зависимый линейный дерматоз (LAD), микроскопический полиангиит (MPA), смешанное заболевание соединительной ткани (MCTD), язву Мурена, болезнь Мухи-Габерманна, мультифокальную моторную нейропатию (MMN) или MMNCB (MMN с блокадой проводимости), рассеянный склероз, миастению гравис, миозит, нарколепсию, неонатальную волчанку, нейромиелит зрительного нерва, нейтропению, глазной рубцующийся пемфигоид, неврит зрительного нерва, палиндромный ревматизм (PR), синдром PANDAS, паранеопластическую дегенерацию мозжечка (PCD), пароксизмальную ночную гемоглобинурию (PNH), синдром Парри-Ромберга, парспланит (периферический увеит), синдром Персонейджа-Тернера, пемфигус, периферическую нейропатию, примерновенозный энцефаломиелит, пернициозную анемию (РА), POEMS-синдром, узелковый полиартериит, полигландулярные синдромы типа I, II, III, ревматическую полимиалгию, полимиозит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, прогестероновый дерматит, истинную эритроцитарную аплазию (PRCA), гангренозную приодермию, болезнь Рейно, реактивный артрит, симпатическую рефлекторную дистрофию, рецидивирующий полихондрит, синдром беспокойных ног (RLS), забрюшинный фиброз, ревматическую лихорадку, ревматоидный артрит, саркоидоз, синдром Шмидта, склерит, склеродермию, синдром Шегрена, аутоиммунную реакцию сперматозоидов и яичек, синдром скованного человека (SPS), подострый бактериальный

эндокардит (SBE), синдром Сусака, симпатическую офтальмию (SO), артериит Такаясу, височный артериит/гигантоклеточный артериит, тромбоцитопеническую пурпура (ТТР), тиреод-ассоциированную орбитопатию (TED), синдром Алажиля, алкогольную болезнь печени, аутоиммунный гепатит, атрезию желчевыводящих путей, цирроз печени, дефицит лизосомальной кислой липазы (LAL-D), желтуху новорожденных, неалкогольную жировую болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, первичный билиарный холангит (PBC) и прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (PFIC).

[00105] ПРИМЕРЫ

[00106] Дополнительные варианты реализации настоящего изобретения заключаются в конкретных примерах и данных, более подробно описанных в настоящей заявке.

[00107] **Пример 1А: Синтез 5-фенил-N-(3-(тиазол-2-ил)пропил)изоксазол-3-карбоксамида (соединение 13):**

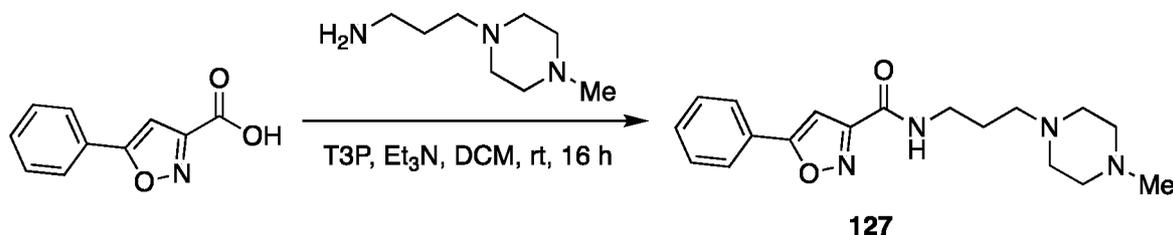


DCM – дихлорметан
rt – комнатная температура
h – час

[00108] При перемешивании к раствору 5-фенил-1,2-оксазол-3-карбоновой кислоты (5,50 г, 29,1 ммоль, 1,0 экв.) и дигидрохлорида 3-(тиазол-2-ил)пропан-1-амина (4,13 г, 29,1 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (60,0 мл) добавляли триэтиламин (12,6 мл, 90,1 ммоль, 3,1 экв.) при комнатной температуре и перемешивали в течение 5 минут. Указанный раствор охлаждали до 0 °С и добавляли пропилфосфоновый ангидрид (ТЗР, 50% раствор в этилацетате, 59,2 мл, 93,0 ммоль, 3,2 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, после чего реакцию смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 75 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии, используя градиент подвижной фазы от 0 до 50% этилацетата в гексане, с получением 5-фенил-N-(3-(тиазол-2-ил)пропил)изоксазол-3-карбоксамида (соединение 13, 5,20 г, 16,3 ммоль, 56%) в виде твердого вещества белого цвета.

[00109] Пример 1В: Альтернативный синтез 5-фенил-*N*-(3-(тиазол-2-ил)пропил)изоксазол-3-карбоксамид (соединение 13): 5-фенилизоксазол-3-карбоновую кислоту (1,0 г, 5,3 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в 15 мл безводного ДМФА и охлаждали раствор на ледяной бане; к раствору добавляли НАТУ ((2-(1*H*-7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний гексафторфосфат)) (2,0 г, 5,3 ммоль, 1,0 экв.) с последующим добавлением порциями основания Хунига (диизопропилэтиламин) (1,9 мл, 10,6 ммоль, 2,0 экв.), после чего перемешивали полученную смесь в течение 15 минут. Добавляли 3-(тиазол-2-ил)пропан-1-амин (827 мг, 5,8 ммоль, 1,1 экв.) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Анализ методами ТСХ и ЖХ-МС показал, что исходный материал был израсходован и превратился в требуемый продукт. Затем смесь фильтровали через ватную пробку, летучие вещества удаляли в вакууме и очищали продукт с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при сухой загрузке неочищенной реакционной смеси (от 30 до 70% этилацетата в гексане). После хроматографии соединение повторно суспендировали в 10 мл смеси ацетон/толуол 5:1 и солюбилизировали с обратным холодильником. Раствор охлаждали до комнатной температуры и после выдерживания в течение ночи при -20 °С кристаллизованное твердое вещество фильтровали на фриттованной воронке, промывали ледяным ацетоном и высушивали путем отсасывания.

[00110] Пример 2: Синтез *N*-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]-5-фенил-1,2-оксазол-3-карбоксамид (соединение 127):

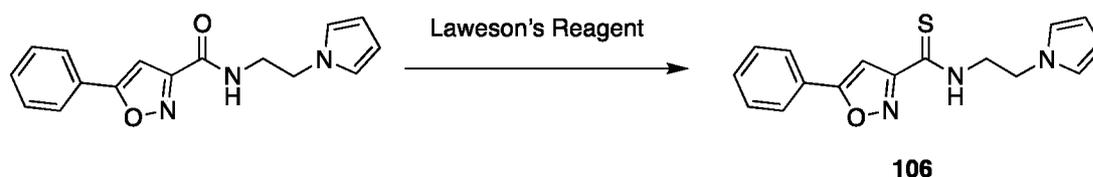


DCM – дихлорметан
 rt – комнатная температура
 h – час

[00111] При перемешивании к раствору 5-фенил-1,2-оксазол-3-карбоновой кислоты (150 мг, 793 мкмоль, 1,0 экв.) и 3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропан-1-амин (125 мг, 793 мкмоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (5,0 мл) добавляли триэтиламин (343 мкл, 2,46 ммоль, 3,1 экв.) при комнатной температуре и перемешивали в течение 5 минут. Указанный раствор охлаждали до 0 °С и добавляли пропилфосфоновый ангидрид (ТЗР, 50% раствор в этилацетате, 1,61 мл, 2,54 ммоль, 3,2 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, после чего удаляли летучие вещества в вакууме. Неочищенное вещество сначала очищали с помощью колоночной хроматографии с

применением в качестве подвижной фазы 10% метанольного аммиака в дихлорметане. Полученное соединение снова очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали требуемые фракции с получением *N*-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]-5-фенил-1,2-оксазол-3-карбоксамид (соединение **127**, 63,0 мг, 188 мкмоль, 24%) в виде твердого вещества белого цвета с желтоватым оттенком.

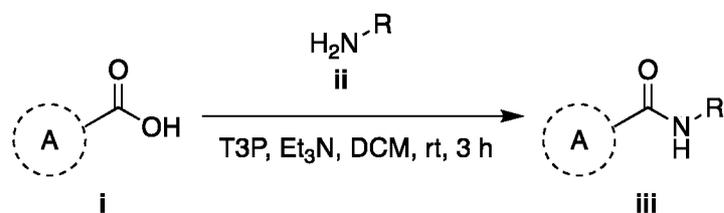
[00112] Пример 3: Синтез *N*-(2-(1H-пиррол-1-ил)этил)-5-фенилизоксазол-3-карботиоамида (соединение **106)**



реагент Лавессона

[00113] При перемешивании к раствору 5-фенил-*N*-[2-(1H-пиррол-1-ил)этил]-1,2-оксазол-3-карбоксамид (200 мг, 711 мкмоль) в тетрагидрофуране (8,00 мл) добавляли бис(4-метоксифенил)-1,3,2λ⁵,4λ⁵-дитиадифосфетан-2,4-дитион (реагент Лавессона, 863 мг, 3 экв., 2,13 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 65 °С в течение 18 часов. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до получения неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью комбифлэш-хроматографии с применением 12,0 г колонки Redi Sep и элюировали посредством от 15 до 20% этилацетата в гептане. Требуемые фракции концентрировали и полученное твердое вещество промывали диэтиловым эфиром и высушивали под вакуумом с получением *N*-(2-(1H-пиррол-1-ил)этил)-5-фенилизоксазол-3-карботиоамида в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

[00114] Пример 4: Синтезы дополнительных соединений



DCM – дихлорметан
 rt – комнатная температура
 h – час

[00115] Синтез соединений **1-105**, а также повторный синтез некоторых известных соединений (**107-157**) проводили в соответствии с иллюстративными процедурами, описанными для соединений **13** и **127**. При перемешивании к раствору соответствующей карбоновой кислоты (**i**, 1,0 экв.) и соответствующего амина (**ii**, 1,0 экв.) в дихлорметане добавляли при комнатной температуре триэтиламин (3,1 экв.) и перемешивали в течение 5 минут. Указанный раствор охлаждали до 0 °С и **добавляли** пропилфосфоновый ангидрид (ТЗР, 50% раствор в этилацетате, 3,2 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, после чего удаляли летучие вещества в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии с получением требуемого соединения в виде порошка или снова очищали с применением обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. Методами ЖХ/МС и/или ¹Н ЯМР было подтверждено, что все синтезированные соединения имели чистоту более 95%.

[00116] Пример 5: Анализ активации YAP

[00117] Для иллюстрирования соединений формулы (I) и соединений, представленных в таблицах 1 и 2, 5-фенил-3-карбоксамид-замещенный изоксазольный остов был идентифицирован и продемонстрирован в соединении **13**, тиазол-замещенном производном, которое дозозависимо индуцировало активность люциферазы в клетках 293A-TEAD-LUC в присутствии или в отсутствие сыворотки при высевании клеток с высокой плотностью (EC₅₀ = 1,5 и 1,6 мкМ, соответственно; фиг. 1А и фиг. 1В). Результаты показали, что соединение **1** не имитирует слабо YAP-активирующие свойства сыворотки.⁷

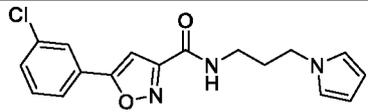
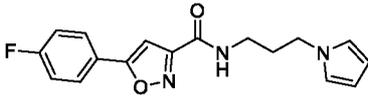
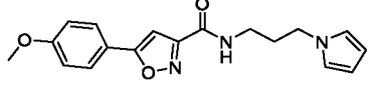
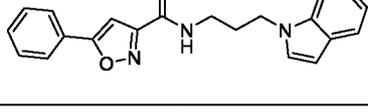
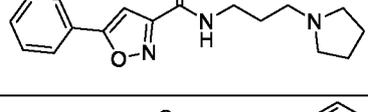
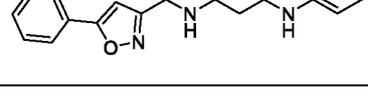
[00118] Величина такого транскрипционного ответа аналогична величине, наблюдаемой при нокдауне основного белка NF2 сигнального пути Hippo (Merlin) в анализах по гену-репортеру.⁸ Обработка соединением **13** также дозозависимо способствовала ассоциации белков YAP и TEAD в клетках и индуцировала ядерную локализацию YAP в ответ на повышенную плотность клеток, что указывает на то, что обработка соединением **13** позволяет преодолевать YAP-подавляющее действие активации пути Hippo.

[00119] Кроме того, обработка соединением **13** значительно повышала уровни YAP-контролируемых транскриптов (т.е. ANRKD1, *CYR61*, *CTGF*) в клетках 293A и других клеточных линиях человека (т.е. MCF-10A, HEK293T, H69, HaCaT), но не увеличивала уровни самого YAP (*YAP1*), что указывает на то, что соединение **1** широко активирует YAP, но не посредством положительной регуляции YAP-транскрипта (фиг. 1С). С помощью анализа представленности групп генов (GSEA) профилирование экспрессии клеток 293A на основе секвенирования РНК показало, что соединение **13** увеличивало количество транскриптов аннотированных YAP-связывающих локусов, также как ранее

транскрипционных мишеней YAP.⁹⁻¹¹ Аналогично, согласно определению с применением анализа DAVID (база данных для аннотации, визуализации и интегрированного обнаружения) обработка соединением **13** положительно регулировало транскрипты, связанные с клеточным ростом, дифференцировкой и заживлением ран (фиг. 1D и фиг. 1E). Кроме того, способность соединения **13** активировать сигнал репортера TEAD-LUC и положительно регулировать YAP-контролируемые транскрипты зависела от присутствия белка YAP, что указывает на то, что соединение **13** является надежным и специфическим активатором транскрипционной активности YAP, который действует против хода транскрипции от YAP.

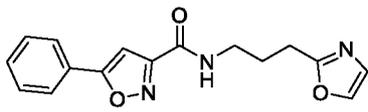
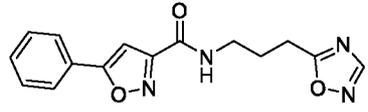
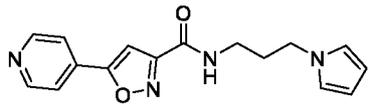
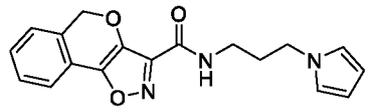
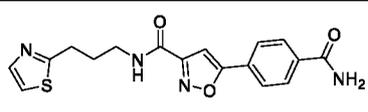
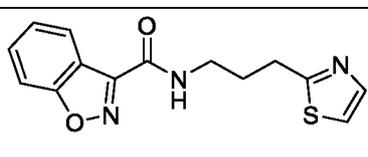
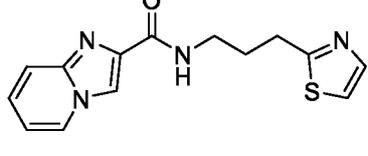
[00120] Дополнительные соединения согласно настоящему изобретению подвергали анализу, описанному выше. Результаты и выбранные характеристические данные представлены ниже в таблицах 3 и 4.

[00121] **Таблица 3: YAP-активация соединений при анализе активации TEAD-LUC**

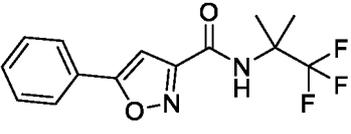
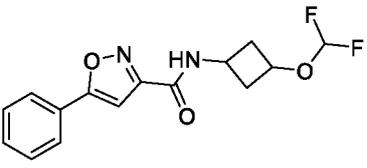
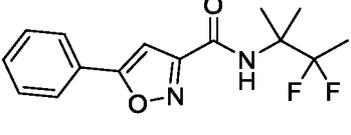
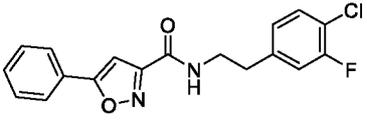
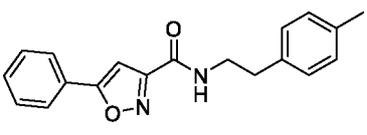
Соединение	Структура	МС (M+1)	ЯМР	Анализ активации TEAD-LUC [мкМ]	
				EC ₅₀	Цитотоксичность IC ₅₀
1		330,1		>20	>20
2		314,1		1,13	>20
3		326,2		>20	>20
4		346,1		1,41	>20
5		300,6		>20	>20
6		322,1		0,91	>20

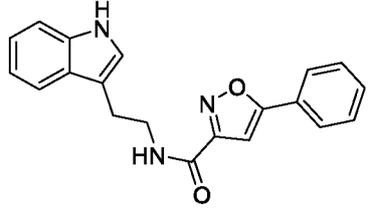
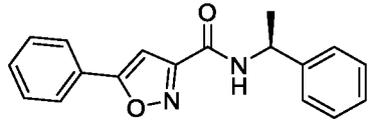
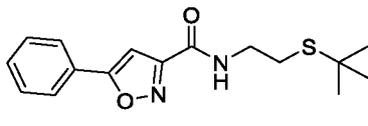
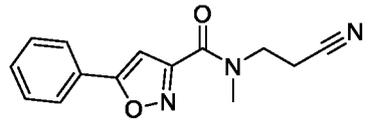
Соединение	Структура	МС (M+1)	ЯМР	Анализ активации TEAD-LUC [мкМ]	
				EC ₅₀	Цитотоксичность IC ₅₀
7		298,1		1,13	>20
9		314,6		>20	>20
10		295,4		>20	>20
11		309,1		>20	>20
12		310,6		1,88	>20
13		314,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,90 (s, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 7,70 (d, <i>J</i> = 3,0 Гц, 1H), 7,57-7,54 (m, 4H), 7,35 (s, 1H), 3,39 (q, <i>J</i> = 6,60 Гц, 2H), 3,06 (q, <i>J</i> = 13,00 Гц, 2H), 3,06 (t, <i>J</i> = 7,70 Гц, 7,50 Гц, 2H), 2,03 – 1,96 (m, 2H)	1	13,7
14		298,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,95 (t, <i>J</i> = 5,48 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,94 (t, <i>J</i> = 3,82 Гц, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,56-7,54 (d, <i>J</i> = 6,12 Гц, 3H), 7,37 (s, 1H), 4,44 (t, <i>J</i> = 7,02 Гц, 2H), 3,27 (q, <i>J</i> = 6,68 Гц, 2H), 2,09 (t, <i>J</i> = 6,92 Гц, 2H)	1,93	>20
15		282,3		1,87	>20

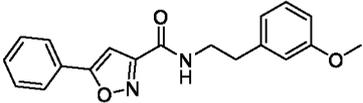
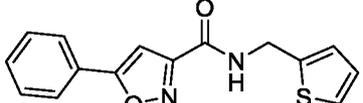
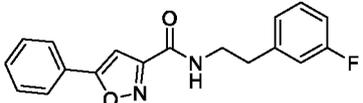
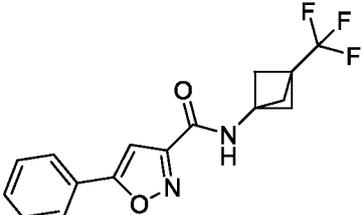
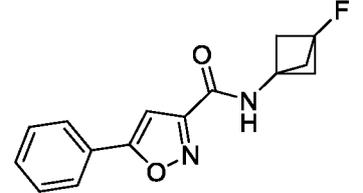
Соединение	Структура	МС (M+1)	ЯМР	Анализ активации TEAD-LUC [мкМ]	
				EC ₅₀	Цитотоксичность IC ₅₀
16		314,6		1,27	>20
18		310,6		>20	>20
19		310,6		5,16	>20
20		321,6		>20	>20
21		297,0		>20	>20
22		297,4		>20	>20
24		338,5	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,04 (t, J = 5,28 Гц, 1H), 7,94-7,92 (m, 2H), 7,58-7,53 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 3,32-3,27 (m, 2H), 3,10 (t, J = 7,04 Гц, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 1,83-1,76 (m, 2H)	2,76	>20
26		372,5		>20	>20

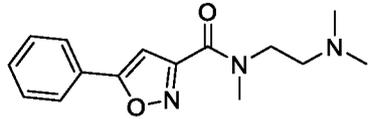
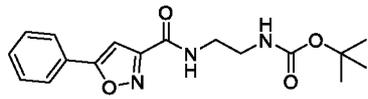
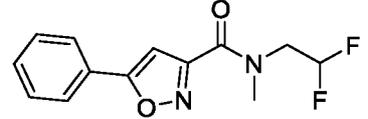
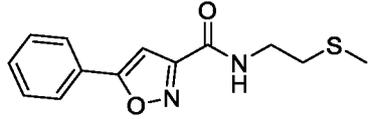
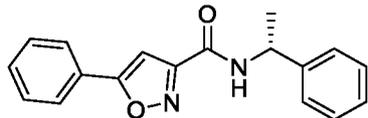
Соединение	Структура	МС (M+1)	ЯМР	Анализ активации TEAD-LUC [мкМ]	
				EC ₅₀	Цитотоксичность IC ₅₀
27		Нет данных	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,68 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 8,83 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 7,94 – 7,91 (m, 2H), 7,63 – 7,50 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,07 (dd, J = 10,5, 5,9 Гц, 1H), 5,61 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 3,30 – 3,24 (m, 2H), 2,41 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 1,79 (p, J = 7,3 Гц, 2H),	3,8	>20
28		299,0		1,67	>20
29		297,1		>20	>20
31		324,1		>20	>20
32		357,1		>20	>20
33		390,2		>20	>24
34		288,1		>20	>20
35		287,1		>20	>20

Соединение	Структура	МС (M+1)	ЯМР	Анализ активации TEAD-LUC [мкМ]	
				EC ₅₀	Цитотоксичность IC ₅₀
36		357,5	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,91 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 7,94-7,92 (m, 2H), 7,58-7,54 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 3,43-3,41 (m, 4H), 3,34-3,29 (m, 2H), 2,38-2,34 (m, 4H), 2,30 (t, J = 5,04 Гц, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,70 (t, J = 6,88 Гц, 2H),	4,36	>20
37		348,0		15	>20
38		419,2		3,34	>20
39		392,1		>20	>20
40		390,2		>20	>20
41		373,2		3,38	>20
42		393,4		>20	>20
43		313,5	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,93-8,90 (t, J = 6,56 Гц, 1H), 7,95-7,92 (m, 2H), 7,59-7,52 (m, 3H), 7,39 (s, 1H), 3,41 (d, J = 6,61 Гц, 1H), 1,18 (s, 2H)	>20	>20

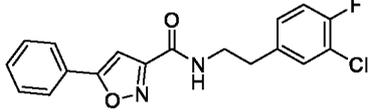
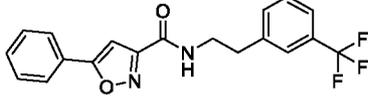
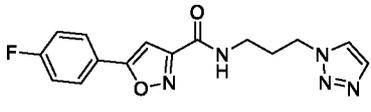
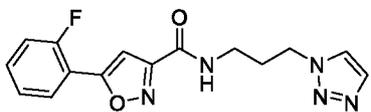
Соединение	Структура	МС (M+1)	ЯМР	Анализ активации TEAD-LUC [мкМ]	
				EC ₅₀	Цитотоксичность IC ₅₀
44		299,6	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,61 (s, 1H), 7,94-7,92 (m, 2H), 7,56-7,55 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 1,62 (s, 6H)	>20	>20
45		309,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,14 (d, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 7,93 (t, <i>J</i> = 2,12 Гц, 2H), 7,55 (d, <i>J</i> = 6,5, Гц, 3H), 7,35 (s, 1H), 6,64 (t, <i>J</i> = 75,64 Гц, 1H), 4,41-4,34 (m, 1H), 4,13-4,07 (m, 1H), 2,69-2,62 (m, 2H), 2,32 – 2,23 (m, 2H)	3,17	>20
46		295,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,04 (bs, 1H), 7,95-7,89 (m, 2H), 7,58-7,51 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 1,69 (t, <i>J</i> = 19,6 Гц, 3H), 1,53 (s, 3H)	>20	>20
47		345,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,88 (t, <i>J</i> = 5,40 Гц, 1H), 7,93-7,91 (m, 2H), 7,58-7,54 (m, 3H), 7,51-7,47 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,12-7,10 (dd, <i>J</i> = 1,4, 8,0 Гц, 2H), 3,54 (q, <i>J</i> = 13,0 Гц, 2H), 2,89 (t, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H)	>20	15
48		307,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,87 (t, <i>J</i> = 11,4 Гц, 1H), 7,94 (dd, <i>J</i> = 7,5, 2,4 Гц, 2H), 7,60 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,14 (q, <i>J</i> = 8,2 Гц, 4H), 3,49 (q, <i>J</i> = 6,56 Гц, 2H), 2,82 (t, <i>J</i> = 14,5 Гц, 2H), 2,26 (s, 3H)	>20	>20

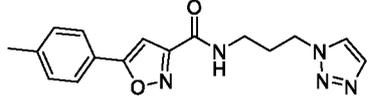
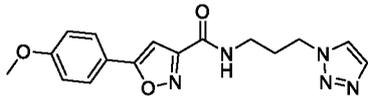
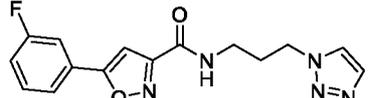
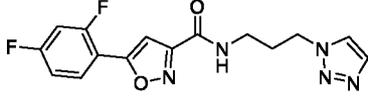
Соединение	Структура	МС (M+1)	ЯМР	Анализ активации TEAD-LUC [мкМ]	
				EC ₅₀	Цитотоксичность IC ₅₀
49		332,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,82 (s, 1H), 8,92 (t, <i>J</i> = 5,8 Гц, 1H), 7,94-7,92 (m, 2H), 7,60-7,53 (m, 4H), 7,36 (d, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,20 (d, <i>J</i> = 2,24 Гц, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 7,00-6,96 (m, 1H), 3,56 (q, <i>J</i> = 6,76 Гц, 2H), 2,96 (t, <i>J</i> = 7,76 Гц, 2H)	>20	>20
50		293,2	Масс-спектрометрия с электрораспылением масса/заряд=293,19 (M+1), ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,28 (d, <i>J</i> = 8,24 Гц, 1H), 7,93-7,91 (m, 2H), 7,58-7,53 (m, 3H), 7,42 (d, <i>J</i> = 7,28 Гц, 2H), 7,33 (t, <i>J</i> = 7,04 Гц, 3H), 7,24 (t, <i>J</i> = 7,24 Гц, 1H), 5,20-5,13 (m, 1H), 1,5 (d, <i>J</i> = 7,04 Гц, 3H)	>20	>20
51		305,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,92 (t, <i>J</i> = 5,72 Гц, 1H), 7,94-7,92 (m, 2H), 7,58-7,53 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 3,41 (q, <i>J</i> = 6,20 Гц, 2H), 2,72-2,66 (m, 2H), 1,29 (s, 9H)	>20	>20
52		256,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 7,95 (d, <i>J</i> = 2,04 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,59-7,52 (m, 3H), 7,31 (d, <i>J</i> = 3,36 Гц, 1H), 3,88-3,75 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,93 - 2,87 (m, 2H),	>20	>20

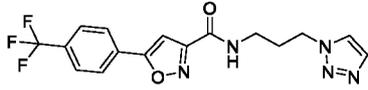
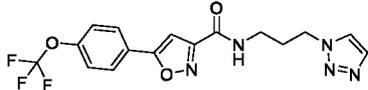
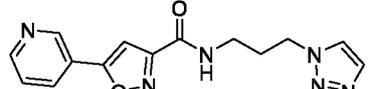
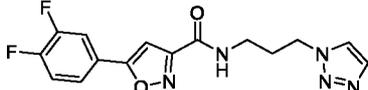
Соединение	Структура	МС (M+1)	ЯМР	Анализ активации TEAD-LUC [мкМ]	
				EC ₅₀	Цитотоксичность IC ₅₀
53		323,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,89 (t, <i>J</i> = 5,7 Гц, 1H), 7,94-7,91 (m, 2H), 7,58-7,53 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,22-7,18 (t, <i>J</i> = 3,9 Гц, 1H), 6,82-6,76 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,52 (q, <i>J</i> = 14,0 Гц, 2H), 2,85 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H)	>20	>20
54		285,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,47 (t, <i>J</i> = 5,88 Гц, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 5,9 Гц, 2H), 7,56 (d, <i>J</i> = 5,9 Гц, 3H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 7,7 Гц, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,98 (t, <i>J</i> = 4,44 Гц, 1H), 4,62 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H)	>20	>20
55		311,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,89 (t, <i>J</i> = 5,68 Гц, 1H), 7,94-7,91 (m, 2H), 7,58-7,53 (m, 3H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,11-7,07 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 1H), 3,53 (q, <i>J</i> = 6,88 Гц, 2H), 2,88 (t, <i>J</i> = 5,68 Гц, 2H)	>20	>20
56		323,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,65 (s, 1H), 7,94-7,92 (m, 2H), 7,56 7,54 (m, 3H), 2,34 (s, 6H)	>20	>20
57		273,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,60 (s, 1H), 7,94 (dd, <i>J</i> = 7,5, 2,4 Гц, 2H), 7,58 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 2,50 (s, 6H)	>20	>20

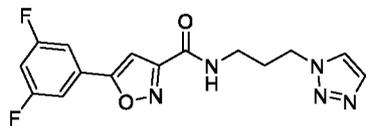
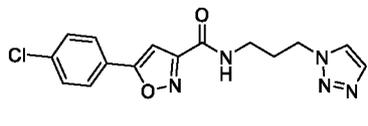
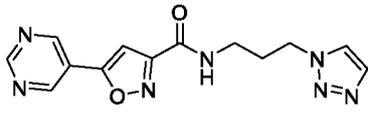
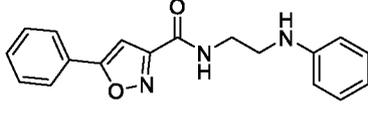
Соединение	Структура	МС (M+1)	ЯМР	Анализ активации TEAD-LUC [мкМ]	
				EC ₅₀	Цитотоксичность IC ₅₀
58		274,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 7,94-7,91 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 3H), 7,27 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 1H), 3,58 (q, <i>J</i> = 6,7 Гц, 2H), 3,12-3,07 (Rot, 3H), 2,42(t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 2,20-2,05 (Rot, 6H)	>20	>20
59		332,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,77-8,75 (m, 1H), 7,94-7,92 (m, 2H), 7,58-7,51(m, 3H), 7,36 (s, 1H), 6,94-6,91 (m, 1H), 3,31-3,28 (m, 2H), 3,13-3,08 (m, 2H), 1,37 (s, 9H)	3,58	>20
60		267,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 7,95-7,93 (m, 2H), 7,59-7,52 (m, 3H), 7,34 (d, <i>J</i> = 4,9 Гц, 1H), 4,14-3,92 (m, 2H), 3,1 (s, 3H)	>20	12
61		263,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,90 (t, <i>J</i> = 5,5 Гц, 1H), 7,94-7,92 (m, 2H), 7,58-7,52 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 3,47 (q, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H), 2,67 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H)	2,36	>20
62		293,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,28 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,93-7,91 (m, 2H), 7,58-7,51 (m, 3H), 7,42 (d, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2H), 7,35-7,31 (m, 3H), 7,25-7,22 (m, 1H), 5,20-5,12 (m, 1H), 1,50 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H)	>20	>20

Соединение	Структура	МС (M+1)	ЯМР	Анализ активации TEAD-LUC [мкМ]	
				EC ₅₀	Цитотоксичность IC ₅₀
63		271,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,48 (t, J = 6,3 Гц, 1H), 7,96-7,93 (m, 2H), 7,59-7,55 (m, 3H), 7,44 (s, 1H), 4,13-4,04 (m, 2H),	7,58	>20
64		341,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,80 (t, J = 5,68 Гц, 1H), 7,92-7,90 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 3H), 7,36 (d, J = 8,44 Гц, 2H), 7,31-7,28 (m, 3H), 3,47-3,36 (m, 2H), 3,14-3,05 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,96 Гц, 2H)	>20	>20
65		361,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,89 (s, 1H), 7,93-7,91 (m, 2H), 7,55-7,54 (m, 5H), 7,33 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,36 Гц, 1H), 3,52 (q, J = 6,52 Гц, 2H), 2,87 (t, J = 6,92 Гц, 2H)	>20	>20
66		247,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 7,94-7,91 (m, 2H), 7,58-7,53 (m, 3H), 7,28-7,21 (m, 1H), 4,86-4,78 (m, 1H), 3,63-3,53 (m, 4H), 3,16-3,04 (m, 3H)	>20	>20
67		327,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,33 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 7,93-7,91 (m, 2H), 7,58-7,52 (m, 3H), 7,44-7,38 (m, 4H), 7,35 (s, 1H), 5,19-5,11 (m, 1H), 1,47 (d, J = 7,04 Гц, 3H)	>20	>20

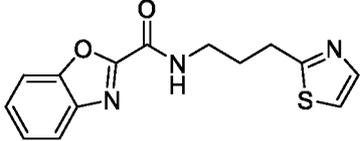
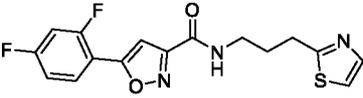
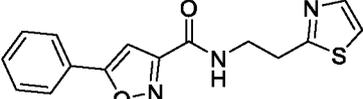
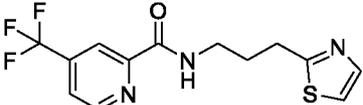
Соединение	Структура	МС (M+1)	ЯМР	Анализ активации TEAD-LUC [мкМ]	
				EC ₅₀	Цитотоксичность IC ₅₀
68		345,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,88 (t, <i>J</i> = 5,48 Гц, 1H), 7,93-7,91 (m, 2H), 7,58-7,54 (m, 3H), 7,47 (dd, <i>J</i> = 7,24, 1,92 Гц, 1H), 7,34 (t, <i>J</i> = 9,76 Гц, 2H), 7,26-7,22 (m, 1H), 3,51 (d, <i>J</i> = 6,28 Гц, 2H), 2,87 (t, <i>J</i> = 7,00 Гц, 2H)	>20	>20
69		361,5	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,91 (t, <i>J</i> = 5,7 Гц, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 2,5 Гц, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 1,7 Гц, 1H), 7,60-7,51 (m, 7H), 7,32 (s, 1H), 3,55 (q, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 2,96 (t, <i>J</i> = 7,08 Гц, 2H)	>20	>20
70		316,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,95 (t, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,43 (t, <i>J</i> = 6,7 Гц, 2H), 7,36 (s, 1H), 4,46 (t, <i>J</i> = 7,7 Гц, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,13 (m, 2H)	5	>20
71		316,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,99 (t, <i>J</i> = 5,64, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,01 -7,97 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65-7,63 (m, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,17 (d, <i>J</i> = 3,08 Гц, 1H), 4,44 (t, <i>J</i> = 7,0, Гц, 2H), 3,30-3,26 (m, 2H), 2,13-2,07 (m, 2H)	5	>20

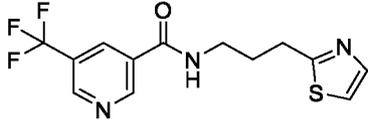
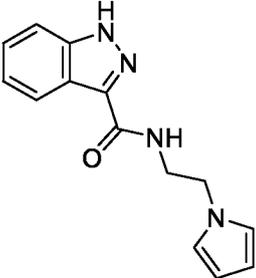
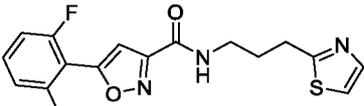
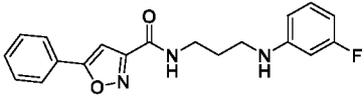
Соединение	Структура	МС (M+1)	ЯМР	Анализ активации TEAD-LUC [мкМ]	
				EC ₅₀	Цитотоксичность IC ₅₀
72		312,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,92 (t, <i>J</i> = 5,76 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 8,12 Гц, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 8,08 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,44 (t, <i>J</i> = 7,04 Гц, 2H), 3,28 (d, <i>J</i> = 6,16 Гц, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,12 (m, 2H)	>20	>20
73		328,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,89 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 8,60 Гц, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 8,56 Гц, 2H), 4,44 (t, <i>J</i> = 6,92 Гц, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,21-3,25 (m, 2H), 2,10-2,05 (m, 2H)	>20	>20
74		316,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,95 (t, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,83-7,78 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 4,44 (t, <i>J</i> = 7,04 Гц, 2H), 3,29-3,26 (m, 2H), 2,13-2,06 (m, 2H)	15	>20
75		334,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,99 (t, <i>J</i> = 5,24 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09-8,03 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,52-7,43 (m, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> = 3 Гц, 1H), 4,46 (t, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H), 3,29 (q, <i>J</i> = 9,92 Гц, 2H), 2,13-2,06 (m, 2H)	10	>20

Соединение	Структура	МС (M+1)	ЯМР	Анализ активации TEAD-LUC [мкМ]	
				EC ₅₀	Цитотоксичность IC ₅₀
76		366,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,00 (t, <i>J</i> = 5,27 Гц, 1H), 8,18 (m, 3H), 7,94 (m, 2H) 7,73 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,46 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,12(m, 2H)	>20	>20
77		382,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,97 (t, <i>J</i> = 5,8 Гц, 1H), 8,16(s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 9,12 Гц, 2H), 7,72 (s, 1H) 7,57(d, <i>J</i> = 8,76 Гц, 2H), 7,44(s, 1H) 4,46 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 3,31(m, 2H), 2,11(m, 2H)	>20	>20
78		299,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,15 (d, <i>J</i> = 1,76 Гц, 1H), 8,98 (t, <i>J</i> = 5,72 Гц, 1H), 8,72 (dd, <i>J</i> = 1,44 Гц, 1H), 8,34-8,31 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,44 (t, <i>J</i> = 6,96 Гц, 2H), 3,31-3,27 (m, 2H), 2,13-2,06 (m, 2H)	>20	>20
79		334,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,96 (t, <i>J</i> = 5,24 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (t, <i>J</i> = 9,12 Гц, 1H), 7,81 (bs, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,66 (q, <i>J</i> = 8,76 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,41 (t, <i>J</i> = 6,88 Гц, 2H), 3,29-3,27 (m, 2H), 2,13-2,06 (m, 2H)	>20	>20

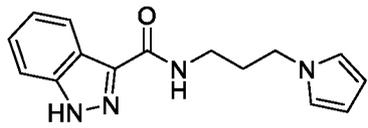
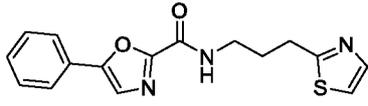
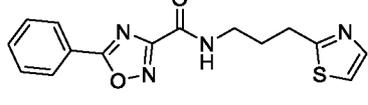
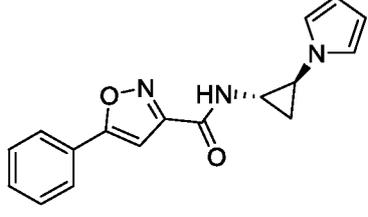
Соединение	Структура	МС (M+1)	ЯМР	Анализ активации TEAD-LUC [мкМ]	
				EC ₅₀	Цитотоксичность IC ₅₀
80		334,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,99 (s, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,73(d, <i>J</i> = 5,96 Гц, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 4,44 (t, <i>J</i> =7,0 Гц, 2H), 3,27 (t, <i>J</i> = 6,24 Гц, 2H), 2,13 – 2,06 (m, 2H)	>20	>20
81		332,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,96 (t, <i>J</i> = 5,84 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 8,56 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,56 Гц, 2H), 7,42 (s, 1H), 4,44 (t, <i>J</i> = 7,00 Гц, 2H), 3,27 (q, <i>J</i> = 6,24 Гц, 2H), 2,12-2,06 (m, 2H)	>20	>20
82		300,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,37 (s, 2H), 9,32 (s, 1H), 9,03 (d, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,73(s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,44 (t, <i>J</i> = 7,04 Гц, 2H), 3,29 (t, <i>J</i> = 6,2 Гц, 2H), 2,13 (m, 2H)	>20	>20
83		308,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,95 (t, <i>J</i> = 11,28 Гц, 1H), 7,95-7,92 (m, 2H), 7,58-7,54 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,07 (t, <i>J</i> = 8,32 Гц, 2H), 6,62 (d, <i>J</i> = 7,72 Гц, 2H), 6,53 (t, <i>J</i> = 7,20 Гц, 1H), 5,72 (t, <i>J</i> = 5,96 Гц, 1H), 3,45 (q, <i>J</i> = 6,32 Гц, 2H), 3,21 (q, <i>J</i> = 6,48 Гц, 2H)	>20	>20

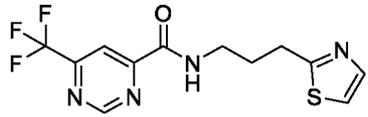
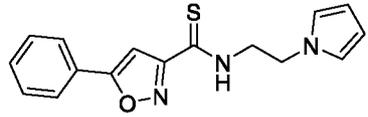
Соединение	Структура	МС (M+1)	ЯМР	Анализ активации TEAD-LUC [мкМ]	
				EC ₅₀	Цитотоксичность IC ₅₀
84		287,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,53 (t, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,69-7,68 (d, <i>J</i> = 3,3 Гц, 1H), 7,61-7,56 (m, 2H), 7,48-7,38 (m, 1H), 7,24 (t, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 3,41 (q, <i>J</i> = 13,0 Гц, 2H), 3,06 (t, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 2,02-1,99 (m, 2H)	>20	>20
85		340,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,89 (t, <i>J</i> = 5,76, 1H), 7,94-7,92 (m, 2H), 7,58-7,51 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,02-6,93 (m, 2H), 6,73-6,69 (m, 1H), 6,54-6,51 (m, 1H), 5,46 (t, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 3,36 (q, <i>J</i> = 6,63 Гц, 2H), 3,15 (q, <i>J</i> = 6,56 Гц, 2H), 1,83-1,77 (m, 2H),	>20	>20
86		368,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,99 (s, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 3,04 Гц, 1H), 7,57-7,50 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 3,57 (t, <i>J</i> = 6,64 Гц, 2H), 3,04 (t, <i>J</i> = 6,04 Гц, 2H), 2,02 (m, 2H),	>20	>20
87		313,7	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,58 (s, 1H), 8,53 (t, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 8,20 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,6 Гц, 2H), 7,69 (d, <i>J</i> = 3,3 Гц, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 3,3 Гц, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 3H), 3,36 (q, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 3,02 (dd, <i>J</i> = 8,2, 7,2 Гц, 2H), 2,06 - 1,93 (m, 2H),	>20	>20

Соединение	Структура	МС (M+1)	ЯМР	Анализ активации TEAD-LUC [мкМ]	
				EC ₅₀	Цитотоксичность IC ₅₀
88		287,9	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,39 (t, <i>J</i> = 5,9 Гц, 1H), 7,94 – 7,79 (m, 2H), 7,69 (d, <i>J</i> = 3,3 Гц, 1H), 7,60 – 7,54 (m, 2H), 7,50 (td, <i>J</i> = 7,7, 1,1 Гц, 1H), 3,43 – 3,37 (m, 2H), 3,06 (dd, <i>J</i> = 8,2, 7,2 Гц, 2H), 2,08 – 1,96 (m, 2H),	>20	>20
89		350,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,98 (t, 5,64, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 8,76 Гц, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,06 (t, <i>J</i> = 6,86 Гц, 2H), 2,03 (m, 2H)	10	>20
90		300,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,98 (t, <i>J</i> = 5,72 Гц, 1H), 7,94-7,92 (m, 2H), 7,73 (d, <i>J</i> = 3,28 Гц, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 3,32 Гц, 1H), 7,58-7,53 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 3,64 (q, <i>J</i> = 7,08 Гц, 2H), 3,27 (t, <i>J</i> = 7,16 Гц, 2H),	2,5	>20
91		316,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,14-9,11 (m, 1H), 9,54 (d, <i>J</i> = 5,04 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 4,96 Гц, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 3,28 Гц, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 3,32, 1H), 3,44-3,39 (m, 2H), 3,04 (t, <i>J</i> = 7,56, 2H), 2,08 – 1,97 (m, 2H),	15	>20

Соединение	Структура	МС (M+1)	ЯМР	Анализ активации TEAD-LUC [мкМ]	
				EC ₅₀	Цитотоксичность IC ₅₀
92		316,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,2 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,16-8,94 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 3,32 Гц, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 3,28, 1H), 3,41 (q, <i>J</i> = 6,6 Гц, 2H), 3,08 (t, <i>J</i> = 7,52 Гц, 2H), 2,02 (m, 2H),	>20	>20
93		255,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 13,5 (s, 1H), 8,42 (t, <i>J</i> = 5,84 Гц, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> = 8,16 Гц, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,44 Гц, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 6,76 (t, <i>J</i> = 2,08 Гц, 2H), 5,97 (t, <i>J</i> = 2,08 Гц, 2H), 4,10 (t, <i>J</i> = 6,6 Гц, 2H), 3,61 (q, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H)	>20	>20
94		350,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,02-8,99 (m, 1H), 7,73-7,66 (m, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 3,32 Гц, 1H), 7,38 (t, <i>J</i> = 8,88 Гц, 1H), 7,20 (t, <i>J</i> = 1,52 Гц, 1H), 3,39-3,34 (m, 1H), 3,07 (t, <i>J</i> = 7,56 Гц, 2H), 2,03-1,96 (m, 2H)	1	>20
95		340,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,88 (t, <i>J</i> = 5,7 Гц, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,58-7,51 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,06 (q, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 6,39-6,37 (m, 1H), 6,32-6,23 (m, 2H), 5,96 (t, <i>J</i> = 5,3 Гц, 1H), 3,38-3,08 (m, 2H), 3,06-2,50 (m, 2H), 1,79 (m, 2H)	2,5	>20

Соединение	Структура	МС (M+1)	ЯМР	Анализ активации TEAD-LUC [мкМ]	
				EC ₅₀	Цитотоксичность IC ₅₀
96		262,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,79 (d, <i>J</i> = 1,76 Гц, 1H), 8,69-8,67 (t, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 8,53 (d, <i>J</i> = 1,44 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 3,3 Гц, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 3,2 Гц, 1H), 3,38-3,33 (m, 3H), 3,07-3,03 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,02-1,95 (m, 2H)	>20	>20
97		271,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 13,58 (s, 1H), 8,56 (bs, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,28 Гц, 1H), 7,41 (t, <i>J</i> = 7,04 Гц, 1H), 7,23 (t, <i>J</i> = 7,64 Гц, 1H), 4,44 (t, <i>J</i> = 6,92 Гц, 2H), 2,10 (t, <i>J</i> = 6,92 Гц, 2H)	>20	>20
98		336,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,08-8,06 (m, 1H), 7,73-7,68 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,38 (t, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,66 (q, <i>J</i> = 6,6, 2H), 3,28-3,26 (m, 2H)	>20	>20
100		334,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,94 (bs, 1H), 7,99 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 3,58 (s, 4H), 3,33-3,30 (m, 2H), 1,70 (t, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H)	10	>20

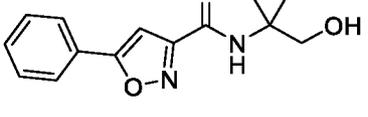
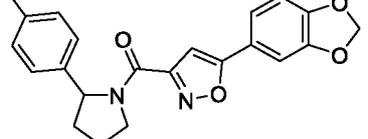
Соединение	Структура	МС (M+1)	ЯМР	Анализ активации TEAD-LUC [мкМ]	
				EC ₅₀	Цитотоксичность IC ₅₀
101		296,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,50 (t, <i>J</i> = 5,76 Гц, 1H), 8,17(d, <i>J</i> = 8,16 Гц, 1H), 7,6(d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,23 (t, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 6,79 (t, <i>J</i> = 2,04 Гц, 2H), 5,98 (t, <i>J</i> = 2,04 Гц, 2H), 3,95(t, <i>J</i> = 6,96 Гц, 2H), 3,29 (m, 2H), 1,96 (m, 2H)	>20	>20
102		313,5	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,09 (t, <i>J</i> = 5,9 Гц, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 7,86 – 7,80 (m, 2H), 7,69 (d, <i>J</i> = 3,4 Гц, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 3,4 Гц, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 2H), 7,47 – 7,38 (m, 1H), 3,41 – 3,36 (m, 2H), 3,04 (t, <i>J</i> = 7,7 Гц, 2H), 2,06 – 1,94 (m, 2H),	>20	>20
103		314,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,19 (t, <i>J</i> = 5,9 Гц, 1H), 8,17 (dt, <i>J</i> = 7,2, 1,4 Гц, 2H), 7,79 – 7,73 (m, 1H), 7,72 – 7,63 (m, 3H), 7,58 (d, <i>J</i> = 3,3 Гц, 1H), 3,40 (q, <i>J</i> = 6,9 Гц, 2H), 3,05 (t, <i>J</i> = 7,7 Гц, 2H), 2,08 – 1,96 (m, 2H),	>20	>20
104		294,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,19 (d, <i>J</i> = 3,0 Гц, 1H), 7,95-7,93 (m, 2H), 7,57-7,55 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,00 (s, 2H), 3,49-3,48 (m, 2H), 3,09-3,08 (m, 1H), 1,53-1,48 (m, 1H), 1,43-1,23 (s, 1H)	>20	>20

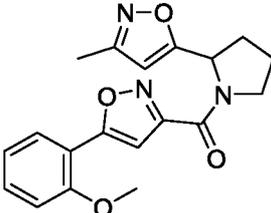
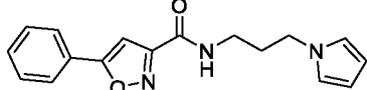
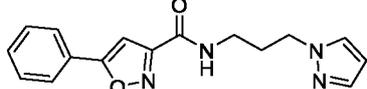
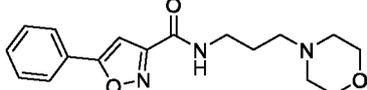
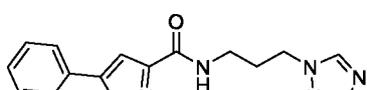
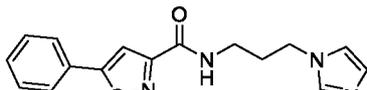
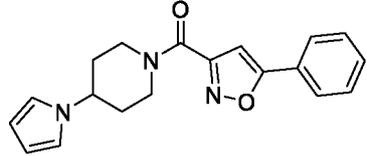
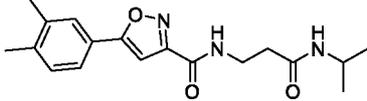
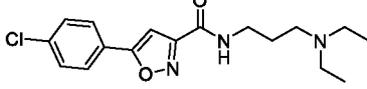
Соединение	Структура	МС (M+1)	ЯМР	Анализ активации TEAD-LUC [мкМ]	
				EC ₅₀	Цитотоксичность IC ₅₀
105		317,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,60 (s, 1H), 9,37 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,69(d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 3,45(q, J = 5,76 Гц, 2H), 3,05 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,05 (m, 2H)	>20	>20
106		298,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,84(bs, 1H), 7,95-7,94 (m, 2H), 7,57-7,54 (m, 3H), 7,39 (s, 1H), 6,77-6,76 (m, 2H), 6,00-5,99 (m, 2H), 4,25 (t, J = 6,44, 2H), 4,01 (q, J = 6,04, 2H)	>20	>20

[00122]

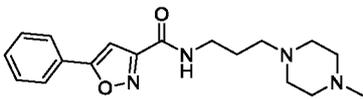
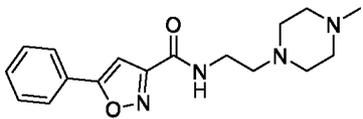
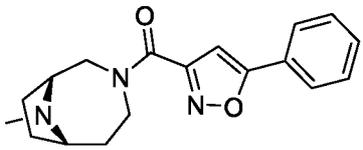
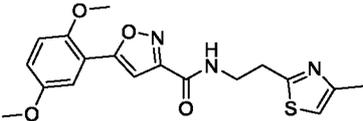
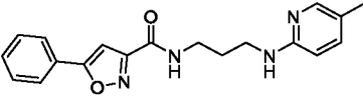
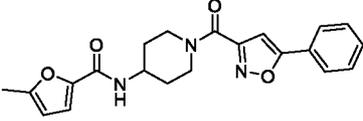
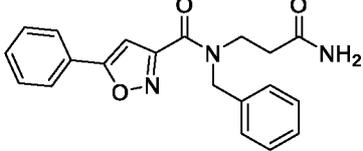
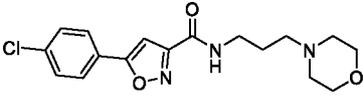
Таблица 4: YAP-активация соединений при анализе активации TEAD-

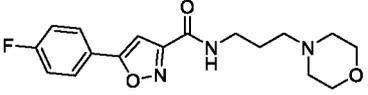
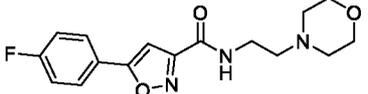
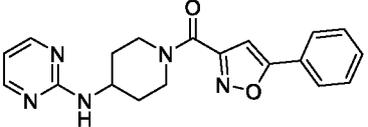
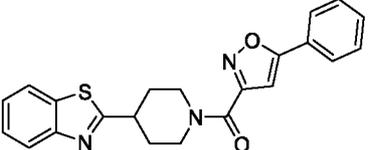
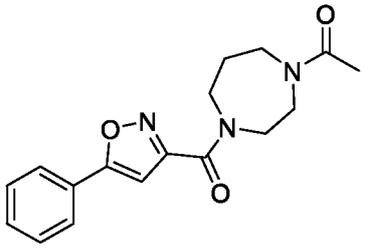
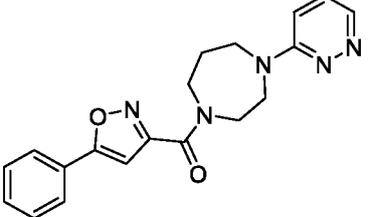
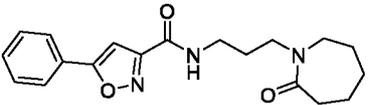
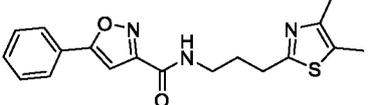
LUC

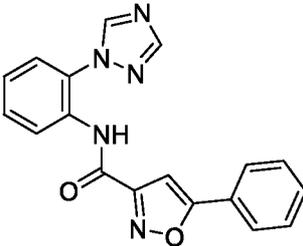
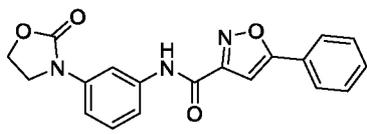
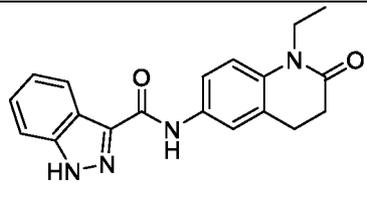
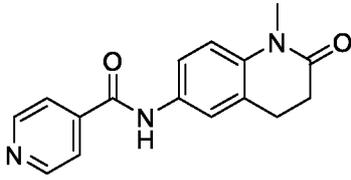
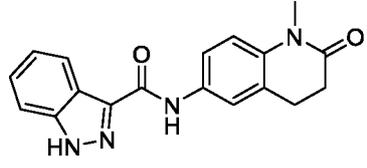
Соединение	Структура	МС (M+1)	ЯМР	Анализ активации TEAD-LUC[мкМ]	
				EC ₅₀	Цитотоксичность IC ₅₀
107		260,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 7,93-7,91 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,58-7,53 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 5,03 (t, 1H, OH), 3,46 (d, J = 5,84 Гц, 2H), 1,32 (s, 6H),	>20	>20
108		377,1		>20	>20

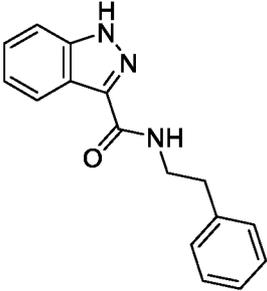
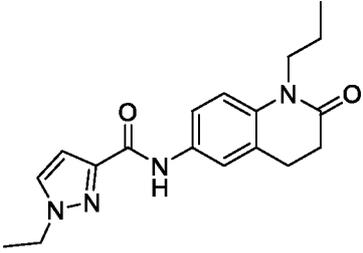
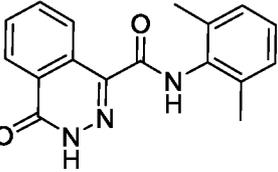
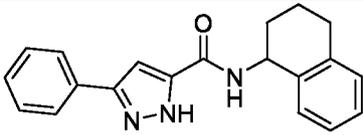
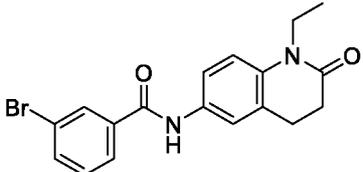
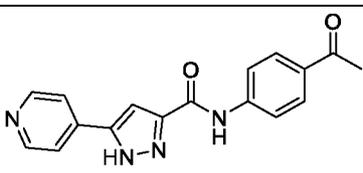
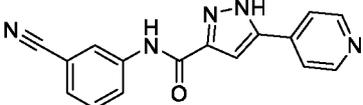
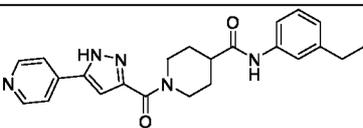
Соединение	Структура	МС (M+1)	ЯМР	Анализ активации TEAD-LUC[мкМ]	
				EC ₅₀	Цитотоксичность IC ₅₀
109		354,3		>20	>20
110		296,2		1,02	>20
111		397,1		1,6	>20
112		316,2		6,71	>20
113		298,1		3,25	>20
114		297,4		2,97	>20
115		322,0		>20	>20
116		330,6		>20	1
117		336,6		>20	>20

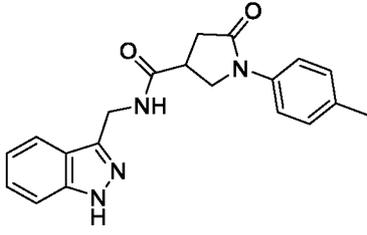
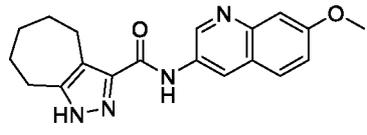
Соединение	Структура	МС (M+1)	ЯМР	Анализ активации TEAD-LUC[мкМ]	
				EC ₅₀	Цитотоксичность IC ₅₀
118		435,6		>20	>20
119		378,6		>20	>20
120		384,5		>20	>20
121		342,6		>20	>20
122		302,6		5,48	>20
123		322,0		>20	>20
124		358,1		6,71	>20
125		369,0		>20	>20
126		336,0		>20	>20

Соединение	Структура	МС (M+1)	ЯМР	Анализ активации TEAD-LUC[мкМ]	
				EC ₅₀	Цитотоксичность IC ₅₀
127		329,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,91 (t, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 7,94-7,91 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 3,32-3,27 (m, 2H), 2,34-2,31 (m, 9H), 2,14 (s, 3H), 1,70-1,63 (m, 2H)	2,68	>20
128		315,4	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,64 (t, <i>J</i> = 5,68 Гц, 1H), 7,94-7,92 (m, 2H), 7,58-7,51 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 3,38 (q, <i>J</i> = 6,64 Гц, 2H), 2,46-2,30 (m, 10H), 2,13 (s, 3H),	6,04	>20
129		312,0		>20	>20
130		374,0		>20	>20
131		337,0		2,88	>20
132		380,0		>20	>20
133		350,0		>20	>20
134		350,0		>20	>20

Соединение	Структура	МС (M+1)	ЯМР	Анализ активации TEAD-LUC[мкМ]	
				EC ₅₀	Цитотоксичность IC ₅₀
135		334,0		>20	>20
136		320,0		5,52	>20
137		349,6		>20	>20
138		390,0		>20	>20
139		314,0		>20	>20
140		350,0		>20	>20
141		342,1		3,97	>20
142		342,0		4,71	>20

Соединение	Структура	МС (M+1)	ЯМР	Анализ активации TEAD-LUC[мкМ]	
				EC ₅₀	Цитотоксичность IC ₅₀
143		332,0		>20	>20
144		350,0		10	>20
145		335,6		2	>20
146		282,5		15	>20
147		321,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,55 (bs, 1H), 10,28 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,12 Гц, 1H), 7,81(d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,75 (dd, J = 2,28 Гц, 8,72 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,44 (t, J = 7,48 Гц, 1H), 7,28 (t, J = 7,68 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 8,76 Гц, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,86 (t, J = 6,84 Гц, 2H), 2,54 (t, J = 7,84 Гц, 2H)	2,5	>20

Соединение	Структура	МС (M+1)	ЯМР	Анализ активации TEAD-LUC[мкМ]	
				EC ₅₀	Цитотоксичность IC ₅₀
148		266,5		>20	>20
149		327,6		3	>20
150		294,5		10	>20
151		318,3		10	>20
152		375,4		10	>20
153		307,5		>20	>20
154		290,5		2	>20
155		404,6		5	>20

Соединение	Структура	МС (M+1)	ЯМР	Анализ активации TEAD-LUC[мкМ]	
				EC ₅₀	Цитотоксичность IC ₅₀
156		349,6		5	>20
157		337,6		10	>20

[00123] Пример 6: Эпидермальное ремоделирование

[00124] Авторы настоящего изобретения оценили пролиферативный ответ первичных клеток и тканей на обработку посредством соединения **13**. В этом контексте циклическая активация YAP поддерживает рост положительных кератин-14(K14)-предшественников кератиноцитов у мышей, что, тем самым, способствует образованию новых кератиноцитов в эпидермальном барьере.^{12, 13} Кроме того, непрерывная генетическая активация YAP способствует гиперплазии кератиноцитов и их предшественников *ex vivo* и у мышей, что указывает на то, что YAP необходим для обновления базального эпидермиса, но может быть усилен для ускорения роста.¹³ Обработка соединением **13** повышала способность к образованию колоний (~ в 10 раз) первичных эпидермальных кератиноцитов мыши при культивировании в течение 10-дневного периода роста на кожном питающем слое (фиг. 2А и фиг. 2В). Кроме того, обработка соединением **13** обеспечивала вторичное разрастание окрашенных родамином В кератиноцитов при повторном высевании и зависимую от времени экспрессию YAP-регулируемого транскрипта *Cyr61* (фиг. 2А-С).

[00125] При местном нанесении на дорсальный слой кожи у взрослых мышей C57BL/6 дикого типа в течение десяти дней соединение **13** (10 мкМ) способствовало резкому разрастанию кератиноцитов и K14-положительных предшественников согласно оценкам с применением гистологического H&E- и анти-K14-окрашивания в конце исследования (фиг. 2D). Обработка соединением приводила к примерно удвоению толщины эпидермиса, что является результатом увеличения количества кератиноцитов на единицу длины кожи (фиг. 2E и фиг. 2F). Увеличение количества кератиноцитов зависело от присутствия YAP, поскольку животные с условным нокаутом YAP демонстрировали

нечувствительность к медикаментозному лечению в отсутствие YAP (фиг. 2E и фиг. 2F).¹⁴ Такое наблюдение согласуется с предыдущей работой и общедоступными данными секвенирования РНК из первичной эпидермальной ткани мыши и человека, полученными из GEO (хранилище данных по экспрессии генов), что указывает на то, что в эпидермисе преобладает активность YAP, а не его паралога TAZ (регулятор транскрипции, содержащий WW-домен-; WWTR).¹³ Кроме того, количество KI-67-положительных кератиноцитов существенно увеличилось при медикаментозном лечении, что указывает на то, что разрастание кератиноцитов является результатом медикаментозно индуцированной пролиферации (фиг. 2G и фиг. 2H). Кроме того, обработка соединением приводила к надежной положительной регуляции YAP-зависимых транскриптов *Ctgf*, *Cyr61* и *Ankrd1* в конечной точке эксперимента (фиг. 2I). В совокупности указанные результаты продемонстрировали, что соединение **13**, в качестве иллюстративного примера соединений, описанных в настоящем документе, активирует предпролиферативную YAP-зависимую транскрипционную программу у взрослого животного, способную ремоделировать эпидермис посредством пролиферации.

[00126] Пример 7: Заживление ран

[00127] В иллюстративном варианте реализации лечение с применением соединения **13**, способствовало заживлению ран в клетках человека и индуцировало пролиферативное действие на кератиноциты у животного, имитирующего кожу человека, юкатанской карликовой свиньи. Соответственно, был разработан состав соединения **13** на основе геля, который обеспечивал его стабильное хранение при комнатной температуре и его местную доставку в высоких концентрациях (до примерно 1,5 процентов по массе). Было обнаружено, что местная доставка соединения **13** способствовала утолщению эпидермиса у мышей в более значительной степени, чем доставка лекарственного средства в ацетоне или ДМСО (фиг. 3). Кроме того, местная доставка соединения **13** способствовала развитию эпидермальной гиперплазии, дермальной гиперплазии и YAP-зависимой экспрессии генов у юкатанской карликовой свиньи (фиг. 4). Кроме того, обработка соединением **13** эквивалентов кожи человека с глубокой раной толщиной 3 мм способствовала гиперплазии кератиноцитов и способствовала закрытию раны (фиг. 5).

[00128] Путем широкого исследования большой химической библиотеки соединений, которые селективно активируют YAP-регулируемую транскрипцию посредством механизма, не включающего прямое ингибирование киназы Hippo, авторы настоящего изобретения идентифицировали тиазол-замещенный 3-карбоксамид-5-фенил-изоксазол PY-60. В отличие от ингибирования MST1/2, которое только частично

активирует YAP-регулируемую транскрипцию, авторы настоящего изобретения обнаружили, что PY-60 значительно увеличивает выход YAP при транскрипции, что приводит к аналогичному уровню активации YAP, что и нокдаун NF2 в клетках. Обработка посредством PY-60 главным образом фенокопировала пролиферативные ответы принудительной экспрессии трансгена YAP, что приводило к бессывороточному разрастанию клеток MCF10A в агаре и позволяло клеткам MDCK обходить контактное ингибирование клеточной пролиферации. Полученные данные свидетельствуют, что PY-60 представляет собой важное фармакологически активное соединение *in vitro*, позволяющее исследовать эффекты на клеточном уровне полной транскрипционной активации YAP путем регулирования низкомолекулярного лекарственного средства во времени и дозозависимым образом.

[00129] Ниже даны пронумерованные ссылки, приведенные в настоящем описании:

- [1] Justice, R. W., Zilian, O., Woods, D. F., Noll, M., and Bryant, P. J. (1995) The *Drosophila* tumor suppressor gene *warts* encodes a homolog of human myotonic dystrophy kinase and is required for the control of cell shape and proliferation, *Genes Dev* 9, 534-546.
- [2] Xu, T., Wang, W., Zhang, S., Stewart, R. A., and Yu, W. (1995) Identifying tumor suppressors in genetic mosaics: the *Drosophila* *lats* gene encodes a putative protein kinase, *Development* 121, 1053-1063.
- [3] Yu, F. X., Zhao, B., and Guan, K. L. (2015) Hippo Pathway in Organ Size Control, Tissue Homeostasis, and Cancer, *Cell* 163, 811-828.
- [4] Gumbiner, B. M., and Kim, N. G. (2014) The Hippo-YAP signaling pathway and contact inhibition of growth, *J Cell Sci* 127, 709-717.
- [5] Johnson, R., and Halder, G. (2014) The two faces of Hippo: targeting the Hippo pathway for regenerative medicine and cancer treatment, *Nat Rev Drug Discov* 13, 63-79.
- [5a] Johnson, R., and Halder, G. (2014) The two faces of Hippo: targeting the Hippo pathway for regenerative medicine and cancer treatment, *Nat Rev Drug Discov* 13, 63-79.
- [5b] Lian, I., Kim, J., Okazawa, H., Zhao, J., Zhao, B., Yu, J., Chinnaiyan, A., Israel, M. A., Goldstein, L. S., Abujarour, R., Ding, S., and Guan, K. L. (2010) The role of YAP transcription coactivator in regulating stem cell self-renewal and differentiation, *Genes Dev* 24, 1106-1118.
- [5c] Lavado, A., Park, J. Y., Pare, J., Finkelstein, D., Pan, H., Xu, B., Fan, Y., Kumar, R. P., Neale, G., Kwak, Y. D., McKinnon, P. J., Johnson, R. L., and Cao, X. (2018) The Hippo Pathway Prevents YAP/TAZ-Driven Hypertranscription and Controls Neural Progenitor Number, *Dev Cell* 47, 576-591 e578.

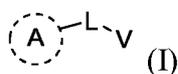
- [5d] Yui, S., Azzolin, L., Maimets, M., Pedersen, M. T., Fordham, R. P., Hansen, S. L., Larsen, H. L., Guiu, J., Alves, M. R. P., Rundsten, C. F., Johansen, J. V., Li, Y., Madsen, C. D., Nakamura, T., Watanabe, M., Nielsen, O. H., Schweiger, P. J., Piccolo, S., and Jensen, K. B. (2018) YAP/TAZ-Dependent Reprogramming of Colonic Epithelium Links ECM Remodeling to Tissue Regeneration, *Cell Stem Cell* 22, 35-49 e37.
- [5e] Gregorieff, A., Liu, Y., Inanlou, M. R., Khomchuk, Y., and Wrana, J. L. (2015) Yap-dependent reprogramming of Lgr5(+) stem cells drives intestinal regeneration and cancer, *Nature* 526, 715-718.
- [5f] Schlegelmilch, K., Mohseni, M., Kirak, O., Pruszek, J., Rodriguez, J. R., Zhou, D., Kreger, B. T., Vasioukhin, V., Avruch, J., Brummelkamp, T. R., and Camargo, F. D. (2011) Yap1 acts downstream of alpha-catenin to control epidermal proliferation, *Cell* 144, 782-795.
- [5g] Hong, A. W., Meng, Z., and Guan, K. L. (2016) The Hippo pathway in intestinal regeneration and disease, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 13, 324-337.
- [5h] Panciera, T., Azzolin, L., Fujimura, A., Di Biagio, D., Frasson, C., Bresolin, S., Soligo, S., Basso, G., Bicciato, S., Rosato, A., Cordenonsi, M., and Piccolo, S. (2016) Induction of Expandable Tissue-Specific Stem/Progenitor Cells through Transient Expression of YAP/TAZ, *Cell Stem Cell* 19, 725-737.
- [5i] Leach, J. P., Heallen, T., Zhang, M., Rahmani, M., Morikawa, Y., Hill, M. C., Segura, A., Willerson, J. T., and Martin, J. F. (2017) Hippo pathway deficiency reverses systolic heart failure after infarction, *Nature* 550, 260-264.
- [5j] Fan, F., He, Z., Kong, L. L., Chen, Q., Yuan, Q., Zhang, S., Ye, J., Liu, H., Sun, X., Geng, J., Yuan, L., Hong, L., Xiao, C., Zhang, W., Sun, X., Li, Y., Wang, P., Huang, L., Wu, X., Ji, Z., Wu, Q., Xia, N. S., Gray, N. S., Chen, L., Yun, C. H., Deng, X., and Zhou, D. (2016) Pharmacological targeting of kinases MST1 and MST2 augments tissue repair and regeneration, *Sci Transl Med* 8, 352ra108.
- [5k] Galan, J. A., and Avruch, J. (2016) MST1/MST2 Protein Kinases: Regulation and Physiologic Roles, *Biochemistry* 55, 5507-5519.
- [5l] Roh, K. H., and Choi, E. J. (2016) TRAF2 functions as an activator switch in the reactive oxygen species-induced stimulation of MST1, *Free Radic Biol Med* 91, 105-113.
- [5m] Chae, J. S., Gil Hwang, S., Lim, D. S., and Choi, E. J. (2012) Thioredoxin-1 functions as a molecular switch regulating the oxidative stress-induced activation of MST1, *Free Radic Biol Med* 53, 2335-2343.
- [5n] Hergovich, A., and Hemmings, B. A. (2012) Hippo signalling in the G2/M cell cycle phase: lessons learned from the yeast MEN and SIN pathways, *Semin Cell Dev Biol* 23, 794-802.

- [5o] Praskova, M., Xia, F., and Avruch, J. (2008) MOBKL1A/MOBKL1B phosphorylation by MST1 and MST2 inhibits cell proliferation, *Curr Biol* 18, 311-321.
- [5p] Lehtinen, M. K., Yuan, Z., Boag, P. R., Yang, Y., Villen, J., Becker, E. B., DiBacco, S., de la Iglesia, N., Gygi, S., Blackwell, T. K., and Bonni, A. (2006) A conserved MST-FOXO signaling pathway mediates oxidative-stress responses and extends life span, *Cell* 125, 987-1001.
- [5q] Rowan, M. P., Cancio, L. C., Elster, E. A., Burmeister, D. M., Rose, L. F., Natesan, S., Chan, R. K., Christy, R. J., and Chung, K. K. (2015) Burn wound healing and treatment: review and advancements, *Crit Care* 19, 243.
- [5r] Han, G., and Ceilley, R. (2017) Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments, *Adv Ther* 34, 599-610.
- [6] DeRan, M., Yang, J., Shen, C. H., Peters, E. C., Fitamant, J., Chan, P., Hsieh, M., Zhu, S., Asara, J. M., Zheng, B., Bardeesy, N., Liu, J., and Wu, X. (2014) Energy stress regulates hippo-YAP signaling involving AMPK-mediated regulation of angiotensin-like 1 protein, *Cell Rep* 9, 495-503.
- [7] Miller, E., Yang, J., DeRan, M., Wu, C., Su, A. I., Bonamy, G. M., Liu, J., Peters, E. C., and Wu, X. (2012) Identification of serum-derived sphingosine-1-phosphate as a small molecule regulator of YAP, *Chem Biol* 19, 955-962.
- [8] Zhang, N., Bai, H., David, K. K., Dong, J., Zheng, Y., Cai, J., Giovannini, M., Liu, P., Anders, R. A., and Pan, D. (2010) The Merlin/NF2 tumor suppressor functions through the YAP oncoprotein to regulate tissue homeostasis in mammals, *Dev Cell* 19, 27-38.
- [9] Zhao, B., Ye, X., Yu, J., Li, L., Li, W., Li, S., Yu, J., Lin, J. D., Wang, C. Y., Chinnaiyan, A. M., Lai, Z. C., and Guan, K. L. (2008) TEAD mediates YAP-dependent gene induction and growth control, *Genes Dev* 22, 1962-1971.
- [10] Cordenonsi, M., Zanconato, F., Azzolin, L., Forcato, M., Rosato, A., Frasson, C., Inui, M., Montagner, M., Parenti, A. R., Poletti, A., Daidone, M. G., Dupont, S., Basso, G., Bicciato, S., and Piccolo, S. (2011) The Hippo transducer TAZ confers cancer stem cell-related traits on breast cancer cells, *Cell* 147, 759-772.
- [11] Subramanian, A., Tamayo, P., Mootha, V. K., Mukherjee, S., Ebert, B. L., Gillette, M. A., Paulovich, A., Pomeroy, S. L., Golub, T. R., Lander, E. S., and Mesirov, J. P. (2005) Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles, *Proc Natl Acad Sci U S A* 102, 15545-15550.
- [12] Schlegelmilch, K., Mohseni, M., Kirak, O., Pruszk, J., Rodriguez, J. R., Zhou, D., Kreger, B. T., Vasioukhin, V., Avruch, J., Brummelkamp, T. R., and Camargo, F. D. (2011) Yap1 acts downstream of alpha-catenin to control epidermal proliferation, *Cell* 144, 782-795.

- [13] Totaro, A., Castellan, M., Battilana, G., Zanconato, F., Azzolin, L., Giulitti, S., Cordenonsi, M., and Piccolo, S. (2017) YAP/TAZ link cell mechanics to Notch signalling to control epidermal stem cell fate, *Nat Commun* 8, 15206.
- [14] Pepe-Mooney, B. J., Dill, M. T., Alemany, A., Ordovas-Montanes, J., Matsushita, Y., Rao, A., Sen, A., Miyazaki, M., Anakk, S., Dawson, P. A., Ono, N., Shalek, A. K., van Oudenaarden, A., and Camargo, F. D. (2019) Single-Cell Analysis of the Liver Epithelium Reveals Dynamic Heterogeneity and an Essential Role for YAP in Homeostasis and Regeneration, *Cell Stem Cell* 25, 23-38 e28.

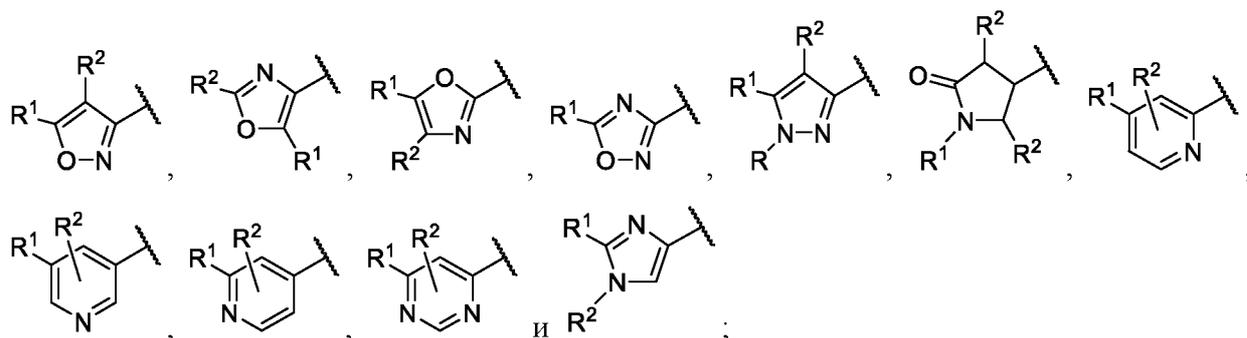
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ активации Yes-ассоциированного белка 1 (YAP) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту соединения формулы (I) или его таутомера или его фармацевтически приемлемой соли:



где

кольцо  выбрано из группы, состоящей из:



R выбран из H и C₁-C₆-алкила;

R¹ выбран из группы, состоящей из C₆-C₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила (при этом от 1 до 4 гетероарильных членов независимо выбраны из N, O и S),

R², при наличии, выбран из группы, состоящей из H, C₆-C₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила (при этом от 1 до 4 гетероарильных членов независимо выбраны из N, O и S), или R¹ и R², будучи связанными с соседними атомами, вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют конденсированный C₆-C₁₀-арил или 5-10-членный гетероарил (при этом от 1 до 4 гетероарильных членов независимо выбраны из N, O и S);

L представляет собой C(O), C(S) или CH₂;

V представляет собой NR³R⁴, где

R³ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила, -(C₁-C₆-алкил)-S-(C₁-C₆-алкила), -C₁-C₆-алкил-(C₆-C₁₀-арила), -C₁-C₆-алкил-(5-10-членного гетероарила (при этом от 1 до 4 гетероарильных членов независимо выбраны из N, O и S)), C₃-C₁₄-циклоалкила, 3-14-членного гетероциклоалкила (при этом от 1 до 4 гетероциклоалкильных кольцевых членов независимо выбраны из N, O и S), -C₁-C₆-алкил-(3-14-членного гетероциклоалкила (при этом от 1 до 4 гетероциклоалкильных кольцевых членов независимо выбраны из N, O и S)), R⁴ выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆-алкила, -C₁-C₆-алкил-(C₆-C₁₀-арила), 5-10-членного гетероарила (при этом от 1 до 4 гетероарильных членов независимо выбраны из N, O и S);

или R³ и R⁴ вместе с атомом N, с которым они связаны, образуют 5-7-членный гетероциклоалкил, необязательно сконденсированный или спиро-сконденсированный с (3-14-членным гетероциклоалкилом (при этом от 1 до 4 гетероциклоалкильных кольцевых членов независимо выбраны из N, O и S);

и при этом любой алкил, арил, циклоалкил, гетероарил и гетероциклоалкил необязательно содержит от одного до четырех заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из -CN, -OH, галогена, оксо, -OR^A, -SR^A, -S(O)R^A, -S(O)₂R^A, NR^AR^B, -C(O)R^A, -C(O)₂R^A, -NR^AC(O)₂R^B, -C(O)NR^AR^B, -S(O)NR^AR^B, -S(O)₂NR^AR^B, -NR^AS(O)R^B, -NR^AS(O)₂R^B, 5-10-членного гетероарила (при этом от 1 до 4 гетероарильных членов независимо выбраны из N, O и S);

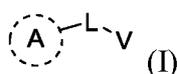
R^A и R^B независимо выбраны из группы, состоящей из H, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, -C₁-C₆-алкил-C₆-C₁₀-арила, C(O)C₁-C₆-алкила, C(O)C₁-C₆-алкил-C₆-C₁₀-арила, C(O)OC₁-C₆-алкила, C₆-C₁₀-арила, 3-14-членного гетероциклоалкила (при этом от 1 до 4 гетероциклоалкильных кольцевых членов независимо выбраны из N, O и S), -C(O)(5-10-членного гетероарила (при этом от 1 до 4 гетероарильных членов независимо выбраны из N, O и S), при этом

каждый арил и гетероциклоалкил необязательно содержит от одного до трех заместителей, независимо выбранных из C₁-C₆-алкила, галогена, C₁-C₆-галогеналкила и 3-14-членного гетероциклоалкила (при этом от 1 до 4 кольцевых членов независимо выбраны из N, O и S);

и

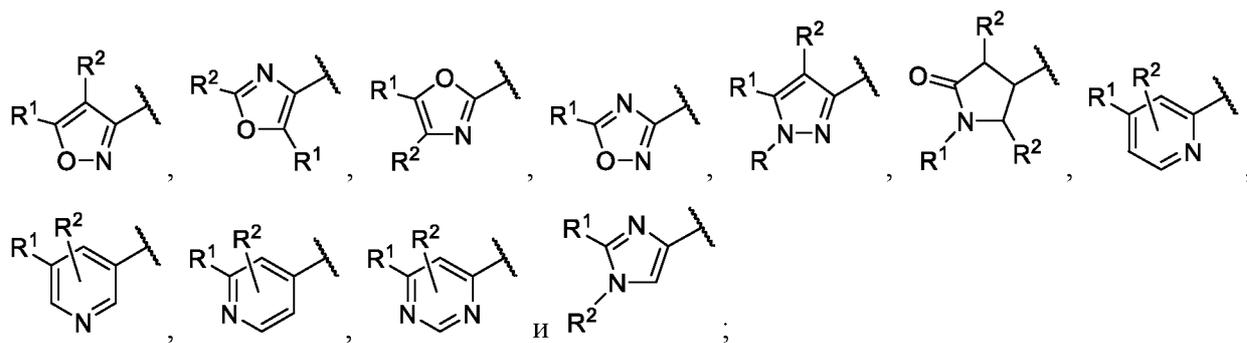
каждый алкил необязательно содержит от одного до трех заместителей, независимо выбранных из галогена, NR^CR^D (где R^C и R^D независимо выбраны из H, C₁-C₆-алкила, C(O)C₁-C₆-алкила и C(O)C₆-C₁₀-арила).

2. Способ лечения заболевания или состояния, этиология которого ухудшается вследствие недостаточной пролиферативной репарации или определяется такой недостаточной репарацией у субъекта, страдающего от указанного заболевания или состояния, или которое можно облегчить посредством индуцированной пролиферации клеток, включающий введение указанному субъекту соединения формулы (I) или его таутомера или его фармацевтически приемлемой соли:



где

кольцо  выбрано из группы, состоящей из:



R выбран из H и C₁-C₆-алкила;

R¹ выбран из группы, состоящей из C₆-C₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила (при этом от 1 до 4 гетероарильных членов независимо выбраны из N, O и S),

R², при наличии, выбран из группы, состоящей из H, C₆-C₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила (при этом от 1 до 4 гетероарильных членов независимо выбраны из N, O и S), или R¹ и R², будучи связанными с соседними атомами, вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют конденсированный C₆-C₁₀-арил или 5-10-членный гетероарил (при этом от 1 до 4 гетероарильных членов независимо выбраны из N, O и S);

L представляет собой C(O), C(S) или CH₂;

V представляет собой NR³R⁴, где

R³ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила, -(C₁-C₆-алкил)-S-(C₁-C₆-алкила), -C₁-C₆-алкил-(C₆-C₁₀-арила), -C₁-C₆-алкил-(5-10-членного гетероарила (при этом от 1 до 4 гетероарильных членов независимо выбраны из N, O и S)), C₃-C₁₄-циклоалкила, 3-14-членного гетероциклоалкила (при этом от 1 до 4 гетероциклоалкильных кольцевых членов независимо выбраны из N, O и S), -C₁-C₆-алкил-(3-14-членного гетероциклоалкила (при этом от 1 до 4 гетероциклоалкильных кольцевых членов независимо выбраны из N, O и S)), R⁴ выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆-алкила, -C₁-C₆-алкил-(C₆-C₁₀-арила), 5-10-членного гетероарила (при этом от 1 до 4 гетероарильных членов независимо выбраны из N, O и S);

или R³ и R⁴ вместе с атомом N, с которым они связаны, образуют 5-7-членный гетероциклоалкил, необязательно сконденсированный или спиро-сконденсированный с (3-14-членным гетероциклоалкилом (при этом от 1 до 4 гетероциклоалкильных кольцевых членов независимо выбраны из N, O и S));

и при этом любой алкил, арил, циклоалкил, гетероарил и гетероциклоалкил необязательно содержит от одного до четырех заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из -CN, -OH, галогена, оксо, -OR^A, -SR^A, -S(O)R^A, -S(O)₂R^A, NR^AR^B, -C(O)R^A, -C(O)₂R^A, -NR^AC(O)₂R^B, -C(O)NR^AR^B, -S(O)NR^AR^B, -S(O)₂NR^AR^B, -NR^AS(O)R^B, -NR^AS(O)₂R^B, 5-10-

членного гетероарила (при этом от 1 до 4 гетероарильных членов независимо выбраны из N, O и S

R^A и R^B независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, $-C_1$ - C_6 -алкил- C_6 - C_{10} -арила, $C(O)C_1$ - C_6 -алкила, $C(O)C_1$ - C_6 -алкил- C_6 - C_{10} -арила, $C(O)OC_1$ - C_6 -алкила, C_6 - C_{10} -арила, 3-14-членного гетероциклоалкила (при этом от 1 до 4 гетероциклоалкильных кольцевых членов независимо выбраны из N, O и S), $-C(O)(5$ -10-членного гетероарила (при этом от 1 до 4 гетероарильных членов независимо выбраны из N, O и S), при этом

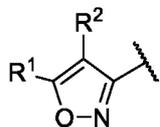
каждый арил и гетероциклоалкил необязательно содержит от одного до трех заместителей, независимо выбранных из C_1 - C_6 -алкила, галогена, C_1 - C_6 -галогеналкила и 3-14-членного гетероциклоалкила (при этом от 1 до 4 кольцевых членов независимо выбраны из N, O и S); и

каждый алкил необязательно содержит от одного до трех заместителей, независимо выбранных из галогена, $NR^C R^D$ (где R^C и R^D независимо выбраны из H, C_1 - C_6 -алкила, $C(O)C_1$ - C_6 -алкила и $C(O)C_6$ - C_{10} -арила).

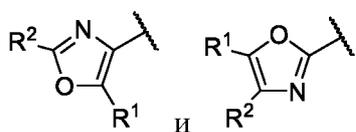
3. Способ по п. 1 или 2, в котором L представляет собой C(O).
4. Способ по любому из п.п. 1-3, в котором R^3 представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил или $-C_1$ - C_6 -алкил-(5-10-членный гетероарил (при этом от 1 до 4 гетероарильных членов независимо выбраны из N, O и S)).
5. Способ по любому из п.п. 1-4, в котором R^3 представляет собой необязательно замещенный $-C_1$ - C_6 -алкил-(5-10-членный гетероарил (при этом от 1 до 4 гетероарильных членов независимо выбраны из N, O и S)).
6. Способ по любому из п.п. 1-5, в котором R^4 представляет собой H.
7. Способ по любому из п.п. 1-6, в котором R^1 представляет собой необязательно замещенный C_6 - C_{10} -арил.
8. Способ по любому из п.п. 1-7, в котором R^1 представляет собой необязательно замещенный фенил.
9. Способ по любому из п.п. 1-8, в котором R^1 представляет собой фенил.

10. Способ по любому из п.п. 1-9, в котором R^2 представляет собой H.

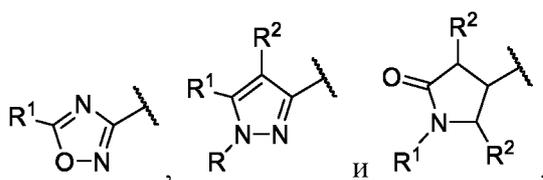
11. Способ по любому из п.п. 1-10, в котором кольцо  представляет собой:



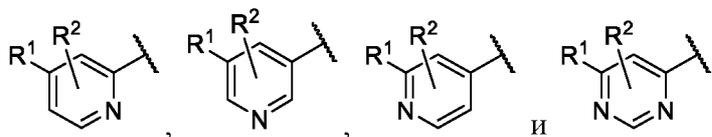
12. Способ по любому из п.п. 1-10, в котором кольцо  выбрано из:



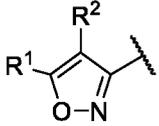
13. Способ по любому из п.п. 1-10, в котором кольцо  выбрано из:



14. Способ по любому из п.п. 1-10, в котором кольцо  выбрано из



15. Способ по п. 1 или 2, в котором

кольцо  представляет собой  ;

R^1 представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил (при этом от 1 до 3 гетероарильных членов независимо выбраны из N, O и S), каждый из которых необязательно содержит от одного до трех заместителей, независимо выбранных из группы,

состоящей из Br, Cl, F, -CN, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, -OC₁-C₆-алкила, -OC₁-C₆-галогеналкила, необязательно замещенного фенила, -C(O)R^A;

R² представляет собой H;

L представляет собой C(O);

R³ представляет собой -C₁-C₆-алкил-(5-7-членный гетероарил (при этом от 1 до 3 гетероарильных членов независимо выбраны из N, O и S)) или -C₁-C₆-алкил(фенил), при этом гетероарил или фенил необязательно содержит от одного до трех заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из Br, Cl, F, C₁-C₆-алкила, -OC₁-C₆-алкила, C(O)R^A и -C(O)NR^AR^B; и

R⁴ представляет собой H.

16. Способ по п. 15, в котором:

R¹ представляет собой фенил; и

R³ представляет собой необязательно замещенный -C₁-C₆-алкил-(5-членный гетероарил (при этом от 1 до 2 гетероарильных членов независимо выбраны из N, O и S)) или необязательно замещенный C₁-C₆-алкил(фенил).

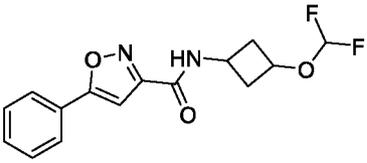
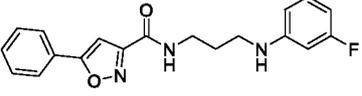
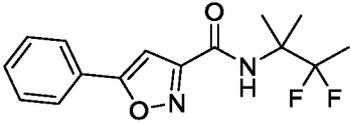
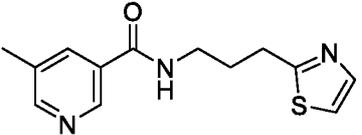
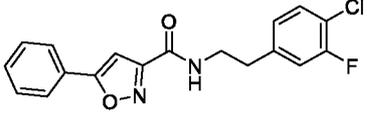
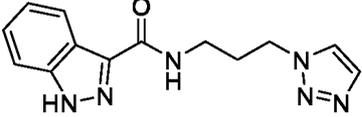
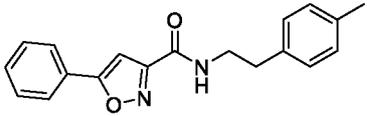
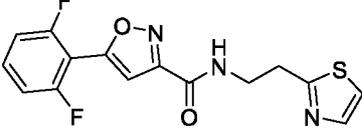
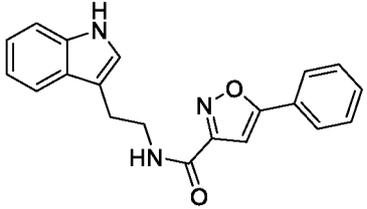
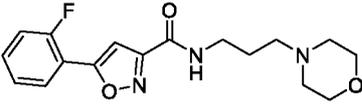
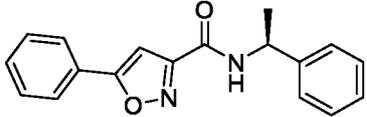
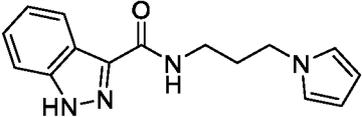
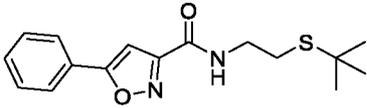
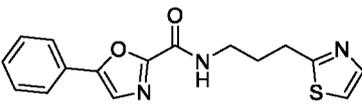
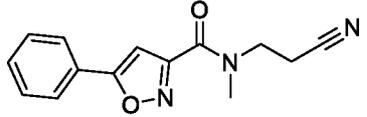
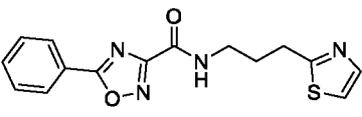
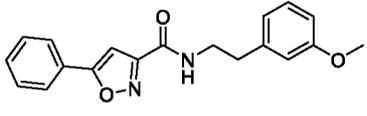
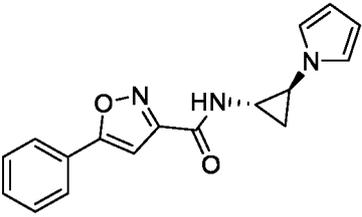
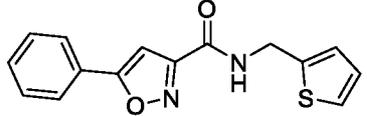
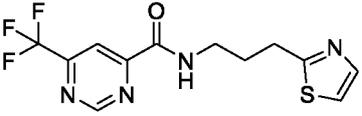
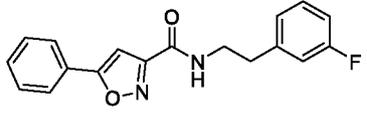
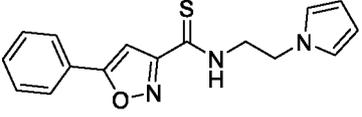
17. Способ по п. 1 или 2, в котором соединение или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, выбранное из следующей таблицы:

1		56	
2		57	
3		58	
4		59	

5		60	
6		61	
7		62	
9		63	
10		64	
11		65	
12		66	
13		67	
14		68	
15		69	
16		70	
18		71	
19		72	

20		73	
21		74	
22		75	
24		76	
26		77	
27		78	
28		79	
29		80	
31		81	
32		82	
33		83	
34		84	

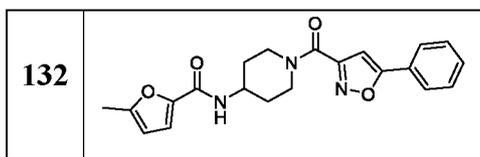
35		85	
36		86	
37		87	
38		88	
39		89	
40		90	
41		91	
42		92	
43		93	
44		94	

45		95	
46		96	
47		97	
48		98	
49		100	
50		101	
51		102	
52		103	
53		104	
54		105	
55		106	

18. Способ по п. 1 или 2, в котором соединение или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, выбранное из следующей таблицы:

107		133	
108		134	
109		135	
110		136	
111		137	
112		138	
113		139	
114		140	

123		149	
124		150	
125		151	
126		152	
127		153	
128		154	
129		155	
130		156	
131		157	



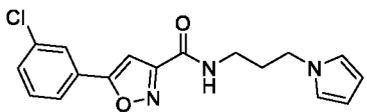
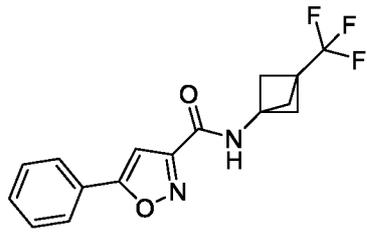
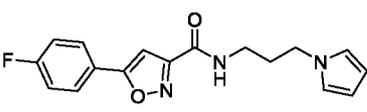
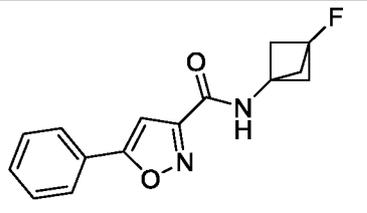
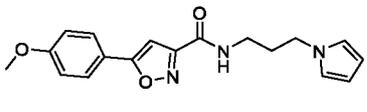
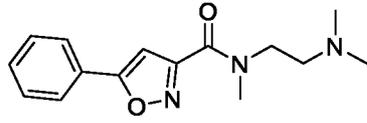
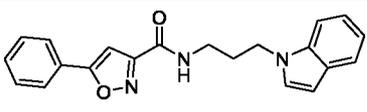
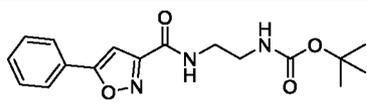
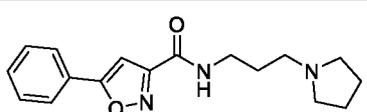
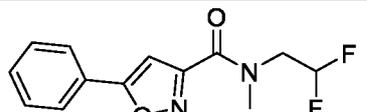
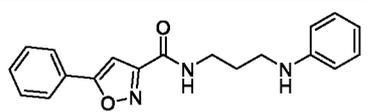
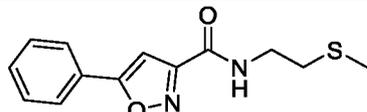
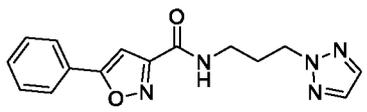
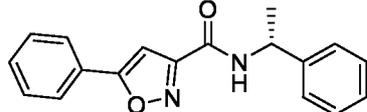
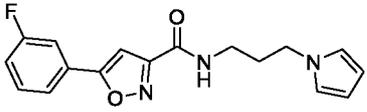
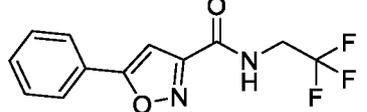
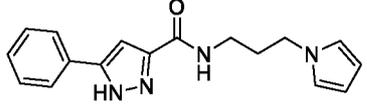
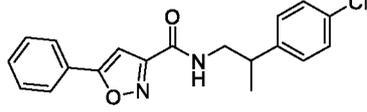
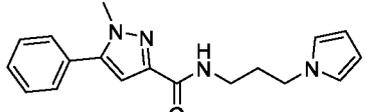
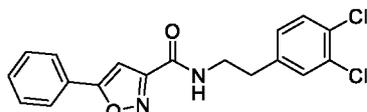
19. Способ по любому из п.п. 2-18, в котором заболевание или состояние требует заживления раны или требует репарации органа.
20. Способ по любому из п.п. 2-18, в котором заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из ожога, язвы, сердечной недостаточности и воспалительного заболевания кишечника.
21. Способ по п. 20, в котором заболевание или состояние представляет собой ожог.
22. Способ по п. 20, в котором заболевание или состояние представляет собой язву.
23. Способ по п. 22, в котором указанная язва представляет собой хроническую язву.
24. Способ по п. 22 или 23, в котором язва представляет собой язву, обусловленную синдромом диабетической стопы, или варикозную язву нижней конечности.
25. Способ по любому из п.п. 2-19, в котором заболевание или состояние требует заживления раны.
26. Способ по любому из п.п. 2-19, в котором заболевание или состояние требует репарации органа.
27. Способ по п. 26, в котором указанный орган выбран из группы, состоящей из легкого, сердца, печени, поджелудочной железы, печени и кишечника.
28. Способ по любому из п.п. 2-18, в котором заболевание или состояние представляет собой заболевание, выбранное из группы, состоящей из язвы, обусловленной синдромом диабетической стопы (DFU), венозной язвы (варикозной язвы), пролежневых язв, глубоких ожогов или ожогов второй степени, экземы, псориаза, целлюлита, поверхностной пиодермии атопического дерматита, буллезного эпидермолиза, склероатрофического лишая, ихтиоза, витилиго, акрального синдрома шелушения кожи, синдрома Блау,

первичного кожного амилоидоза, кожного абсцесса, блефарита, фурункулеза, капиллярита, целлюлита, истирания роговицы, эрозии роговицы, ксероза, красного плоского лишая, простого хронического лишая, идиопатического легочного фиброза (IPF), острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS), хронического обструктивного заболевания легких (COPD), эмфиземы, силикоза, асбестоза, пневмокониоза, алюминоза, бокситного фиброза, бериллиоза, сидероза, станноза, талькоза легких, лабрадорского легкого (пневмокониоза, вызванного вдыханием смешанных пылей), саркоидоза, гиперчувствительного пневмонита (HP)/экзогенного аллергического альвеолита (EAA), десквамативной интерстициальной пневмонии (DIP), респираторного бронхиолита с интерстициальным заболеванием легких (RBILD), острой интерстициальной пневмонии (AIP), неспецифической интерстициальной пневмонии (NSIP), криптогенной организующейся пневмонии (COP = идиопатический BOOP (облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией)), вторичной организующейся пневмонии (BOOP), лимфоидной интерстициальной пневмонии (LIP), идиопатической интерстициальной пневмонии с неуточненной этиологией, гиперэозинофильных заболеваний легких, туберкулеза (TB), отека легких, интерстициального заболевания легких, криптогенной организующейся пневмонии (COP), повреждения легких, связанного с употреблением электронных сигарет или вейпов (EVALI), хантавирусного легочного синдрома (HPS), гистоплазмоза, болезни легионеров, заболевания легких, вызванного комплексом *Mycobacterium avium* MAC, дефицита альфа-1-антитрипсина, аспергиллеза, лимфангиолейомиоматоза (LAM), ближневосточного респираторного синдрома (MERS), нетуберкулезного микобактериального заболевания легких (NTM), легочной эмболии, синдрома Гудпасчера, идиопатического гемосидероза легких, альвеолярного протеиноза, амилоидоза легких, первичной легочной лимфомы, первичной цилиарной дискинезии (без или с транспозицией органов), редкой причины гиперчувствительного пневмонита (все причины, кроме болезни легких сельскохозяйственных рабочих и болезни легких любителей птиц), легочных артериовенозных мальформаций при наследственной геморрагической телеангиэктазии (ННТ), интерстициального заболевания легких при системном склерозе, интерстициального заболевания легких при ревматоидном артрите, интерстициального заболевания легких при идиопатических воспалительных миопатиях (полимиозит, дерматомиозит, антисинтетазный синдром), интерстициального заболевания легких при синдроме Шегрена, интерстициального заболевания легких при смешанном заболевании соединительной ткани (MCTD), интерстициального заболевания легких при перекрестных синдромах, интерстициального заболевания легких при недифференцированном заболевании соединительной ткани, облитерирующего

бронхиолита (у пациентов без трансплантации), инфекционного колита, язвенного колита, болезни Крона, ишемического колита, радиационного колита, язвенной болезни, рака кишечника, непроходимости кишечника, ревматоидного артрита, псориатического артрита, тиреоидита Хашимото, системной красной волчанки, рассеянного склероза, болезни Грейвса, сахарного диабета 1 типа, псориаза, анкилозирующего спондилита, склеродермии, миозита, подагры, синдрома антифосфолипидных антител (APS), васкулита, дилатационной кардиомиопатии, гипертрофической кардиомиопатии, рестриктивной кардиомиопатии, систолической сердечной недостаточности, диастолической сердечной недостаточности (сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса), дефекта межпредсердной перегородки, дефекта предсердно-желудочковой перегородки, коарктации аорты, удвоения выходного отверстия правого желудочка, d-транспозиции магистральных артерий, аномалии Эбштейна, синдрома гипоплазии левых отделов сердца, прерванной дуги аорты, атрезии легочной артерии, единственного желудочка, тетралогии Фалло, полного аномального впадения легочных вен, атрезии трехстворчатого клапана, общего артериального ствола, дефекта межжелудочковой перегородки, поликистозного заболевания почек, несахарного диабета, болезни Гудпасчера, Ig A-васкулита, Ig A-нефропатии, волчаночного нефрита, нефротического синдрома у взрослых, нефротического синдрома у детей, гемолитико-уремического синдрома, спонгиозной почки, дисплазии почки, стеноза почечной артерии, реноваскулярной гипертензии, почечного канальцевого ацидоза, синдрома Альпорта, гранулематоза Венгера, синдрома Алажиля, цистиноза, болезни Фабри, фокально-сегментарного гломерулосклероза (FSGS), гломерулонефрита, aГУС (атипичного гемолитико-уремического синдрома), гемолитико-уремического синдрома (HUS), пурпура Шенлейна-Геноха, Ig A-нефропатии (болезни Бергера), интерстициального нефрита, болезни минимальных изменений, нефротического синдрома, тромбоцитопенической тромбогемолитической пурпура (ТТР), гранулематоза с полиангиитом (GPA), болезни Стилла у взрослых, агаммаглобулинемии, очаговой алопеции, аутоиммунного ангионевротического отека, аутоиммунной вегетативной дистонии, аутоиммунного энцефаломиелита, аутоиммунного гепатита, аутоиммунного миокардита, аутоиммунного оофорита, аутоиммунного орхита, аутоиммунного панкреатита, аутоиммунной ретинопатии, аутоиммунной крапивницы, аксональной и нейронной нейропатии (AMAN), болезни Бало, буллезного пемфигоида, глютеновой болезни, хронического рецидивирующего множественного остеомиелита (CRMO), синдрома Черджа-Строса (CSS) или эозинофильного гранулематоза (EGPA), рубцующегося пемфигоида, синдрома Когана, болезни холодových агглютининов, миокардита Коксаки, синдрома Тибьержа-Вейсенбаха, герпетиформного дерматита,

дерматомиозита, болезни Девика (нейромиелита зрительного нерва), дискоидной волчанки, эозинофильного эзофагита (ЕоЕ), эозинофильного фасциита, узловатой эритемы, первичной криоглобулинемии смешанного типа, гигантоклеточного артериита (височного артериита), гигантоклеточного миокардита, гранулематоза с полиангиитом, синдрома Гийена-Барре, тиреоидита Хашимото, болезни Шенлейна-Геноха (HSP), гестационного герпеса или пемфигоида беременных (PG), гипогаммаглобулинемии, IgG4-связанного склерозирующего заболевания, иммунной тромбоцитопенической пурпура (ИТП), миозита с включенными тельцами (IBM), синдрома Ламберта-Итона, лейкоцистокластического васкулита, IgA зависимого линейного дерматоза (LAD), микроскопического полиангиита (MPA), смешанного заболевания соединительной ткани (MCTD), язвы Мурена, болезни Мухи-Габерманна, мультифокальной моторной нейропатии (MMN) или MMNCB (MMN с блокадой проводимости), рассеянного склероза, миастении гравис, миозита, нарколепсии неонатальной волчанки, нейромиелита зрительного нерва, нейтропении, глазного рубцующегося пемфигоида, неврита зрительного нерва, палиндромного ревматизма (PR), синдрома PANDAS, паранеопластической дегенерации мозжечка (PCD), пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH), синдрома Парри-Ромберга, парспланита (периферического увеита), синдрома Персонейджа-Тернера, пемфигуса, периферической нейропатии, примерновенозного энцефаломиелита, пернициозной анемии (РА), ROEMS-синдрома, узелкового полиартериита, полигландулярных синдромов типа I, II, III, ревматической полимиалгии, полимиозита, первичного билиарного цирроза, первичного склерозирующего холангита, прогестеронового дерматита, истинной эритроцитарной аплазии (PRCA), гангренозной приодермии, болезни Рейно, реактивного артрита, симпатической рефлекторной дистрофии, рецидивирующего полихондрита, синдрома беспокойных ног (RLS), забрюшинного фиброза, ревматической лихорадки, ревматоидного артрита, саркоидоза, синдрома Шмидта, склерита, склеродермии, синдрома Шегрена, аутоиммунной реакции сперматозоидов и яичек, синдрома скованного человека (SPS), подострого бактериального эндокардита (SBE), синдрома Сусака, симпатической офтальмии (SO), артериита Такаясу, височного артериита/гигантоклеточного артериита, тромбоцитопенической пурпура (ТТП), тиреоид-ассоциированной орбитопатии (TED), синдрома Алажиля, алкогольной болезни печени, аутоиммунного гепатита, атрезии желчевыводящих путей, цирроза печени, дефицита лизосомальной кислой липазы (LAL-D), желтухи новорожденных, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, первичного билиарного холангита (PBC) и прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза (PFIC).

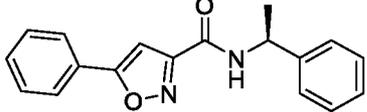
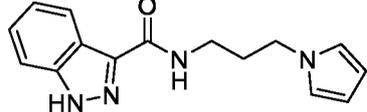
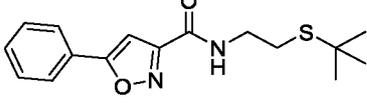
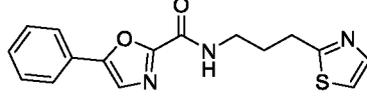
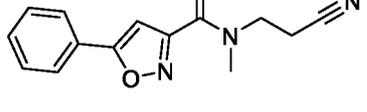
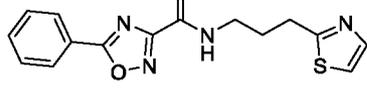
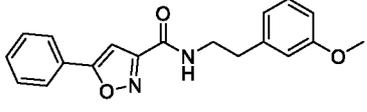
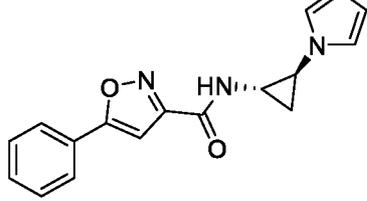
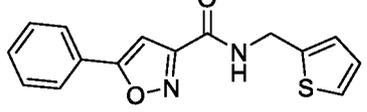
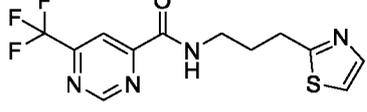
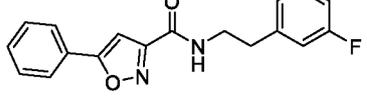
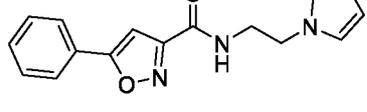
29. Соединение или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль, выбранное из следующей таблицы:

1		56	
2		57	
3		58	
4		59	
5		60	
6		61	
7		62	
9		63	
10		64	
11		65	

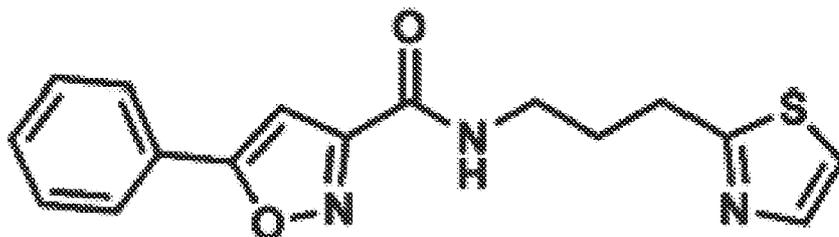
12		66	
13		67	
14		68	
15		69	
16		70	
18		71	
19		72	
20		73	
21		74	
22		75	
24		76	
26		77	
27		78	

28		79	
29		80	
31		81	
32		82	
33		83	
34		84	
35		85	
36		86	
37		87	
38		88	
39		89	

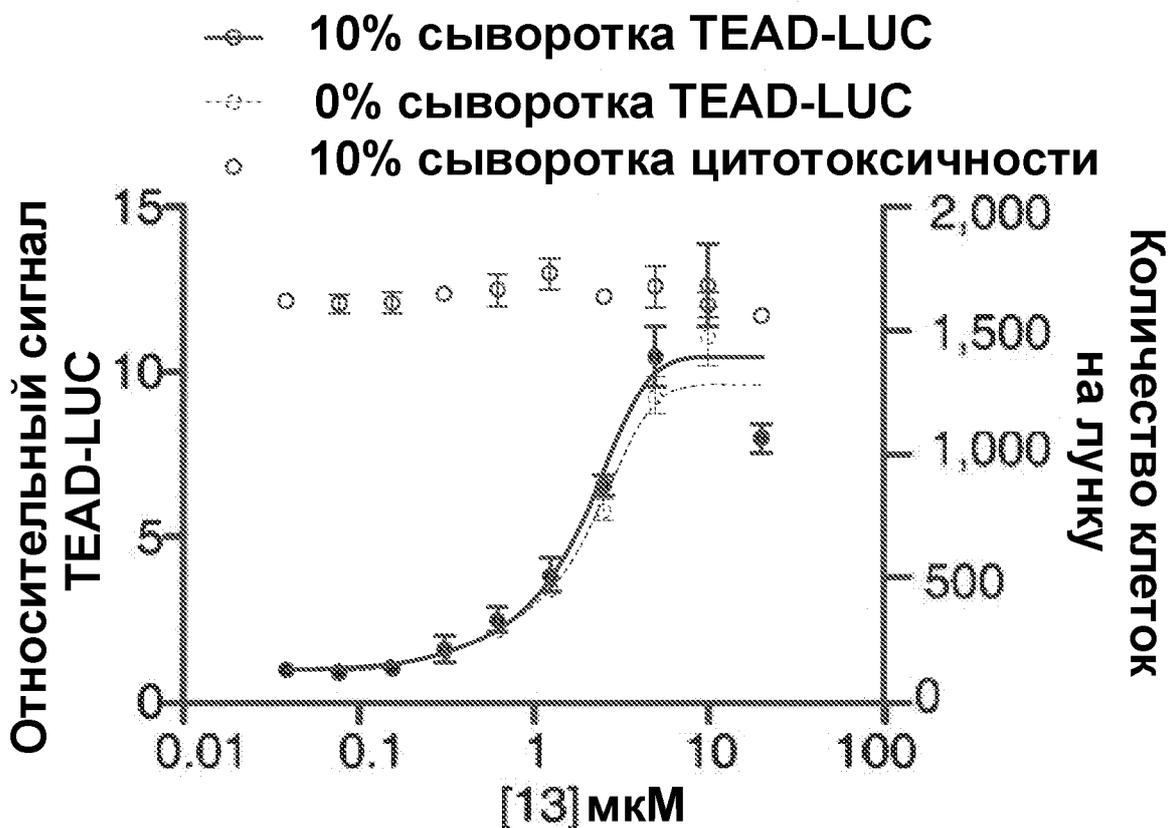
40		90	
41		91	
42		92	
43		93	
44		94	
45		95	
46		96	
47		97	
48		98	
49		100	

50		101	
51		102	
52		103	
53		104	
54		105	
55		106	

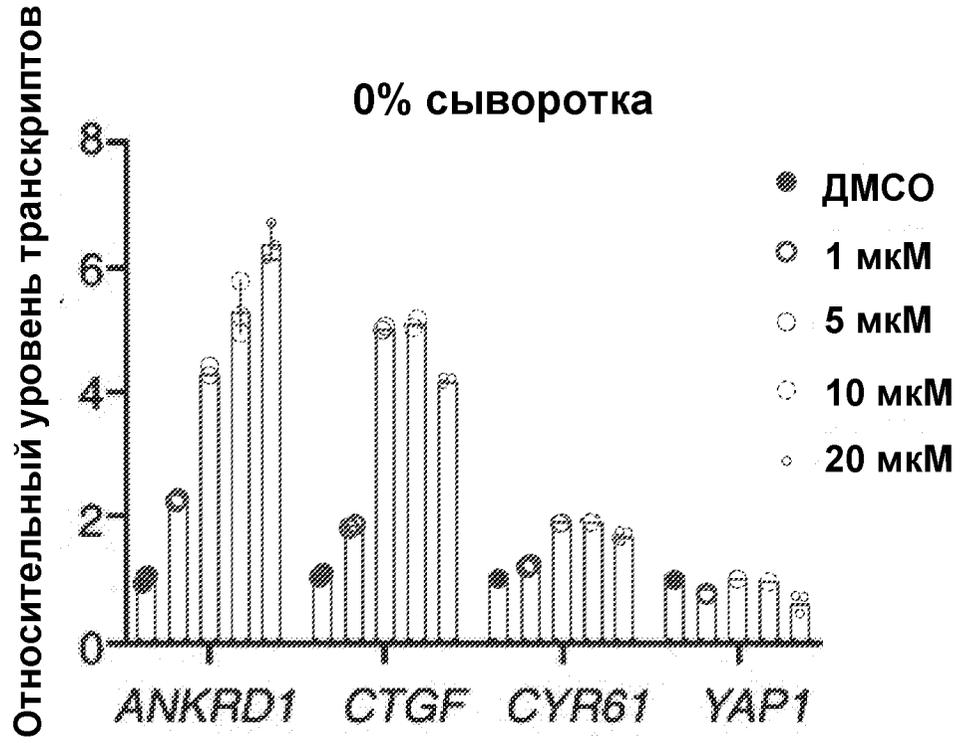
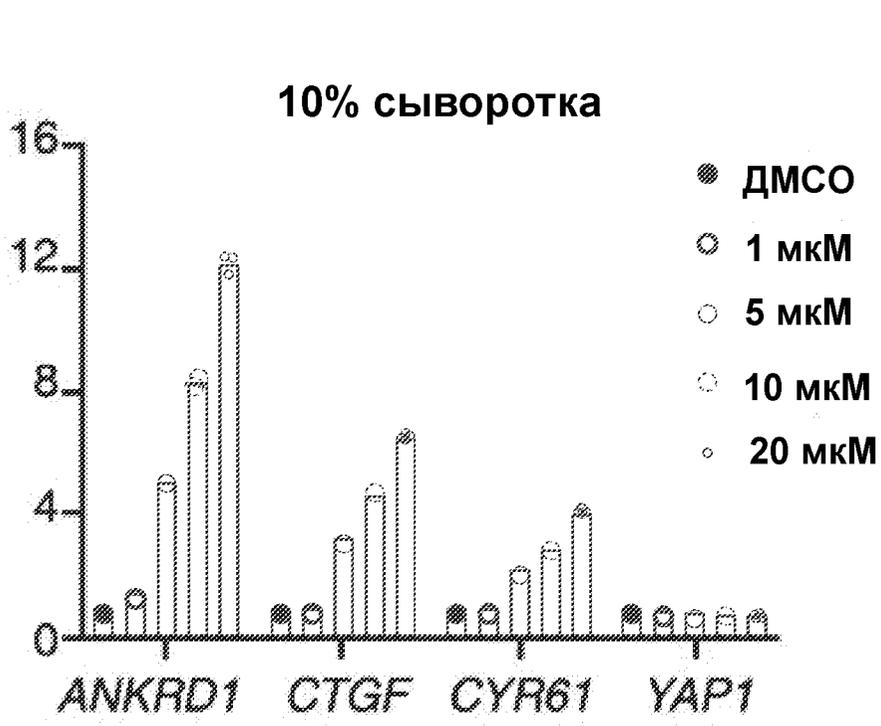
30. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль по п. 29 и фармацевтически приемлемый носитель.

**13**TEAD-LUC 10% сыворотка $EC_{50}=1,5$ мкМTEAD-LUC 0% сыворотка $EC_{50}=1,6$ мкМ293А цитотоксичность $EC_{50}>1,6$ мкМ

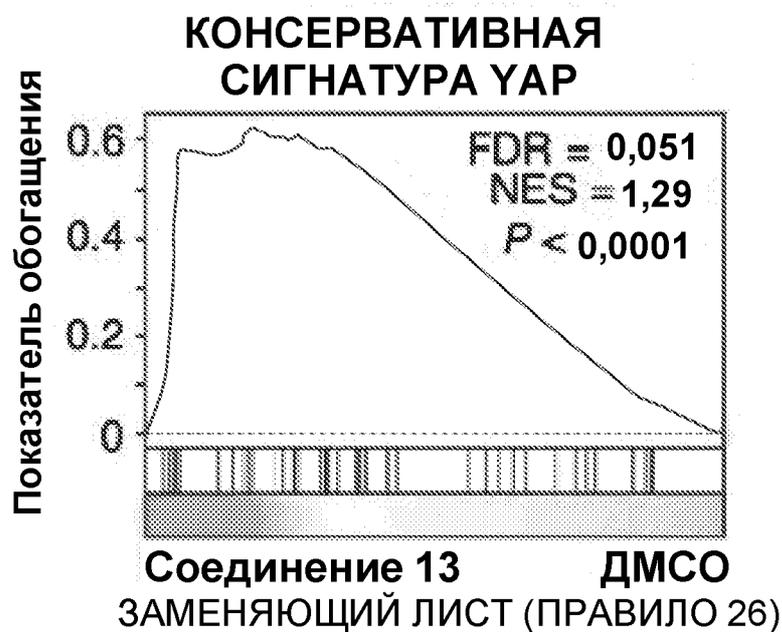
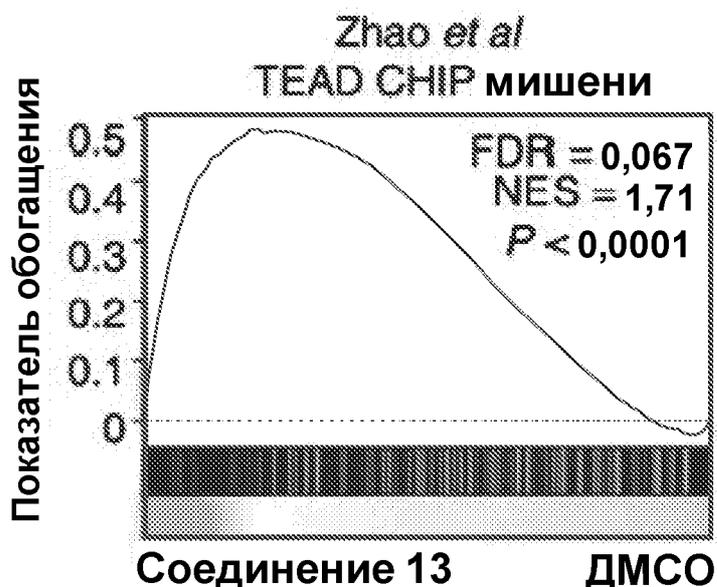
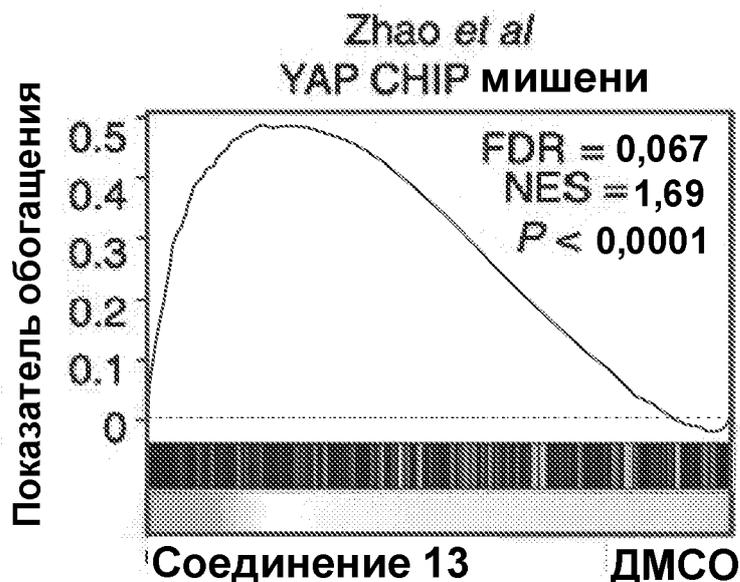
Фиг. 1А



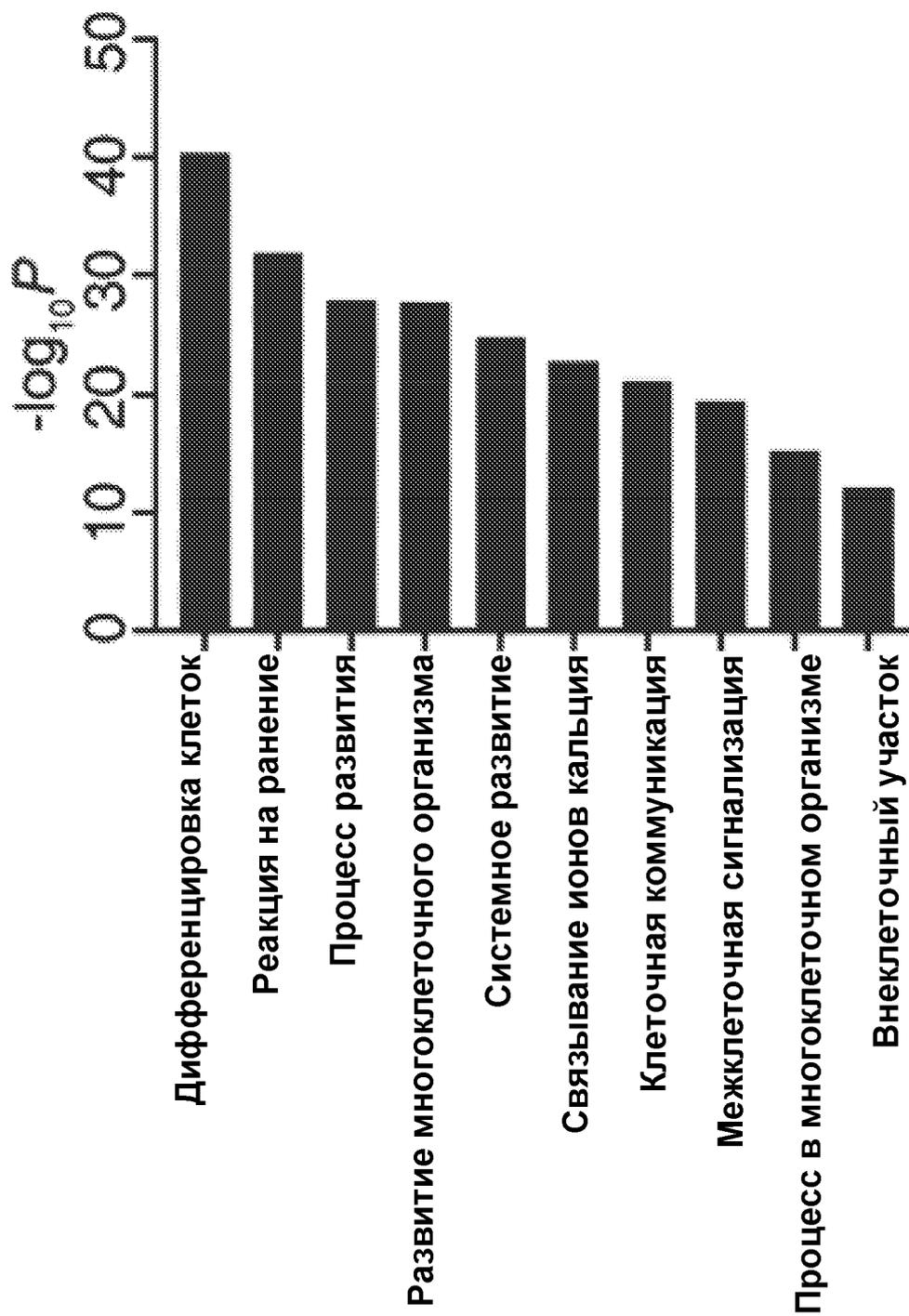
Фиг. 1В



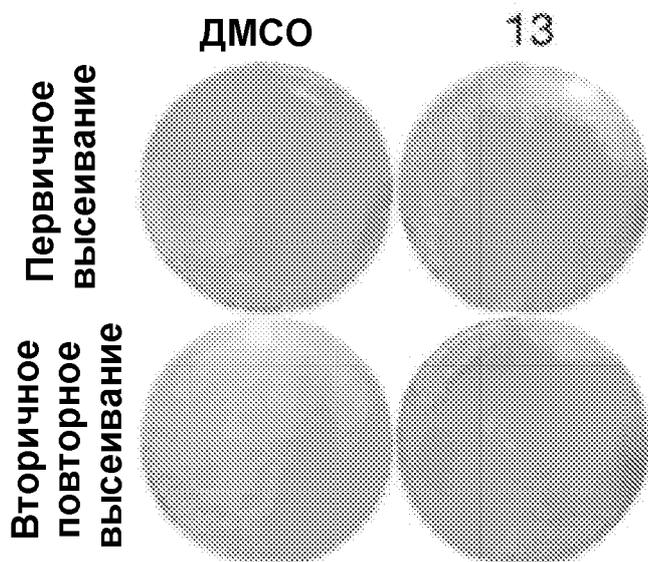
Фиг. 1С



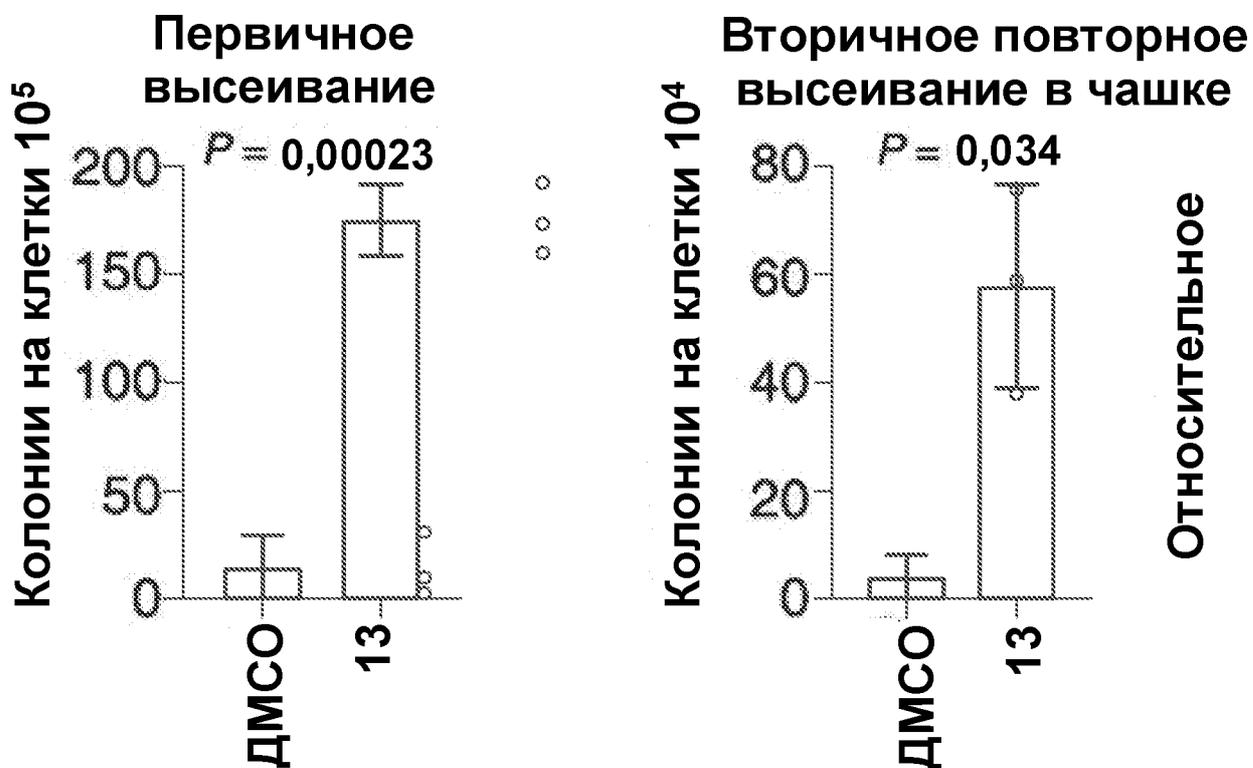
Фиг. 1D



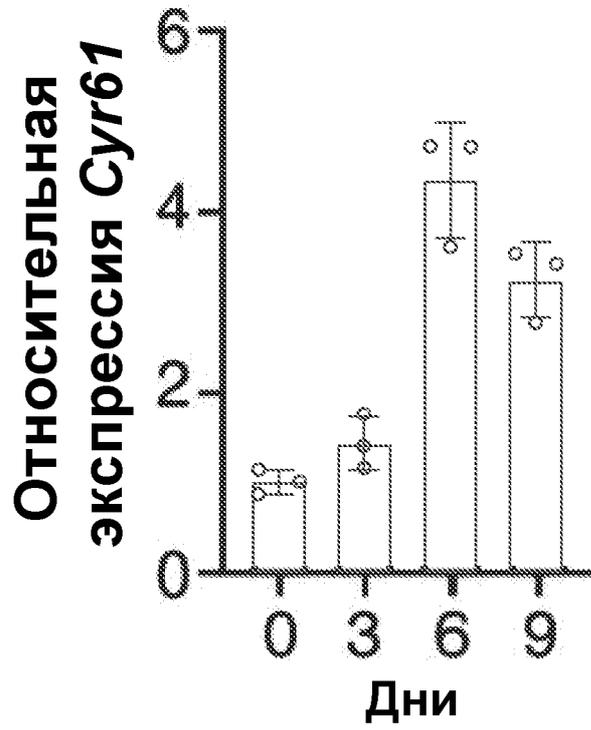
Фиг. 1E



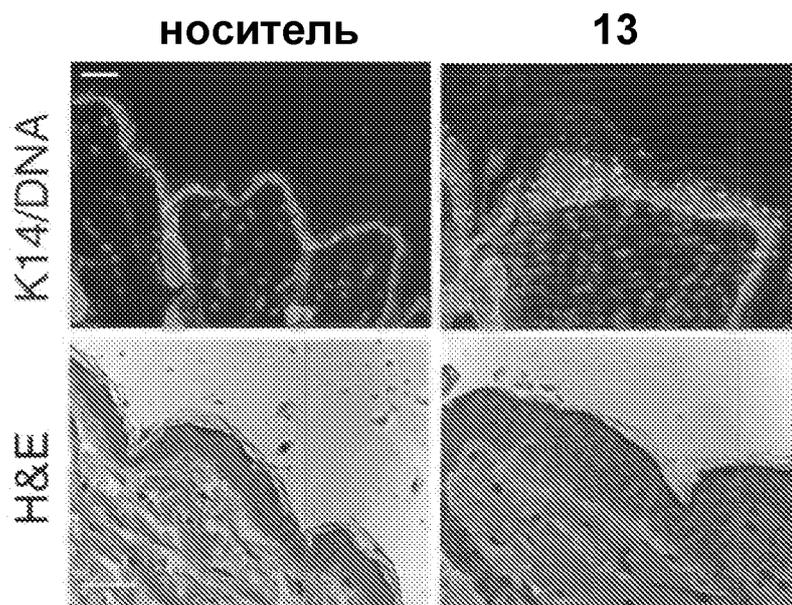
Фиг. 2А



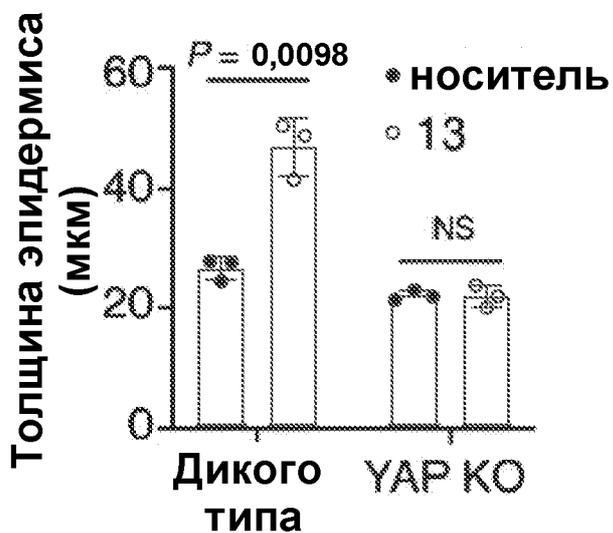
Фиг. 2В



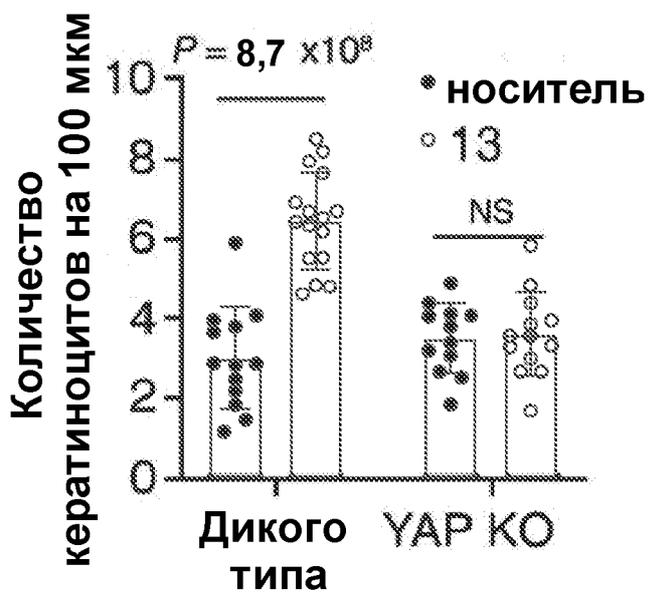
Фиг. 2С



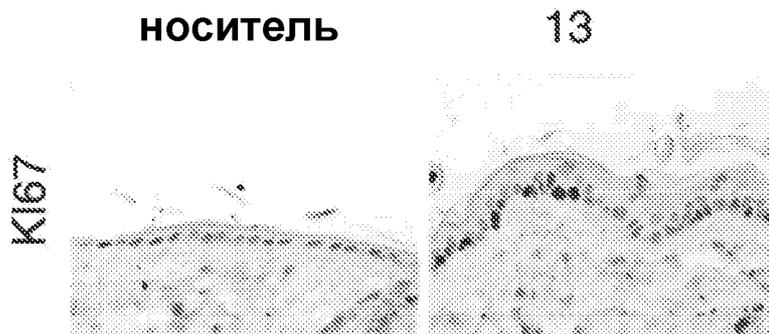
Фиг. 2D



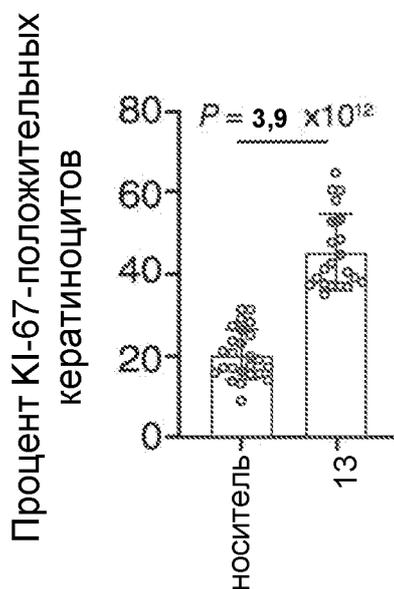
Фиг. 2E



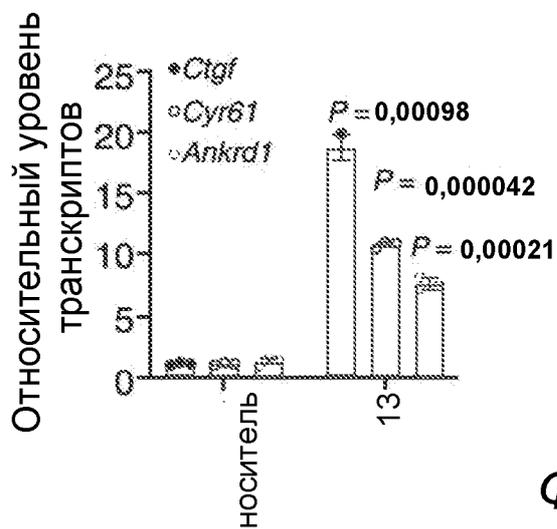
Фиг. 2F



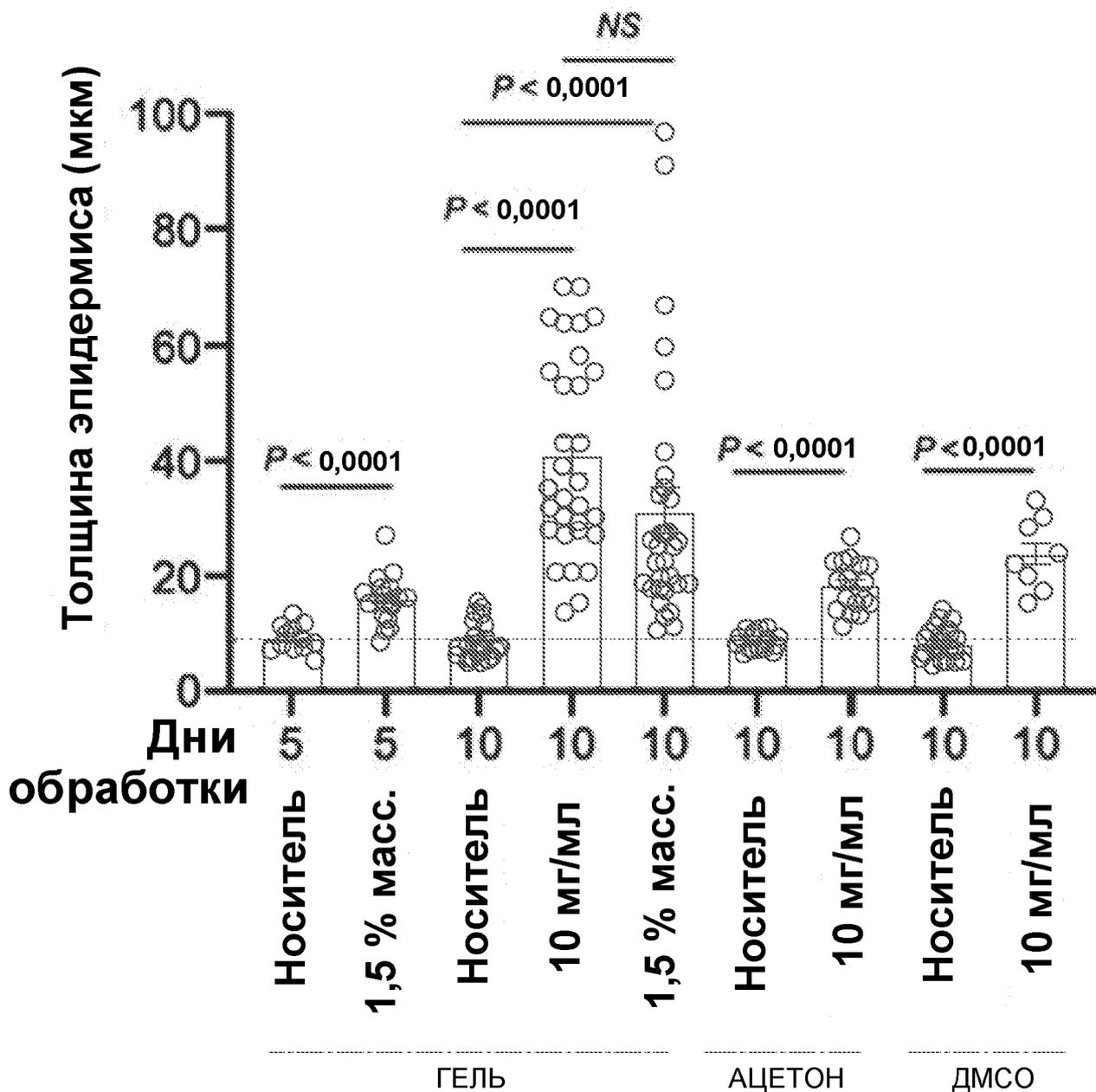
Фиг. 2G



Фиг. 2H

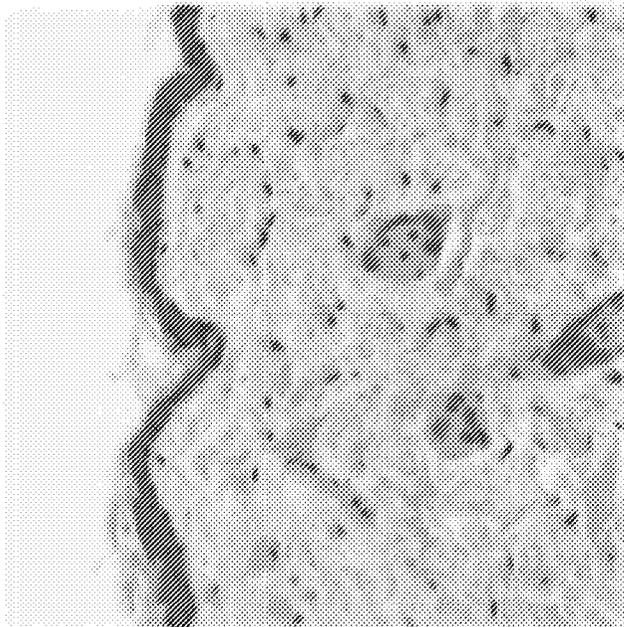


Фиг. 2I

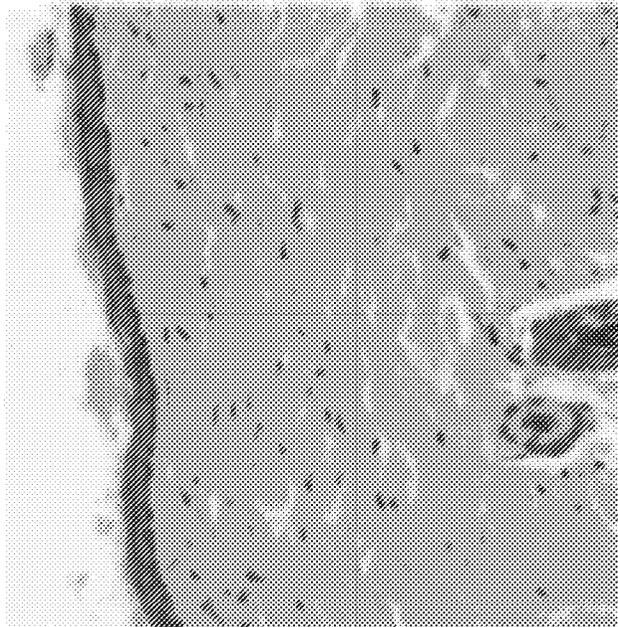


Фиг. 3А

Типовое изображение #1



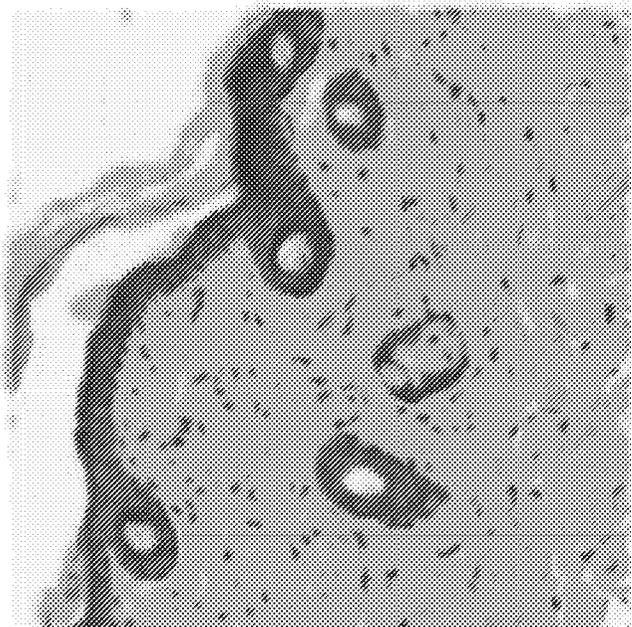
Типовое изображение #2



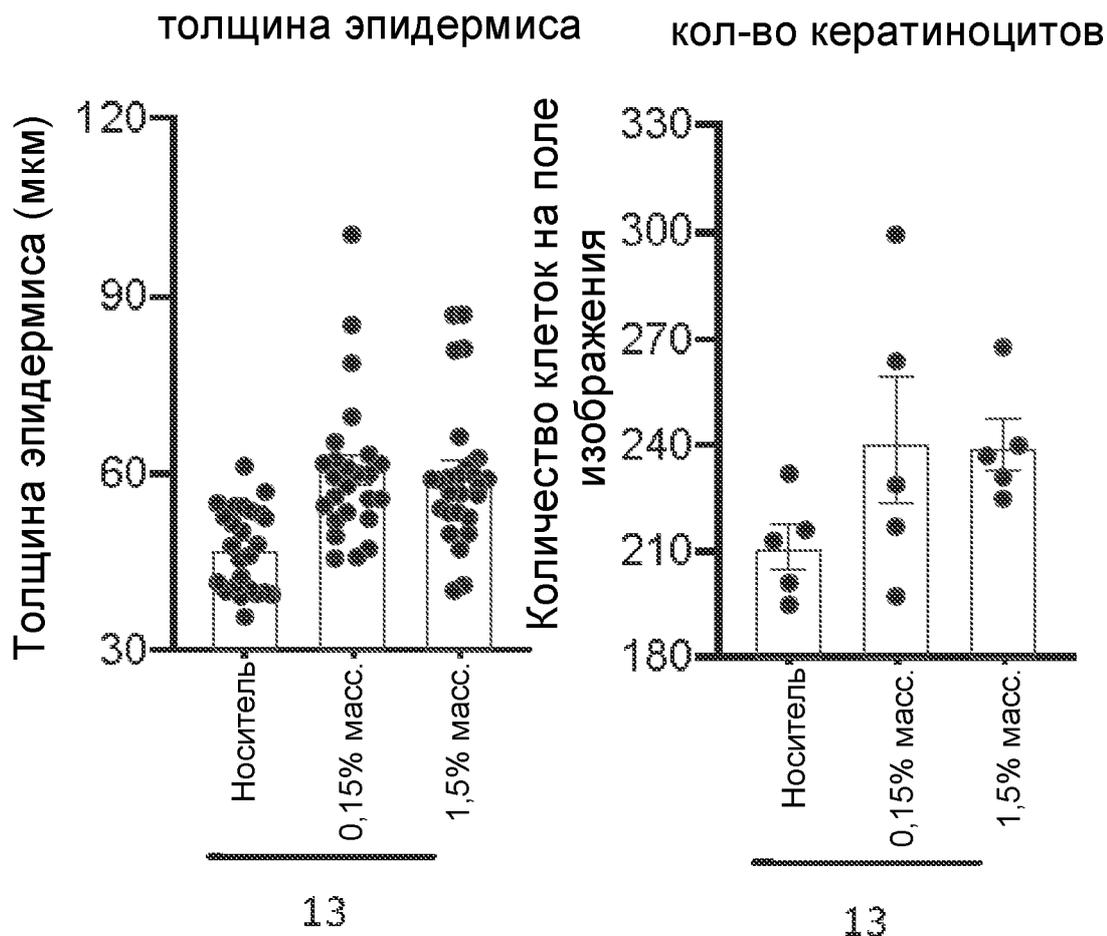
Гелевый носитель
D10

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)

1,5 % масс. геля
D10

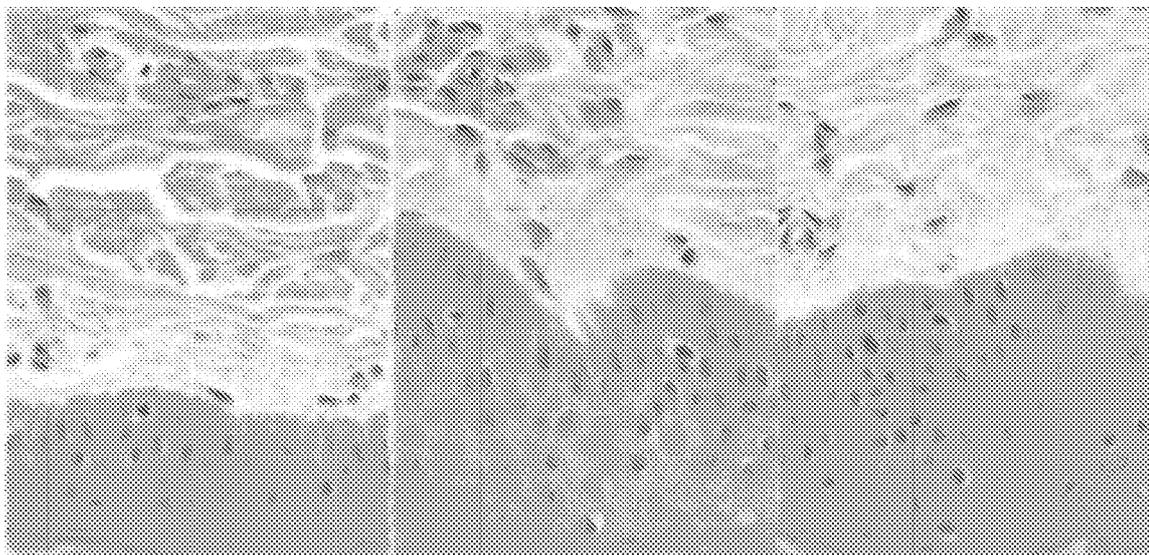


Фиг. 3В

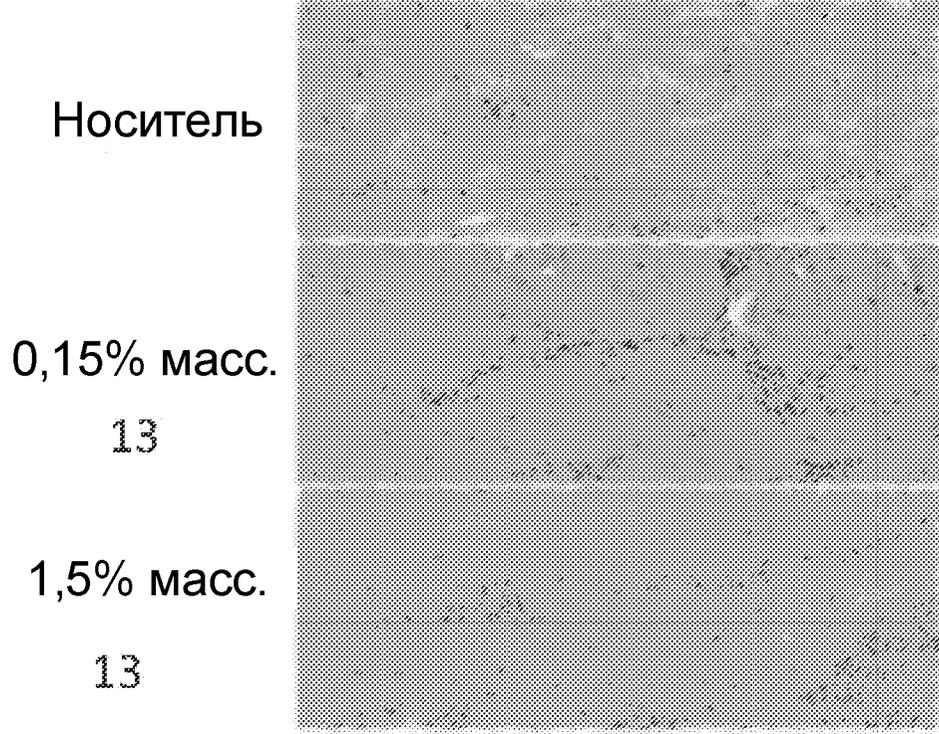


Фиг. 4А

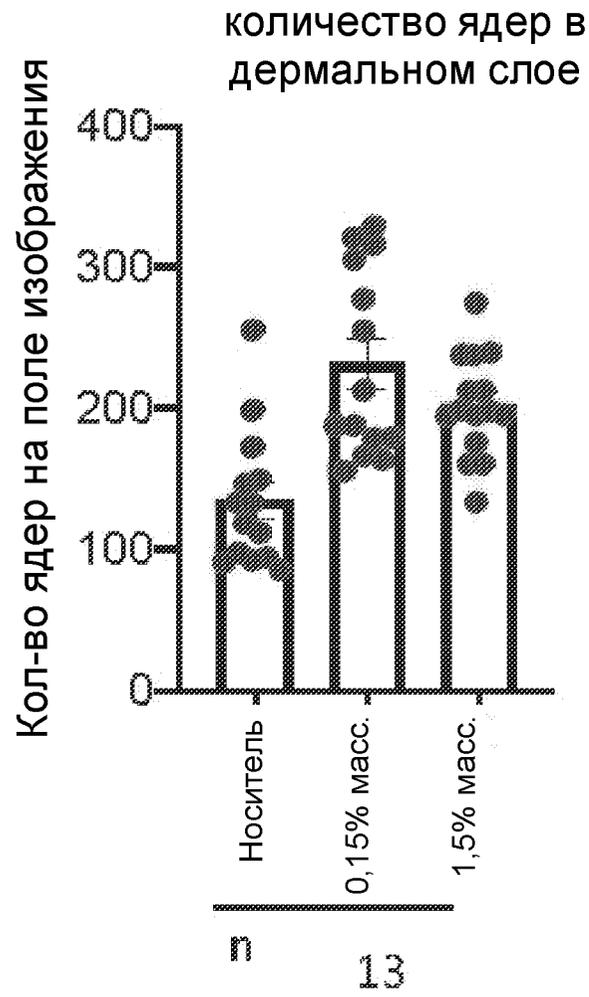
Носитель 0,15% масс. 1,5% масс.
13 13

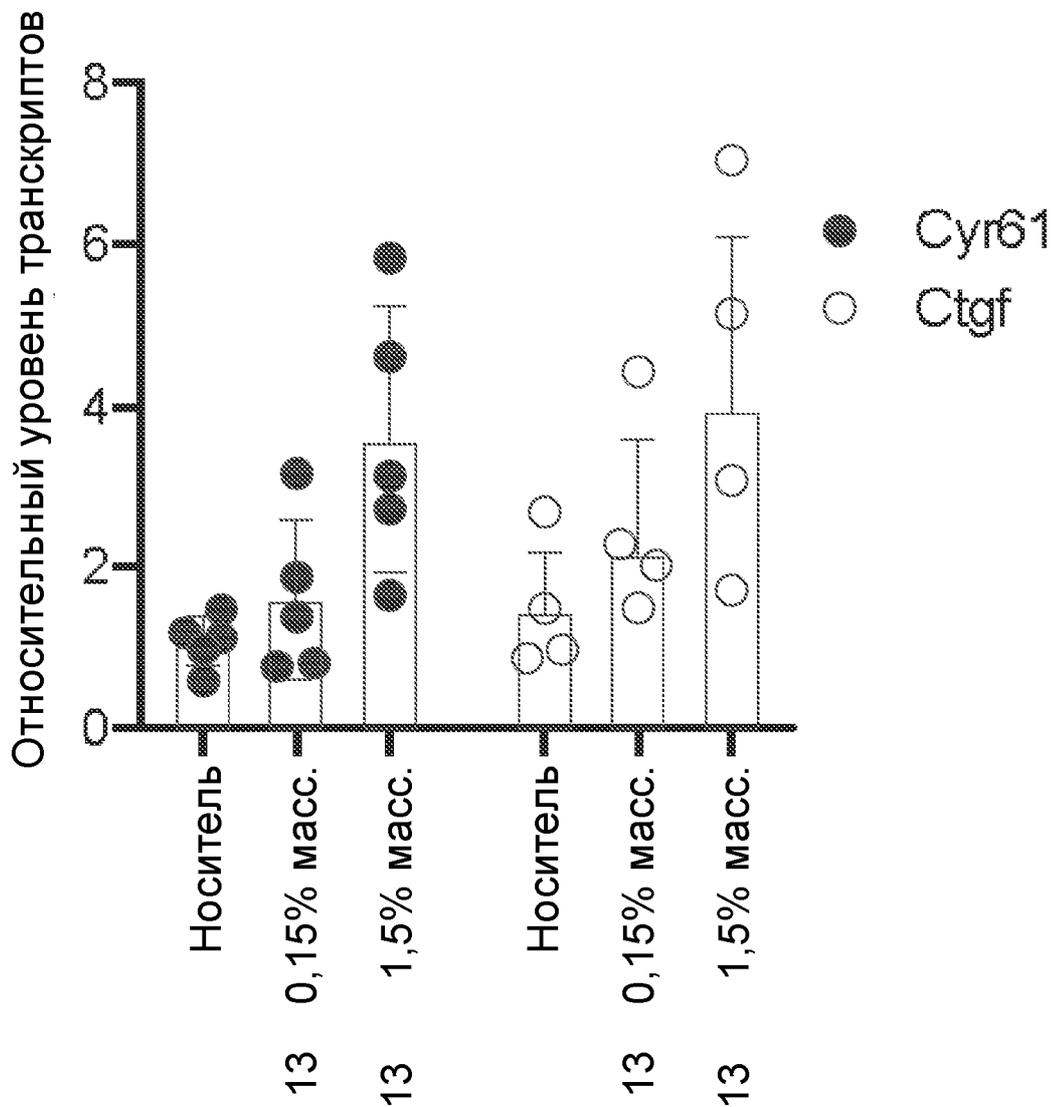


Фиг. 4В



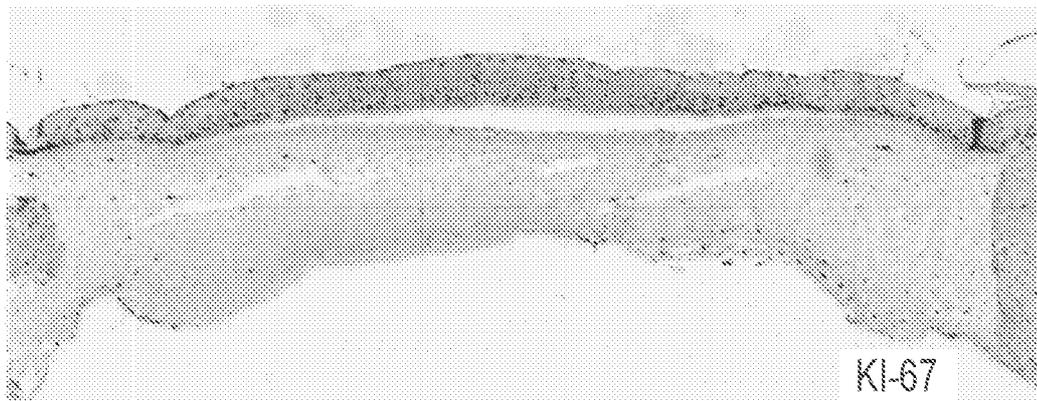
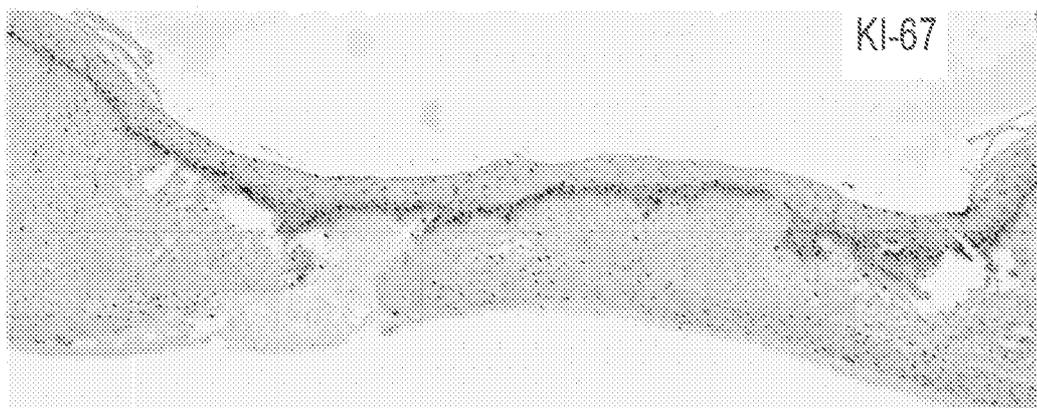
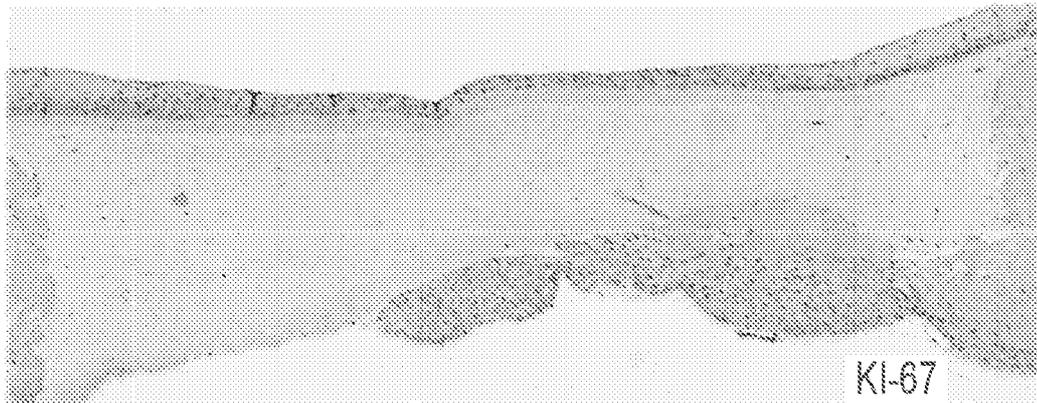
Фиг. 4С





Фиг. 4D

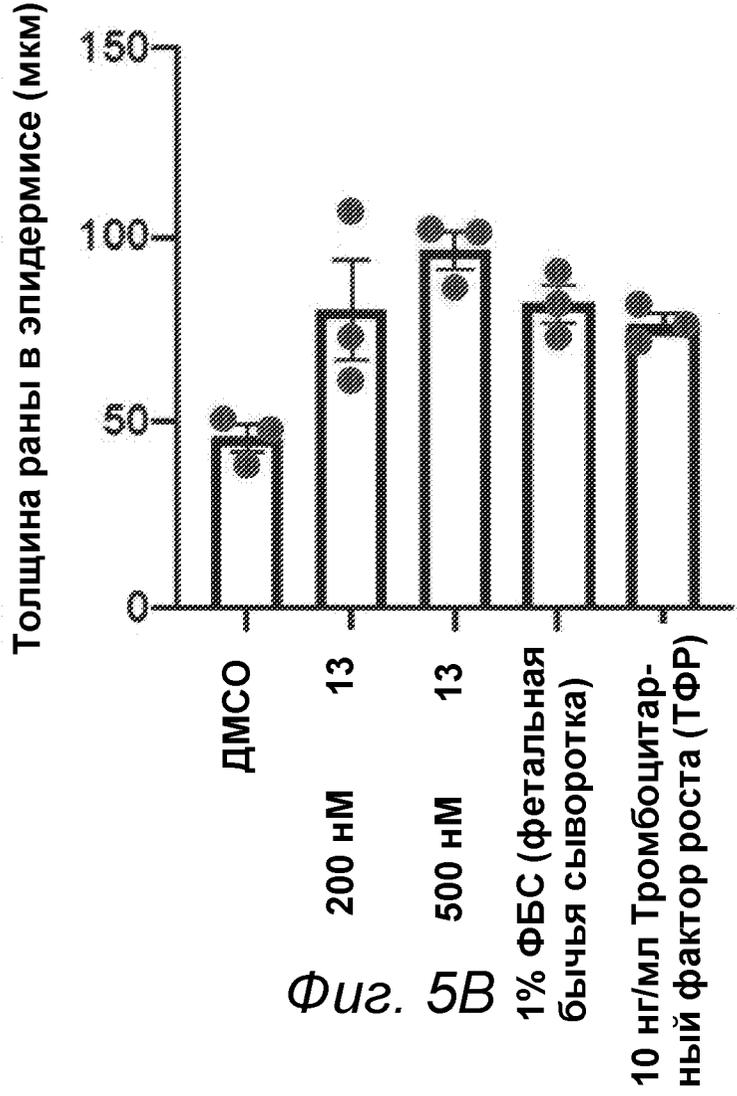
DMCO



Фиг. 5А

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)

Толщина раны в эпителии



Закрытие раны

