

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393252 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.03.20

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.05.24

(54) АЗОТСОДЕРЖАЩЕЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

(31) 202110565410.0; 202110694022.2;
202110856289.7; 202210198679.4

(71) Заявитель:
ЦЗЯНСУ ХЭНЖУЙ
ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ КО.,
ЛТД.; ШАНХАЙ ХЭНЖУЙ
ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (CN)

(32) 2021.05.24; 2021.06.22; 2021.07.28;
2022.03.02

(33) CN

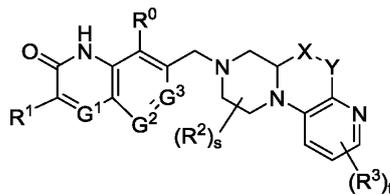
(86) PCT/CN2022/094612

(72) Изобретатель:
Ли Синь, Дун Хуайдэ, Цай Годун, Хэ
Фэн, Тао Вэйкан (CN)

(87) WO 2022/247816 2022.12.01

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(57) Азотсодержащее гетероциклическое соединение, способ его получения и его применение в медицине. В частности, настоящее изобретение относится к азотсодержащему гетероциклическому соединению, такому как представлено общей формулой (IM), способу его получения, фармацевтической композиции, содержащей соединение, применению фармацевтической композиции, служащей в качестве терапевтического средства, в частности в качестве ингибитора PARP1, применению фармацевтической композиции для получения лекарственного средства для лечения и/или предупреждения ракового заболевания.



A1

202393252

202393252

A1

АЗОТСОДЕРЖАЩЕЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

5 Настоящее изобретение принадлежит к области фармацевтики и относится к азотсодержащему гетероциклическому соединению, способу его получения и его фармацевтическому применению. В частности, настоящее изобретение относится к азотсодержащему гетероциклическому соединению общей формулы (IM), способу его получения, фармацевтической композиции, содержащей это соединение, ее
10 применению в качестве ингибитора PARP1 и ее применению для получения лекарственного средства для лечения и/или предупреждения ракового заболевания.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Поли(АДФ-рибоза)полимераза 1 (PARP1) впервые была описана более 50 лет назад, и постепенно выяснилось, что она играет важную роль в репарации ДНК,
15 поддержании целостности генома, регуляции различных метаболических процессов и процессов передачи сигналов и тому подобном. PARP1 способна катализировать реакцию переноса остатков АДФ-рибозы (англ. ADP, adenosine diphosphate – аденозиндифосфат) от NAD⁺ (англ. Nicotinamide Adenine Dinucleotide – никотинамидадениндинуклеотид) к целевому субстрату, тем самым создавая
20 поли(АДФ-рибозную) (PAR) цепь. Образование и клиренс PAR цепи происходят почти во всех эукариотических клетках.

АДФ-рибозилирование представляет собой посттрансляционную модификацию белков, широко представленную в различных физиологических и патологических процессах, и относится к связыванию одного или более АДФ-
25 рибозных остатков со специфическими сайтами белков при катализе ферментами. PARP1 является первым представителем суперсемейства PARP, состоящего из белков, гомологичных PARP1. Всего имеется 17 представителей суперсемейства, из которых 4 (PARP1, PARP2, PARP5A и PARP5B) способны синтезировать цепь PAR. Большинство других ферментов этого семейства могут образовывать лишь один
30 АДФ-рибозный остаток и вследствие этого относятся к моно(АДФ-рибозил)азам (анг. MAR).

PARP1 и PARP2 были широко изучены с точки зрения их роли в репарации повреждений ДНК. PARP1 активируется при повреждениях ДНК, катализируя образование цепи поли(АДФ-рибозы) (PAR) на белке-мишени. Такая

посттрансляционная модификация, называемая поли-АДФ-рибозилированием (PAR-илированием), может опосредовать рекрутинг других факторов репарации ДНК к повреждению ДНК. После выполнения этой задачи рекрутинга авто-PAR-илирование PARP запускает высвобождение связанного PARP из ДНК, тем самым предоставляя доступ к другим белкам репарации ДНК для завершения репарации. Таким образом, связывание PARP с поврежденными сайтами, ее каталитическая активность и окончательное высвобождение из ДНК являются важными этапами реакции раковых клеток на повреждения ДНК, возникающие в результате воздействия химиотерапевтическими агентами и проведения радиотерапии.

Ингибирование ферментов семейства PARP применялось в качестве стратегии селективного уничтожения раковых клеток путем инактивации комплементарных процессов репарации ДНК. Многочисленные доклинические и клинические исследования, показали, что опухолевые клетки с вредоносными изменениями ключевого белка-супрессора роста опухоли BRCA1 (англ. Breast Cancer – рак молочной железы) или BRCA2, участвующего в репарации двухцепочечного разрыва ДНК (англ. DSB) посредством вредоносной рекомбинации (англ. HR), избирательно чувствительны к малым молекулам – ингибиторам ферментов репарации ДНК и полимераз семейства PARP. Процесс репарации посредством гомологичной рекомбинации (англ. HRR) в таких опухолях является недостаточным и зависит от функции выживаемости ферментов PARP. Терапия ингибиторами PARP была направлена главным образом против рака с мутацией BRCA, тем не менее ингибиторы PARP были клинически протестированы на опухолях, не связанных с мутацией BRCA, характеризующихся нарушением гомологичной рекомбинации (HRD).

Ингибиторы PARP с повышенной селективностью в отношении PARP1 могут иметь лучшую эффективность и меньшую токсичность по сравнению с другими ингибиторами PARP1/2. Можно предположить, что селективное и сильное ингибирование PARP1 приведет к захвату PARP1 на ДНК, вызывающему двухцепочечные разрывы (англ. DSB) ДНК в местах разрушения репликативных вилок в S-фазе. Захват PARP1 ДНК является эффективным механизмом селективного уничтожения опухолевых клеток с HRD.

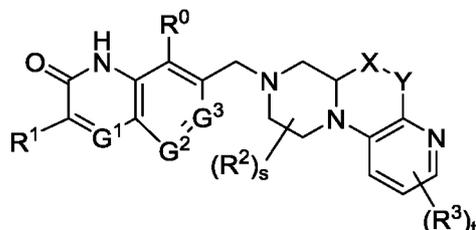
Таким образом, существует острая клиническая потребность в эффективных и безопасных ингибиторах PARP, в частности, в ингибиторе PARP, обладающем селективностью в отношении PARP1.

Раскрытые родственные заявки на патент включают патентные документы

WO2021013735A1, WO2021260092A1, WO2009053373A1, WO2008107478A1 и т.п.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Целью настоящего изобретения является получение соединения общей формулы (IM) или его фармацевтически приемлемой соли:



(IM)

5

где:

X и Y являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из (CR^{4a}R^{4b})_m, NR⁵(CR^{4c}R^{4d})_r, C(O)NR⁵, NR⁵C(O), C(O) и O(CR^{4e}R^{4f})_n;

10 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d}, R^{4e} и R^{4f} являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, галогеналкила, гидроксильного алкила, циклоалкила, гетероциклического алкила, арила и гетероарила;

15 R⁵ выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, галогеналкила, гидроксильного алкила, циклоалкила, гетероциклического алкила арила и гетероарила;

G¹, G² и G³ являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо представляет собой CR⁶ или атом азота;

20 R⁰, R¹ и R⁶ являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, гидроксильного алкила, циано, -NR^{7a}R^{7b}, гидроксильного, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR^{7a}R^{7b}, -S(O)_pR⁸, циклоалкила, гетероциклического алкила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклического алкила, арила и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, -NR^{9a}R^{9b}, гидроксильного, гидроксильного алкила, циклоалкила, гетероциклического алкила, арила и гетероарила;

25

каждый из R² является одинаковым или различным и независимо выбран из

группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, $-NR^{7a}R^{7b}$, гидроксид и гидроксидалкила;

каждый из R^3 является одинаковым или различным и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, гидроксидалкила, циано, $-NR^{7a}R^{7b}$, гидроксид, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^{7a}R^{7b}$, $-S(O)_pR^8$, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, алкокси, циклоалкила гетероциклила, арила и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, $-NR^{9a}R^{9b}$, гидроксид, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^{7a} , R^{7b} , R^{9a} и R^{9b} являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, гидроксидалкила, циклоалкила и гетероциклила, где каждый из алкила, циклоалкила и гетероциклила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила и галогеналкокси;

или R^{7a} и R^{7b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил; R^{9a} и R^{9b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил; при этом образованный гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, амина, нитро, гидроксид, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^8 выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, гидроксидалкила, циклоалкила и гетероциклила, где каждый из алкила, циклоалкила и гетероциклила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила и галогеналкокси;

p равно 0, 1 или 2;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

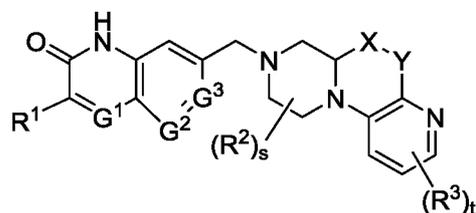
n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

г равно 0, 1, 2, 3 или 4;

s равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

t равно 0, 1, 2 или 3.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, соединение общей формулы (IM) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль:



5

(I)

где:

X и Y являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из $(CR^{4a}R^{4b})_m$, $NR^5(CR^{4c}R^{4d})_r$, $C(O)NR^5$, $NR^5C(O)$, $C(O)$ и $O(CR^{4e}R^{4f})_n$;

10 R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} , R^{4e} и R^{4f} являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, галогеналкила, гидроксильного алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила и гетероарила;

15 R^5 выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, галогеналкила, гидроксильного алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила и гетероарила;

G^1 , G^2 и G^3 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо представляет собой CR^6 или атом азота;

20 R^1 и R^6 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, гидроксильного алкила, циано, $-NR^{7a}R^{7b}$, гидрокси, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^{7a}R^{7b}$, $-S(O)_pR^8$, циклоалкила, гетероцикла, арила и гетероарила, где каждый из алкила, алкокси, циклоалкила, гетероцикла, арила и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, алкила, алкокси, гидрокси, гидроксильного алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила и гетероарила;

25 каждый из R^2 является одинаковым или различным и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, $-NR^{7a}R^{7b}$, гидрокси и гидроксильного алкила;

каждый из R^3 является одинаковым или различным и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, гидроксипалкила, циано, $-NR^{7a}R^{7b}$, гидроксип, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^{7a}R^{7b}$, $-S(O)_pR^8$, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклил, арила и гетероарила независимо

5

необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, $-NR^{9a}R^{9b}$, гидроксип, гидроксипалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

10

R^{7a} , R^{7b} , R^{9a} и R^{9b} являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, гидроксипалкила, циклоалкила и гетероциклила, где каждый из алкила, циклоалкила и гетероциклила независимо обязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила и галогеналкокси;

15

или R^{7a} и R^{7b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил; R^{9a} и R^{9b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил; при этом образованный гетероциклил обязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, амина, нитро, гидроксип, гидроксипалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

20

R^8 выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, гидроксипалкила, циклоалкила и гетероциклила, где каждый из алкила, циклоалкила и гетероциклила независимо обязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила и галогеналкокси;

25

p равно 0, 1 или 2;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

r равно 0, 1, 2, 3 или 4;

30

s равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

t равно 0, 1, 2 или 3.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, предложено соединение общей формулы (IM) или общей формулы (I) или его

фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой $(CR^{4a}R^{4b})_m$ или C(O); где R^{4a} , R^{4b} и m являются такими, как определены в общей формуле (IM); предпочтительно, X выбран из группы, состоящей из CH_2 , CH_2CH_2 и C(O).

5 Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, предложено соединение общей формулы (IM) или общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой $O(CR^{4e}R^{4f})_n$ или $NR^5(CR^{4c}R^{4d})_r$; где R^{4c} , R^{4d} , R^{4e} , R^{4f} , R^5 , n и R являются такими, как определены в общей формуле (IM); предпочтительно, Y выбран из группы, состоящей из O, OCH_2 , NH и NCH_3 .

10 Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, предложено соединение общей формулы (IM) или общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой $(CR^{4a}R^{4b})_m$ или C(O), а Y представляет собой $O(CR^{4e}R^{4f})_n$ или $NR^5(CR^{4c}R^{4d})_r$; предпочтительно, X представляет собой $(CR^{4a}R^{4b})_m$, а Y представляет собой $O(CR^{4e}R^{4f})_n$, или X представляет собой $(CR^{4a}R^{4b})_m$, а Y представляет собой $NR^5(CR^{4c}R^{4d})_r$, или X представляет собой C(O), а Y представляет собой $NR^5(CR^{4c}R^{4d})_r$; где R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} , R^{4e} , R^{4f} , R^5 , m, n и R являются такими, как определены в общей формуле (IM); более предпочтительно, X-Y выбран из группы, состоящей из CH_2O , CH_2OCH_2 , CH_2CH_2O , $C(O)NH$, CH_2NH и CH_2NCH_3 .

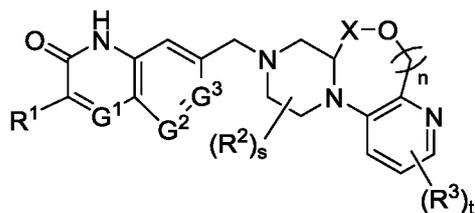
20 Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, предложено соединение общей формулы (IM) или общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{4c} и R^{4d} являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; предпочтительно, оба R^{4c} и R^{4d} представляют собой атомы водорода.

30 Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, предложено соединение общей формулы (IM) или общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{4e} и R^{4f} являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; предпочтительно, оба R^{4e} и R^{4f} представляют собой атомы водорода.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, предложено соединение общей формулы (IM) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^0 выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена,

C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; предпочтительно, R^0 представляет собой атом водорода или галогена; более предпочтительно, R^0 представляет собой атом водорода или F; наиболее предпочтительно, R^0 представляет собой атом водорода.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, соединение общей формулы (IM) или общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение общей формулы (II-1) или его фармацевтически приемлемую соль:



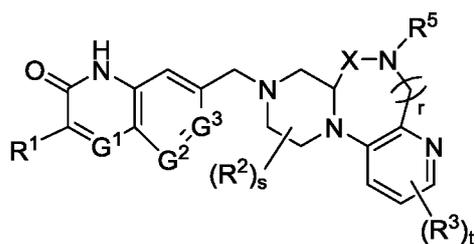
(II-1)

где:

10 X представляет собой $(CR^{4a}R^{4b})_m$;

от G^1 до G^3 , от R^1 до R^3 , R^{4a} , R^{4b} , s , t , m и n являются такими, как определены в общей формуле (IM).

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, соединение общей формулы (IM) или общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение общей формулы (II-2) или его фармацевтически приемлемую соль:



(II-2)

где:

X представляет собой $(CR^{4a}R^{4b})_m$ или $C(O)$;

20 от G^1 до G^3 , от R^1 до R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , s , t , m и R являются такими, как определены в общей формуле (IM).

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, предложено соединение общей формулы (IM), общей формулы (I), общей формулы

(II-1) или общей формулы (II-2), или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^2 является одинаковым или различным и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} галогеналкокси.

5 Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, предложено соединение общей формулы (IM), общей формулы (I), общей формулы (II-1) или общей формулы (II-2), или его фармацевтически приемлемая соль, где s равно 0.

10 Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, предложено соединение общей формулы (IM), общей формулы (I), общей формулы (II-1) или общей формулы (II-2), или его фармацевтически приемлемая соль, где G^1 представляет собой CH, G^2 представляет собой атом азота, а G^3 представляет собой CR^6 ; или оба G^1 и G^2 представляют собой CH, а G^3 представляет собой атом азота; или G^1 представляет собой атом азота, G^2 представляет собой CH, а G^3 представляет собой CR^6 ; предпочтительно, G^1 представляет собой CH, G^2 представляет собой атом азота, а G^3 представляет собой CR^6 ; где R^6 является таким, как определен в общей формуле (IM).

20 Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, предложено соединение общей формулы (IM), общей формулы (I), общей формулы (II-1) или общей формулы (II-2), или его фармацевтически приемлемая соль, где G^1 представляет собой CH, G^2 представляет собой атом азота, а G^3 представляет собой CR^6 ; или оба G^1 и G^2 представляют собой CH, а G^3 представляет собой атом азота; или G^1 представляет собой атом азота, G^2 представляет собой CH, а G^3 представляет собой CR^6 ; где R^6 является таким, как определен в общей формуле (IM); предпочтительно, G^1 представляет собой CH, G^2 представляет собой атом азота, а G^3 представляет собой CR^6 ; или G^1 представляет собой атом азота, G^2 представляет собой CH, а G^3 представляет собой CR^6 ; где R^6 является таким, как определен в общей формуле (IM).

30 Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, предложено соединение общей формулы (IM), общей формулы (I), общей формулы (II-1) или общей формулы (II-2), или его фармацевтически приемлемая соль, где t равно 1 или 2; предпочтительно, t равно 1.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, предложено соединение общей формулы (IM), общей формулы (I), общей формулы

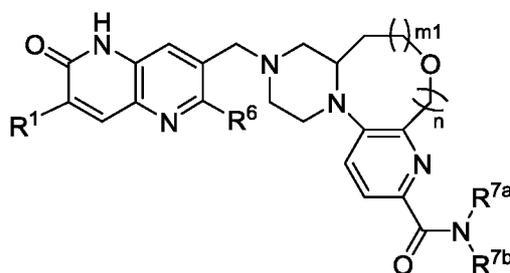
(II-1) или общей формулы (II-2), или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} гидроксипалкила, циано, $-NR^{7a}R^{7b}$, гидрокси, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$ и $-C(O)NR^{7a}R^{7b}$; предпочтительно, R^3 представляет собой $-C(O)NR^{7a}R^{7b}$; где R^{7a} , R^{7b} и R^8 являются такими, как определены в общей формуле (IM); более предпочтительно, R^3 представляет собой $-C(O)NHCH_3$.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, предложено соединение общей формулы (IM), общей формулы (I), общей формулы (II-1) или общей формулы (II-2), или его фармацевтически приемлемая соль, где m равно 1 или 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, предложено соединение общей формулы (IM), общей формулы (I), общей формулы (II-1) или общей формулы (II-2), или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{4a} и R^{4b} являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; предпочтительно, оба R^{4a} и R^{4b} представляют собой атомы водорода.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, предложено соединение общей формулы (IM), общей формулы (I) или общей формулы (II-2), или его фармацевтически приемлемая соль, где g равно 0 или 1; предпочтительно, g равно 0.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, соединение общей формулы (IM), общей формулы (I) или общей формулы (II-1), или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение общей формулы (III-1) или его фармацевтически приемлемую соль:



(III-1)

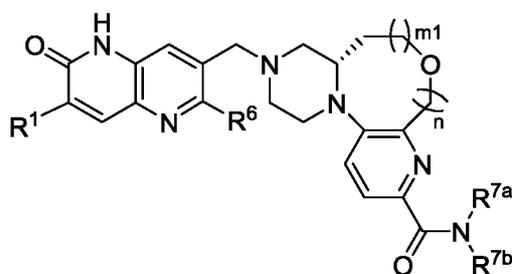
25

где:

m_1 равно 0 или 1;

R^1 , R^6 , R^{7a} , R^{7b} и n являются такими, как определены в общей формуле (IM).

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, соединение общей формулы (IM), общей формулы (I), общей формулы (II-1) или общей формулы (III-1), или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение общей формулы (III-1-A) или его фармацевтически приемлемую соль:



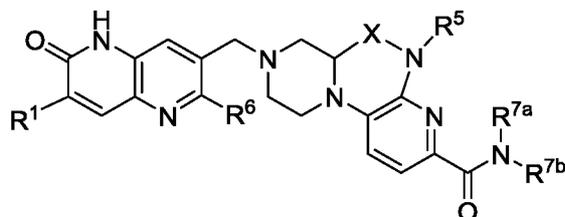
(III-1-A)

где:

m_1 равно 0 или 1;

R^1 , R^6 , R^{7a} , R^{7b} и n являются такими, как определены в общей формуле (IM).

10 Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, соединение общей формулы (IM), общей формулы (I) или общей формулы (II-2), или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение общей формулы (III-2) или его фармацевтически приемлемую соль:



(III-2)

15 где:

X представляет собой CH_2 или $C(O)$;

R^1 , R^5 , R^6 , R^{7a} и R^{7b} являются такими, как определены в общей формуле (IM).

20 Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, предложено соединение общей формулы (IM), общей формулы (I), общей формулы (II-1), общей формулы (II-2), общей формулы (III-1), общей формулы (III-1-A) или общей формулы (III-2), или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6}

галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси и C₁₋₆ гидроксильного алкила; предпочтительно, R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил; более предпочтительно, R¹ является этилом.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, предложено соединение общей формулы (IM), общей формулы (I), общей формулы (II-1), общей формулы (II-2), общей формулы (III-1), общей формулы (III-1-A) или общей формулы (III-2), или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁶ выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси и C₁₋₆ гидроксильного алкила; предпочтительно, R⁶ представляет собой атом водорода.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, предложено соединение общей формулы (IM), общей формулы (I), общей формулы (II-1), общей формулы (II-2), общей формулы (III-1), общей формулы (III-1-A) или общей формулы (III-2), или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{7a} и R^{7b} являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ гидроксильного алкила, 3–8-членного циклоалкила и 3–8-членного гетероцикла; предпочтительно, R^{7a} и R^{7b} являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкил; более предпочтительно, R^{7a} представляет собой атом водорода, а R^{7b} является метилом.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, предложено соединение общей формулы (IM), общей формулы (I), общей формулы (II-1), общей формулы (III-1) или общей формулы (III-1-A), или его фармацевтически приемлемая соль, где n равно 0 или 1.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, предложено соединение общей формулы (IM), общей формулы (I), общей формулы (II-2) или общей формулы (III-2), или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁵ представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкил; предпочтительно, R⁵ представляет собой атом водорода или метил.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, предложено соединение общей формулы (IM) или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой (CR^{4a}R^{4b})_m или C(O), а Y представляет собой O(CR^{4e}R^{4f})_n или NR⁵(CR^{4c}R^{4d})_r; G¹ представляет собой CH, G² представляет собой атом азота, а G³ представляет собой CR⁶; или G¹ представляет собой атом азота, G² представляет собой CH, а G³ представляет собой CR⁶; R⁰ представляет

собой атом водорода или галоген; R^1 представляет собой C_{1-6} алкил; R^3 представляет собой $-C(O)NR^{7a}R^{7b}$; все заместители R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} , R^{4e} и R^{4f} являются атомами водорода; R^5 представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил; R^6 представляет собой атом водорода; R^{7a} и R^{7b} являются одинаковыми или
 5 различными, при этом каждый из них независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил; m равно 1 или 2; n равно 0 или 1; r равно 0 или 1; s равно 0; t равно 1.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, предложено соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая
 10 соль, где X представляет собой $(CR^{4a}R^{4b})_m$ или $C(O)$, а Y представляет собой $O(CR^{4e}R^{4f})_n$ или $NR^5(CR^{4c}R^{4d})_r$; G^1 представляет собой CH , G^2 представляет собой атом азота, а G^3 представляет собой CR^6 ; или G^1 и G^2 представляют собой CH , а G^3 представляет собой атом азота; или G^1 представляет собой атом азота, G^2 представляет собой CH , а G^3 представляет собой CR^6 ; R^1 выбран из группы,
 15 состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси и C_{1-6} гидроксипалкила; R^3 представляет собой $-C(O)NR^{7a}R^{7b}$; все заместители R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} , R^{4e} и R^{4f} являются атомами водорода; R^5 представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил; R^6 выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6}
 20 галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси и C_{1-6} гидроксипалкила; R^{7a} и R^{7b} являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} гидроксипалкила, 3–8-членного циклоалкила и 3–8-членного гетероциклила; m равно 1 или 2; n равно 0 или 1; r равно 0 или 1; s равно 0; t равно 1 или 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, предложено соединение общей формулы (II-1) или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой $(CR^{4a}R^{4b})_m$; G^1 представляет собой CH , G^2 представляет собой атом азота, а G^3 представляет собой CR^6 ; R^1 представляет собой C_{1-6} алкил; R^3 представляет собой $-C(O)NR^{7a}R^{7b}$; оба R^{4a} и R^{4b} представляют собой атомы водорода; R^6 представляет собой атом водорода; R^{7a} и R^{7b} являются
 30 одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} гидроксипалкила, 3–8-членного циклоалкила и 3–8-членного гетероциклила; s равно 0; t равно 1; m равно 1 или 2; n равно 0 или 1.

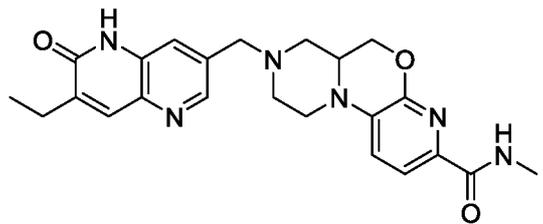
Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения,

- предложено соединение общей формулы (II-2) или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой $(CR^{4a}R^{4b})_m$ или $C(O)$; G^1 представляет собой CH , G^2 представляет собой атом азота, а G^3 представляет собой CR^6 ; R^1 представляет собой C_{1-6} алкил; R^3 представляет собой $-C(O)NR^{7a}R^{7b}$; оба R^{4a} и R^{4b} представляют собой атомы водорода; R^5 представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил; R^6 представляет собой атом водорода; R^{7a} и R^{7b} являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} гидроксилалкила, 3–8-членного циклоалкила и 3–8-членного гетероциклила; s равно 0; t равно 1; m равно 1 или 2; r равно 0.
- 10 Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, предложено соединение общей формулы (III-1) или общей формулы (III-1-A), или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил; R^6 представляет собой атом водорода; R^{7a} и R^{7b} являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил; m1 равно 0 или 1; n равно 0 или 1.

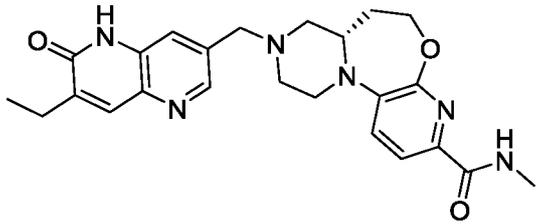
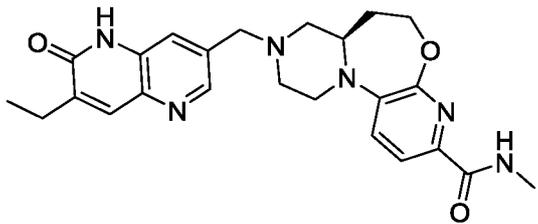
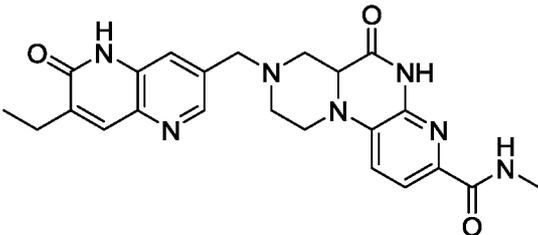
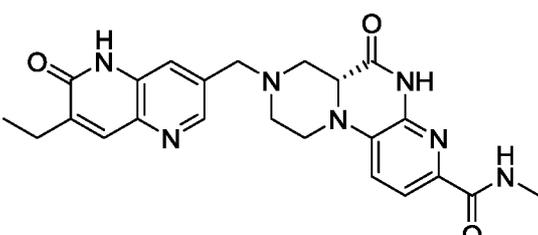
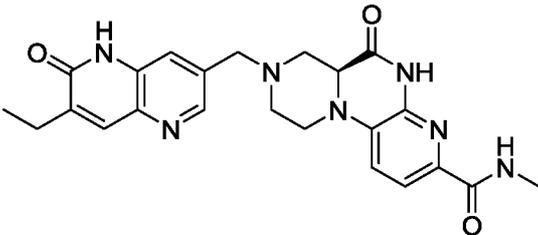
- Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, предложено соединение общей формулы (III-2) или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой CH_2 или $C(O)$; R^1 представляет собой C_{1-6} алкил; R^5 представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил; R^6 представляет собой атом водорода; R^{7a} и R^{7b} являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил.

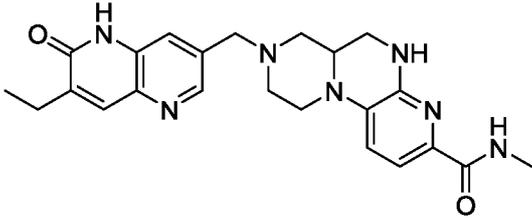
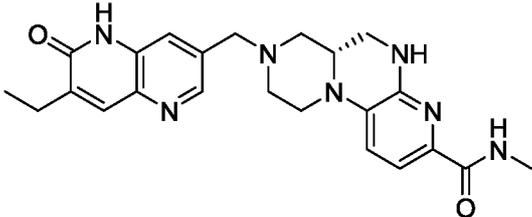
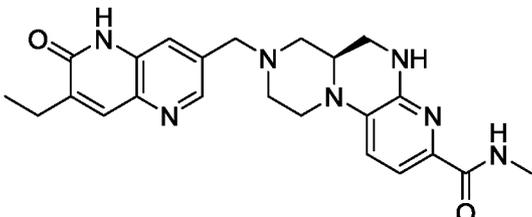
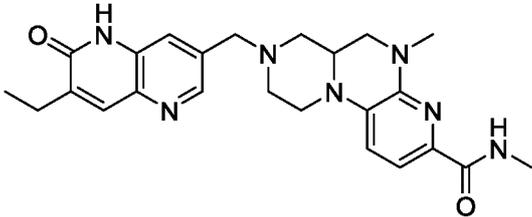
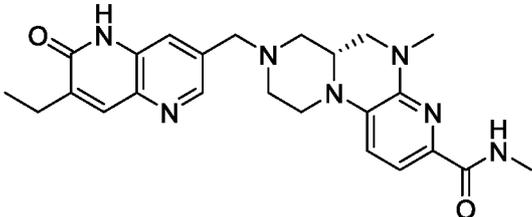
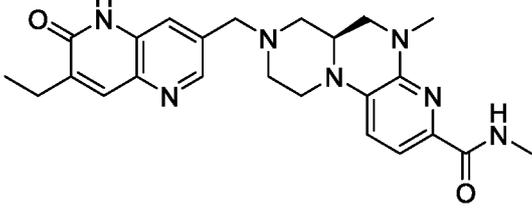
Таблица А

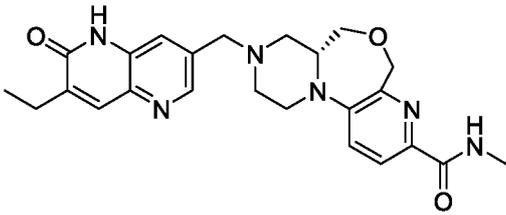
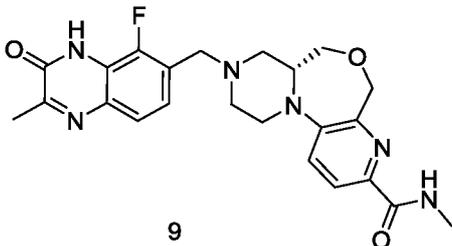
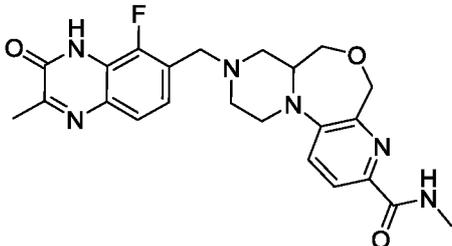
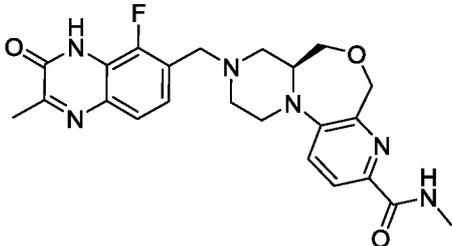
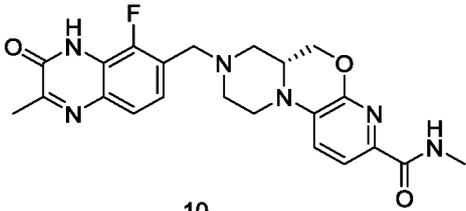
Типичные соединения по настоящему изобретению включают, не ограничиваясь перечнем, следующие соединения:

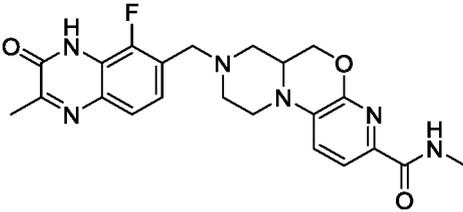
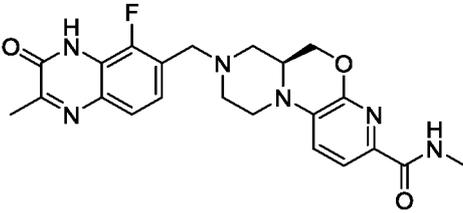
Пример No.	Структура соединения	Наименование
1	 <p style="text-align: center;">1</p>	(±)-3-((7-Этил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)-N-метил-1,2,3,4,4a,5-гексагидропиразино[1,2-σ]пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-8-карбоксамид 1

		(S)-3-((7-Этил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)-N-метил-1,2,3,4,4а,5-гексагидропиразино[1,2-d]пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-8-карбоксамид
2		(R)-3-((7-Этил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)-N-метил-1,2,3,4,4а,5-гексагидропиразино[1,2-d]пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-8-карбоксамид 2
3		(±)-3-((7-Этил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)-N-метил-1,2,3,4,4а,5-гексагидро-7H-пиразино[2,1-c]пиридо[3,2-e][1,4]оксазепин-9-карбоксамид 3
		(S)-3-((7-Этил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)-N-метил-1,2,3,4,4а,5-гексагидро-7H-пиразино[2,1-c]пиридо[3,2-e][1,4]оксазепин-9-карбоксамид
4		(±)-3-((7-Этил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)-N-метил-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1H-пиразино[1,2-d]пиридо[2,3-b][1,4]оксазепин-9-карбоксамид 4

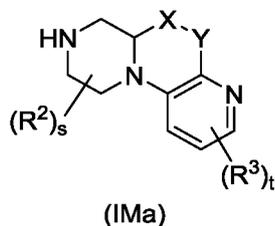
		(S)-3-((7-Этил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)-N-метил-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1H-пиразино[1,2-d]пиридо[2,3-b][1,4]оксазепин-9-карбоксамид
		(R)-3-((7-Этил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)-N-метил-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1H-пиразино[1,2-d]пиридо[2,3-b][1,4]оксазепин-9-карбоксамид
5	 5	(±)-3-((7-Этил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)-N-метил-5-оксо-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1H-пиразино[1,2-а]пиридо[2,3-е]пиразин-8-карбоксамид 5
		(R)-3-((7-Этил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)-N-метил-5-оксо-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1H-пиразино[1,2-а]пиридо[2,3-е]пиразин-8-карбоксамид
		(S)-3-((7-Этил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)-N-метил-5-оксо-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1H-пиразино[1,2-а]пиридо[2,3-е]пиразин-8-карбоксамид

6	 <p style="text-align: center;">6</p>	(±)-3-((7-Этил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)- <i>N</i> -метил-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1 <i>H</i> -пиразино[1,2-а]пиридо[2,3-е]пиразин-8-карбоксамид 6
		(S)-3-((7-Этил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)- <i>N</i> -метил-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1 <i>H</i> -пиразино[1,2-а]пиридо[2,3-е]пиразин-8-карбоксамид
		(R)-3-((7-Этил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)- <i>N</i> -метил-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1 <i>H</i> -пиразино[1,2-а]пиридо[2,3-е]пиразин-8-карбоксамид
7	 <p style="text-align: center;">7</p>	(±)-3-((7-Этил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)- <i>N</i> ,6-диметил-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1 <i>H</i> -пиразино[1,2-а]пиридо[2,3-е]пиразин-8-карбоксамид 7
		(R)-3-((7-Этил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)- <i>N</i> ,6-диметил-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1 <i>H</i> -пиразино[1,2-а]пиридо[2,3-е]пиразин-8-карбоксамид
		(S)-3-((7-Этил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)- <i>N</i> ,6-диметил-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1 <i>H</i> -пиразино[1,2-а]пиридо[2,3-е]пиразин-8-

8	 <p style="text-align: center;">8</p>	<p>карбоксамид</p> <p>(<i>R</i>)-3-((7-Этил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)-<i>N</i>-метил-1,2,3,4,4а,5-гексагидро-7Н-пиразино[2,1-с]пиридо[3,2-е][1,4]оксазепин-9-карбоксамид 8</p>
9	 <p style="text-align: center;">9</p>	<p>(<i>R</i>)-3-((5-Фтор-2-метил-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-6-ил)метил)-<i>N</i>-метил-1,2,3,4,4а,5-гексагидро-7Н-пиразино[2,1-с]пиридо[3,2-е][1,4]оксазепин-9-карбоксамид 9</p>
		<p>(±)-3-((5-Фтор-2-метил-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-6-ил)метил)-<i>N</i>-метил-1,2,3,4,4а,5-гексагидро-7Н-пиразино[2,1-с]пиридо[3,2-е][1,4]оксазепин-9-карбоксамид</p>
		<p>(<i>S</i>)-3-((5-Фтор-2-метил-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-6-ил)метил)-<i>N</i>-метил-1,2,3,4,4а,5-гексагидро-7Н-пиразино[2,1-с]пиридо[3,2-е][1,4]оксазепин-9-карбоксамид</p>
10	 <p style="text-align: center;">10</p>	<p>(<i>R</i>)-3-((5-Фтор-2-метил-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-6-ил)метил)-<i>N</i>-метил-1,2,3,4,4а,5-гексагидропиразино[1,2-с]пиридо[2,3-а]</p>

		<i>b</i> [[1,4]оксазин-8-карбоксамид 10
		(±)-3-((5-Фтор-2-метил-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-6-ил)метил)- <i>N</i> -метил-1,2,3,4,4а,5-гексагидропипразино[1,2- <i>d</i>]пипридо[2,3- <i>b</i>][1,4]оксазин-8-карбоксамид
		(<i>S</i>)-3-((5-Фтор-2-метил-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-6-ил)метил)- <i>N</i> -метил-1,2,3,4,4а,5-гексагидропипразино[1,2- <i>d</i>]пипридо[2,3- <i>b</i>][1,4]оксазин-8-карбоксамид

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению общей формулы (IMa) или его соли:

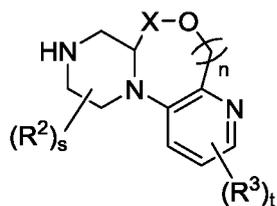


где:

5 t равно 1, 2 или 3;

X, Y, R², R³ и s являются такими, как определены в соединении общей формулы (IM).

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению общей формулы (II-1a) или его соли:

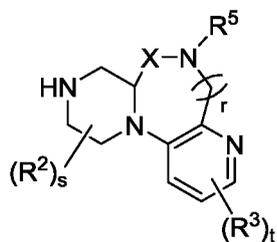


(II-1a)

где:

X , R^2 , R^3 , s , t и n являются такими, как определены в соединении общей формулы (II-1).

5 Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению общей формулы (II-2a) или его соли:

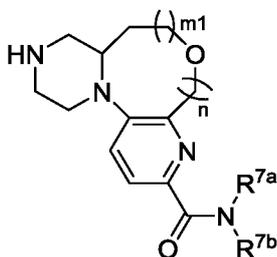


(II-2a)

где:

10 X , R^2 , R^3 , R^5 , s , t и R являются такими, как определены в соединениях общей формулы (II-2).

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению общей формулы (III-1a) или его соли:



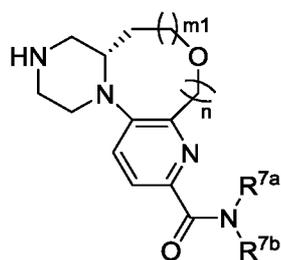
(III-1a)

где:

15 m_1 равно 0 или 1;

R^{7a} , R^{7b} и n являются такими, как определены в соединении общей формулы (III-1).

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению общей формулы (III-1-Aa) или его соли:



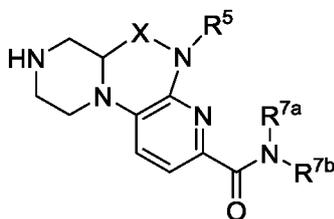
(III-1-Aa)

5 где:

m_1 равно 0 или 1;

R^{7a} , R^{7b} и n являются такими, как определены в соединении общей формулы (III-1-A).

10 Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению общей формулы (III-2a) или его соли:



(III-2a)

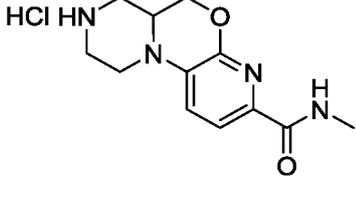
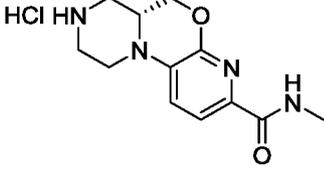
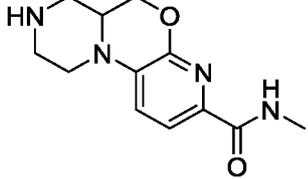
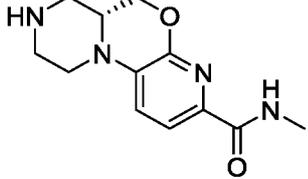
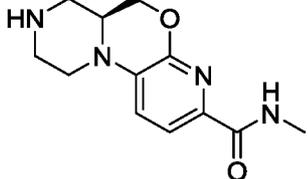
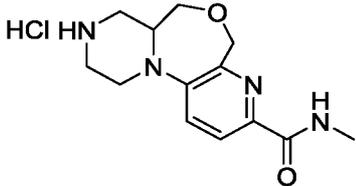
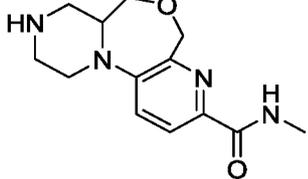
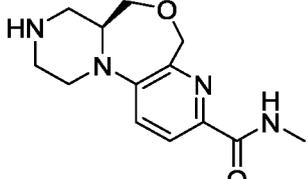
где:

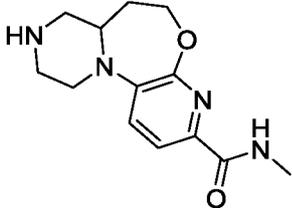
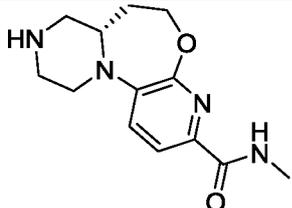
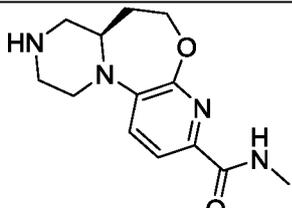
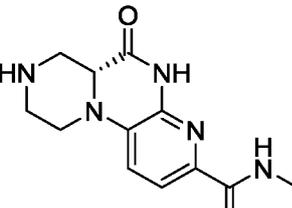
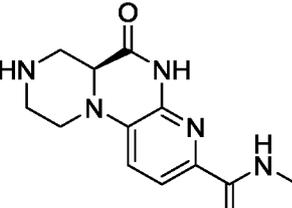
X , R^5 , R^{7a} и R^{7b} являются такими, как определены в общей формуле (III-2).

Таблица В

15 Типичные промежуточные соединения по настоящему изобретению включают, не ограничиваясь перечнем:

Соединение No.	Структура соединения	Наименование
-------------------	----------------------	--------------

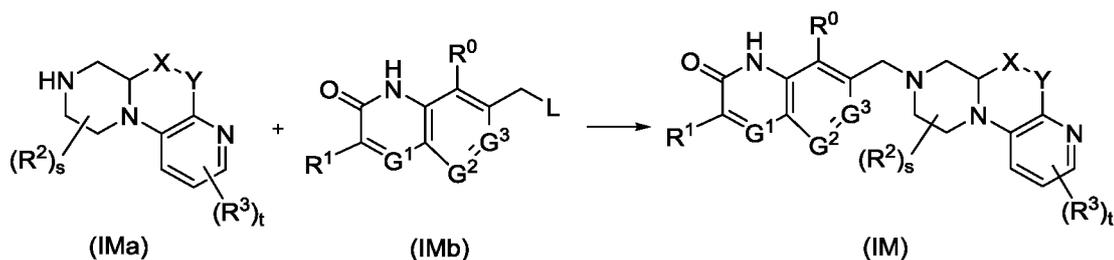
1h	 <p style="text-align: center;">1h</p>	Гидрохлорид (±)- <i>N</i> -метил-1,2,3,4,4а,5-гексагидропиразино[1,2- <i>d</i>]пиридо[2,3- <i>b</i>][1,4]оксазин-8-карбоксамида 1h
2f	 <p style="text-align: center;">2f</p>	Гидрохлорид (<i>R</i>)- <i>N</i> -метил-1,2,3,4,4а,5-гексагидропиразино[1,2- <i>d</i>]пиридо[2,3- <i>b</i>][1,4]оксазин-8-карбоксамида 2f
		(±)- <i>N</i> -Метил-1,2,3,4,4а,5-гексагидропиразино[1,2- <i>d</i>]пиридо[2,3- <i>b</i>][1,4]оксазин-8-карбоксамид
		(<i>R</i>)- <i>N</i> -Метил-1,2,3,4,4а,5-гексагидропиразино[1,2- <i>d</i>]пиридо[2,3- <i>b</i>][1,4]оксазин-8-карбоксамид
		(<i>S</i>)- <i>N</i> -Метил-1,2,3,4,4а,5-гексагидропиразино[1,2- <i>d</i>]пиридо[2,3- <i>b</i>][1,4]оксазин-8-карбоксамид
		Гидрохлорид (±)- <i>N</i> -метил-1,2,3,4,4а,5-гексагидро-7 <i>H</i> -пиразино[2,1- <i>c</i>]пиридо[3,2- <i>e</i>][1,4]оксазепин-9-карбоксамида
		(±)- <i>N</i> -Метил-1,2,3,4,4а,5-гексагидро-7 <i>H</i> -пиразино[2,1- <i>c</i>]пиридо[3,2- <i>e</i>][1,4]оксазепин-9-карбоксамид
		(<i>S</i>)- <i>N</i> -Метил-1,2,3,4,4а,5-гексагидро-7 <i>H</i> -пиразино[2,1- <i>c</i>]пиридо[3,2- <i>e</i>][1,4]оксазепин-9-карбоксамид

		Гидрохлорид (±)- <i>N</i> -метил-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1 <i>H</i> -пиразино[1,2- <i>d</i>]пиридо[2,3- <i>b</i>][1,4]оксазепин-9-карбоксамид
		(±)- <i>N</i> -Метил-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1 <i>H</i> -пиразино[1,2- <i>d</i>]пиридо[2,3- <i>b</i>][1,4]оксазепин-9-карбоксамид
		(<i>S</i>)- <i>N</i> -Метил-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1 <i>H</i> -пиразино[1,2- <i>d</i>]пиридо[2,3- <i>b</i>][1,4]оксазепин-9-карбоксамид
		(<i>R</i>)- <i>N</i> -Метил-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1 <i>H</i> -пиразино[1,2- <i>d</i>]пиридо[2,3- <i>b</i>][1,4]оксазепин-9-карбоксамид
5e		(±)- <i>N</i> -Метил-5-оксо-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1 <i>H</i> -пиразино[1,2- <i>a</i>]пиридо[2,3- <i>e</i>]пиразин-8-карбоксамид 5e
		(<i>R</i>)- <i>N</i> -Метил-5-оксо-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1 <i>H</i> -пиразино[1,2- <i>a</i>]пиридо[2,3- <i>e</i>]пиразин-8-карбоксамид
		(<i>S</i>)- <i>N</i> -Метил-5-оксо-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1 <i>H</i> -пиразино[1,2- <i>a</i>]пиридо[2,3- <i>e</i>]пиразин-8-карбоксамид

		(±)- <i>N</i> -Метил-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1 <i>H</i> -пиразино[1,2-а]пиридо[2,3-е]пиразин-8-карбоксамид
		(<i>R</i>)- <i>N</i> -Метил-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1 <i>H</i> -пиразино[1,2-а]пиридо[2,3-е]пиразин-8-карбоксамид
		(<i>S</i>)- <i>N</i> -Метил-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1 <i>H</i> -пиразино[1,2-а]пиридо[2,3-е]пиразин-8-карбоксамид
		(±)- <i>N</i> ,6-Диметил-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1 <i>H</i> -пиразино[1,2-а]пиридо[2,3-е]пиразин-8-карбоксамид
		(<i>R</i>)- <i>N</i> ,6-Диметил-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1 <i>H</i> -пиразино[1,2-а]пиридо[2,3-е]пиразин-8-карбоксамид
		(<i>S</i>)- <i>N</i> ,6-Диметил-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1 <i>H</i> -пиразино[1,2-а]пиридо[2,3-е]пиразин-8-карбоксамид
8f		Гидрохлорид (<i>R</i>)- <i>N</i> -метил-1,2,3,4,4а,5-гексагидро-7 <i>H</i> -пиразино[2,1-с]пиридо[3,2-е][1,4]оксазепин-9-карбоксамид 8f
		(<i>R</i>)- <i>N</i> -Метил-1,2,3,4,4а,5-гексагидро-7 <i>H</i> -пиразино[2,1-с]пиридо[3,2-е][1,4]оксазепин-9-карбоксамид

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения общей формулы (IM) или его фармацевтически приемлемой соли,

включающему в себя:



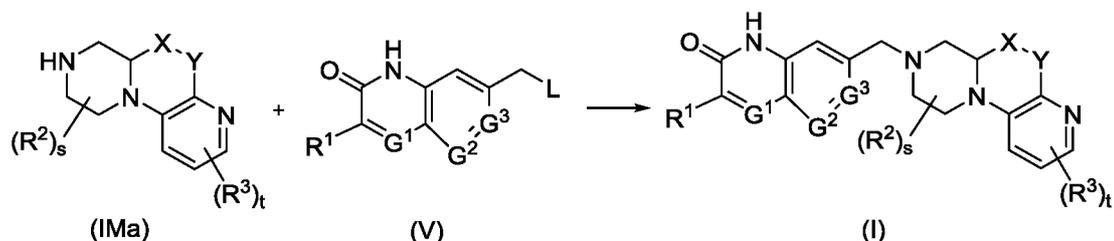
5 проведение реакции нуклеофильного замещения соединения общей формулы (IMa) или его соли (предпочтительно, гидрохлорида) и соединения общей формулы (IMb) с получением соединения общей формулы (IM) или его фармацевтически приемлемой соли;

где:

L представляет собой галоген, предпочтительно, атом хлора;

10 X, Y, от G¹ до G³, от R⁰ до R³, s и t являются такими, как определены в общей формуле (IM).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, включающему в себя:



15 проведение реакции нуклеофильного замещения соединения общей формулы (IMa) или его соли (предпочтительно, гидрохлорида) и соединения общей формулы (V) с получением соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли;

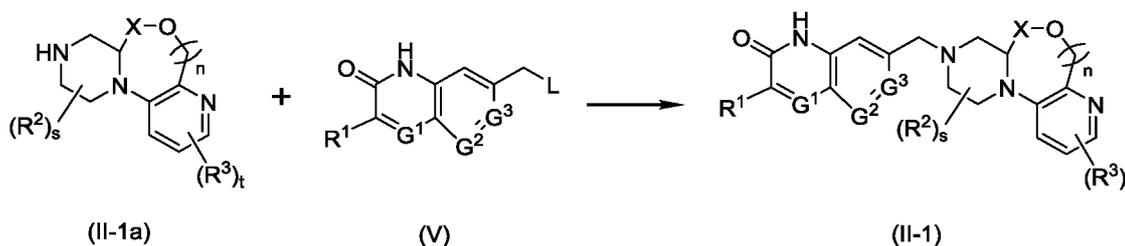
где:

20 L представляет собой галоген, предпочтительно, атом хлора;

X, Y, от G¹ до G³, от R¹ до R³, s и t являются такими, как определены в общей формуле (I).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения

соединения общей формулы (II-1) или его фармацевтически приемлемой соли, включающему в себя:



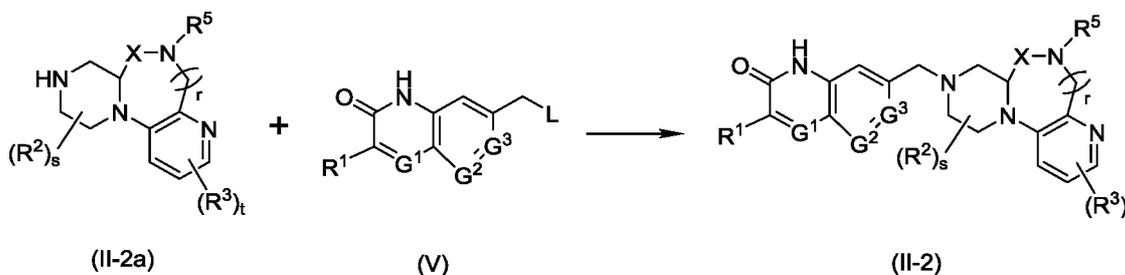
проведение реакции нуклеофильного замещения соединения общей формулы (II-1a) или его соли (предпочтительно, гидрохлорида) и соединения общей формулы (V) с получением соединения общей формулы (II-1) или его фармацевтически приемлемой соли;

где:

L представляет собой галоген, предпочтительно, атом хлора;

X, от G^1 до G^3 , от R^1 до R^3 , s, t и n являются такими, как определены в общей формуле (II-1).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения общей формулы (II-2) или его фармацевтически приемлемой соли, включающему в себя:



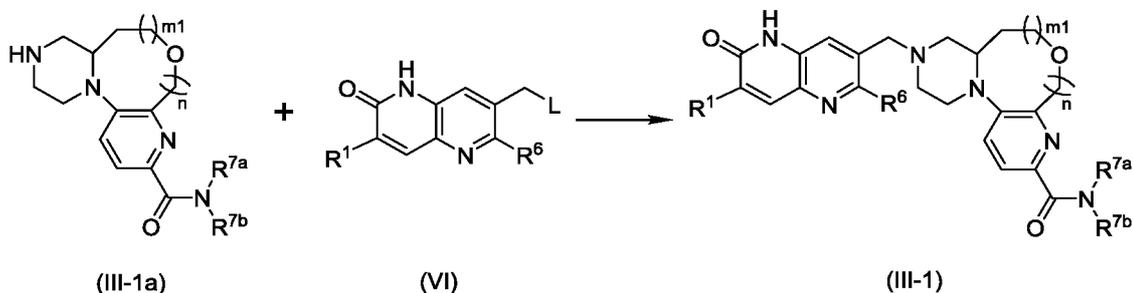
проведение реакции нуклеофильного замещения соединения общей формулы (II-2a) или его соли (предпочтительно, гидрохлорида) и соединения общей формулы (V) с получением соединения общей формулы (II-2) или его фармацевтически приемлемой соли;

где:

L представляет собой галоген, предпочтительно, атом хлора;

X, от G^1 до G^3 , от R^1 до R^3 , R^5 , s, t и R являются такими, как определены в общей формуле (II-2).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения общей формулы (III-1) или его фармацевтически приемлемой соли, включающему в себя:



- 5 проведение реакции нуклеофильного замещения соединения общей формулы (III-1a) или его соли (предпочтительно, гидрохлорида) и соединения общей формулы (VI) с получением соединения общей формулы (III-1) или его фармацевтически приемлемой соли;

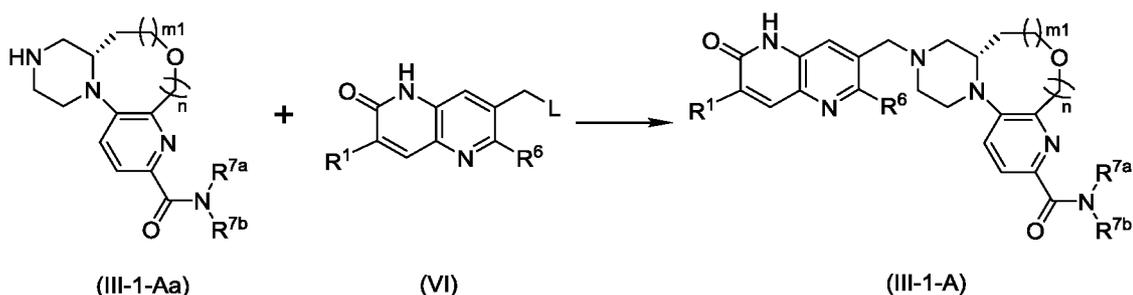
где:

- 10 m₁ равно 0 или 1;

L представляет собой галоген, предпочтительно, атом хлора;

R¹, R⁶, R^{7a}, R^{7b} и n являются такими, как определены в общей формуле (III-1).

- 15 Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения общей формулы (III-1-A) или его фармацевтически приемлемой соли, включающему в себя:



- 20 проведение реакции нуклеофильного замещения соединения общей формулы (III-1-Aa) или его соли (предпочтительно, гидрохлорида) и соединения общей формулы (VI) с получением соединения общей формулы (III-1-A) или его фармацевтически приемлемой соли;

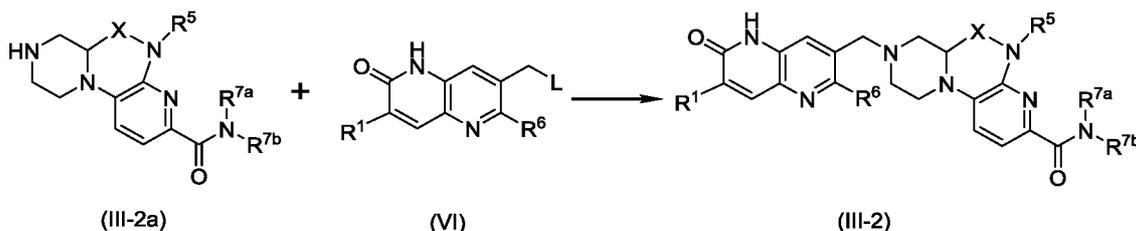
где:

- m₁ равно 0 или 1;

L представляет собой галоген, предпочтительно, атом хлора;

R^1 , R^6 , R^{7a} , R^{7b} и n являются такими, как определены в общей формуле (III-1-A).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения общей формулы (III-2) или его фармацевтически приемлемой соли, включающему в себя:



проведение реакции нуклеофильного замещения соединения общей формулы (III-2a) или его соли (предпочтительно, гидрохлорида) и соединения общей формулы (VI) с получением соединения общей формулы (III-2) или его фармацевтически приемлемой соли;

где:

L представляет собой галоген, предпочтительно, атом хлора;

X, R^1 , R^5 , R^6 , R^{7a} и R^{7b} являются такими, как определены в общей формуле (III-2).

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение общей формулы (IM), общей формулы (I), общей формулы (II-1), общей формулы (II-2), общей формулы (III-1), общей формулы (III-1-A) или общей формулы (III-2) по настоящему изобретению и соединение, представленное в Таблице А, или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или вспомогательных веществ.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения общей формулы (IM), общей формулы (I), общей формулы (II-1), общей формулы (II-2), общей формулы (III-1), общей формулы (III-1-A) или общей формулы (III-2) и соединения, представленного в Таблице А, или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей их фармацевтической композиции для получения ингибитора PARP1.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения общей

формулы (IM), общей формулы (I), общей формулы (II-1), общей формулы (II-2), общей формулы (III-1), общей формулы (III-1-A) или общей формулы (III-2) и соединения, представленного в Таблице А, или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей их фармацевтической композиции для получения лекарственного средства для лечения и/или предупреждения ракового заболевания.

Настоящее изобретение также относится к способу ингибирования PARP1, включающему в себя введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного ингибирующего количества соединения общей формулы (IM), общей формулы (I), общей формулы (II-1), общей формулы (II-2), общей формулы (III-1), общей формулы (III-1-A) или общей формулы (III-2) и соединения, представленного в Таблице А, или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей их фармацевтической композиции.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или предупреждения ракового заболевания, включающему в себя введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения общей формулы (IM), общей формулы (I), общей формулы (II-1), общей формулы (II-2), общей формулы (III-1), общей формулы (III-1-A) или общей формулы (III-2) и соединения, представленного в Таблице А, или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей их фармацевтической композиции.

Настоящее изобретение также относится к соединению общей формулы (IM), общей формулы (I), общей формулы (II-1), общей формулы (II-2), общей формулы (III-1), общей формулы (III-1-A) или общей формулы (III-2) и соединению, представленному в Таблице А, или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей их фармацевтической композиции для применения в качестве лекарственного средства.

Настоящее изобретение также относится к соединению общей формулы (IM), общей формулы (I), общей формулы (II-1), общей формулы (II-2), общей формулы (III-1), общей формулы (III-1-A) или общей формулы (III-2) и соединению, представленному в Таблице А, или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей их фармацевтической композиции для применения в качестве ингибитора PARP1.

Настоящее изобретение также относится к соединению общей формулы (IM), общей формулы (I), общей формулы (II-1), общей формулы (II-2), общей формулы (III-1), общей формулы (III-1-A) или общей формулы (III-2) и соединению,

представленному в Таблице А, или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей их фармацевтической композиции для применения для лечения и/или предупреждения ракового заболевания.

Раковое заболевание, описанное в настоящем раскрытии, выбрано из группы, состоящей из рака молочной железы, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака желудка, рака толстой и прямой кишки (например, рака толстой кишки и рака прямой кишки), рака легкого, рака почки, рака печени (например, гепатоцеллюлярного рака), рака шейки матки, рака эндометрия, миеломы (например, множественной миеломы), лейкоза (например, острого лейкоза, хронического лейкоза, миелогенного лейкоза, миелофиброза и эритролейкоза), лимфомы (например, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, Т-клеточных или В-клеточных лимфоидных злокачественных образований и фолликулярной лимфомы), нейромы слухового нерва, базальноклеточной карциномы, холангиокарциномы, рака мочевого пузыря, рака головного мозга, рака бронхов, саркомы (например, хондросаркомы, фибросаркомы, леймиосаркомы, липосаркомы, лимфангиосаркомы, миксосаркомы, остеогенной саркомы и рабдомиосаркомы), хордомы, хориокарциномы, краниофарингиомы, цистаденокарциномы, эмбриональной карциномы, гемангиоэндотелиомы, эпендимомы, эпителиальной карциномы, эзофагеального рака (также называемого раком пищевода), эссенциального тромбоцитоза, саркомы Юинга, рака яичка, глиомы, болезни тяжелых цепей, гемангиобластомы, медуллярной карциномы, медуллобластомы, меланомы, менингиомы, мезотелиомы, нейробластомы, срединной карциномы, имеющей NUT-перегруппировку, нейроглиомы, рака костей, рака носоглотки, рака полости рта, рака щитовидной железы, пинеаломы, истинной полицитемии, ретинобластомы, карциномы сальных желез, семиномы, рака кожи, плоскоклеточной карциномы, синовиомы, карциномы потовых желез, макроглобулинемии Вальденстрема и опухоли Вильмса; предпочтительно, раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из рака молочной железы, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака желудка, рака толстой и прямой кишки и рака легкого.

Активное соединение может быть изготовлено в форме, подходящей для введения любым приемлемым способом, при этом для получения композиции по настоящему изобретению обычными способами используют один или более фармацевтически приемлемых носителей. Таким образом, активное соединение по

настоящему изобретению может входить в состав различных дозированных лекарственных форм для перорального введения, введения путем инъекции (например, внутривенной, внутримышечной или подкожной) или введения путем ингаляции или инсуффляции. Соединения по настоящему изобретению также могут
5 входить в состав дозированной лекарственной формы, такой как таблетки, твердые или мягкие капсулы, водные или масляные суспензии, эмульсии, инъекции, диспергируемые порошки или гранулы, суппозитории, пастилки или сиропы.

Как правило, активное соединение предпочтительно имеет форму дозы на один прием или форму однократной дозы, которую пациент может вводить
10 самостоятельно. Доза на один прием соединения или композиции по настоящему изобретению может иметь форму таблетки, капсулы, крахмальной капсулы, флакона, порошка, гранулы, пастилки, суппозитория, восстанавливаемого порошка или жидкой композиции. Приемлемая доза на один прием может составлять от 0,1 до 1000 мг.

15 Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению помимо активного соединения может содержать один или более вспомогательных материалов, выбранных из группы, состоящей из наполнителя (разбавителя), связующего вещества, увлажняющего агента, разрыхлителя, вспомогательного
20 вещества и т.п. В зависимости от способа введения, композиция может содержать от 0,1 мас. % до 99 мас. % активного соединения.

Таблетка содержит активный ингредиент и нетоксичное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, пригодное для смешивания и подходящее для изготовления таблетки. Таким вспомогательным веществом может быть
25 инертное вспомогательное вещество, гранулирующий агент, разрыхлитель, связующее вещество и смазывающее вещество. Такая таблетка может не иметь покрытия или на нее может быть нанесено покрытие известными способами для маскировки вкуса лекарственного средства или для замедления распада и абсорбции лекарственного средства в желудочно-кишечном тракте и, благодаря
30 этому, обеспечения возможности замедленного высвобождения лекарственного средства в течение более длительного периода.

Также может быть предложена композиция для перорального применения в мягкой желатиновой капсуле, где активный ингредиент смешивают с инертным твердым разбавителем или с водорастворимым или масляным носителем.

Водная суспензия содержит активное вещество и вспомогательное вещество, пригодное для смешивания и подходящее для приготовления водной суспензии. Таким вспомогательным веществом является суспендирующий агент, диспергирующий агент или увлажняющий агент. Водная суспензия может также
5 содержать один или более консервантов, один или более красителей, один или более вкусоароматических агентов и один или более подсластителей.

Масляная суспензия может быть получена суспендированием активного ингредиента в растительном или минеральном масле. Масляная суспензия может содержать загуститель. Для получения приятной на вкус рецептуры в нее могут быть
10 добавлены описанные выше подсластители и вкусоароматические агенты. Для предохранения композиций от порчи в них также могут быть добавлены антиокислители.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению также может иметь форму эмульсии "масло в воде". Масляная фаза может представлять собой
15 растительное масло или минеральное масло или их смесь. Подходящими эмульгаторами могут быть природные фосфолипиды, при этом эмульсия может также содержать подсластитель, вкусоароматический агент, консервант и антиокислитель. Помимо этого такая композиция может содержать паллиативное средство, консервант, краситель и антиокислитель.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может иметь форму стерильного водного раствора для инъекций. Приемлемые носители или растворители, пригодные для использования, включают воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Стерильная композиция для инъекций может представлять собой стерильную микроэмульсию типа "масло в воде" для
25 инъекций, в которой активный ингредиент растворен в масляной фазе. Инъекцию или микроэмульсию можно локально вводить в кровоток пациента в больших количествах. В качестве альтернативы, может оказаться желательным вводить раствор или микроэмульсию таким образом, чтобы поддерживать постоянную циркулирующую концентрацию соединения по настоящему изобретению. Для
30 поддержания такой постоянной концентрации можно использовать устройство непрерывной внутривенной доставки. Примером такого устройства является насос для внутривенного введения Deltac CADD-PLUS.TM.5400.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может иметь форму стерильной водной или масляной суспензии для инъекций для
35 внутримышечного или подкожного введения. Суспензия может быть приготовлена в

соответствии с известным уровнем техники при использовании подходящих диспергирующих агентов или увлажняющих агентов и суспендирующих агентов, как описаны выше. Стерильная композиция для инъекций также может представлять собой стерильную инъекцию или суспензию, приготовленную в приемлемом для парентерального применения нетоксичном разбавителе или растворителе. Кроме того, для удобства в качестве растворителя или суспендирующей среды может быть использовано стерильное нелетучее масло. Для этой цели может применяться любая смесь нелетучих масел. Для приготовления инъекций также могут быть использованы жирные кислоты.

10 Соединение по настоящему изобретению можно применять в форме суппозитория для ректального введения. Для получения такой фармацевтической композиции лекарственное средство может быть смешано с подходящим не вызывающим раздражения вспомогательным веществом, которое является твердым при температуре окружающей среды, но становится жидким в прямой кишке и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства.

Соединение по настоящему изобретению можно применять в форме диспергируемых порошков и гранул, образующих водные суспензии при добавлении воды. Такая фармацевтическая композиция может быть получена путем смешивания активного ингредиента с диспергирующим агентом или увлажняющим агентом, суспендирующим агентом или одним или более консервантами.

Как хорошо известно специалистам в данной области техники, доза вводимого лекарственного средства зависит от ряда факторов, включая, но не ограничиваясь перечнем: активность конкретного используемого соединения, возраст пациента, массу тела пациента, состояние здоровья пациента, поведение пациента, режим питания пациента, время введения, способ введения, скорость экскреции, комбинацию лекарственных средств, тяжесть заболевания и т.п. Кроме того, оптимальная схема лечения, в частности, способ введения, суточная доза соединения или тип фармацевтически приемлемых солей, может быть уточнена в соответствии с обычными схемами лечения.

Описание терминов

Если не указано иное, термины, используемые в описании и формуле изобретения, имеют следующие значения.

Термин "алкил" относится к насыщенному алифатическому углеводородной

группе, представляющей собой линейную или разветвленную группу, содержащую от 1 до 20 атомов углерода, предпочтительно, алкил, содержащий от 1 до 12 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 и 12) атомов углерода (т.е. C₁₋₁₂ алкил) и, более предпочтительно, алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода (т.е. C₁₋₆ алкил). Неограничивающие примеры включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, втор-бутил, н-пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, н-гексил, 1-этил-2-метилпропил, 1,1,2-триметилпропил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2-этилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2,3-диметилбутил, н-гептил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, 4-метилгексил, 5-метилгексил, 2,3-диметилпентил, 2,4-диметилпентил, 2,2-диметилпентил, 3,3-диметилпентил, 2-этилпентил, 3-этилпентил, н-октил, 2,3-диметилгексил, 2,4-диметилгексил, 2,5-диметилгексил, 2,2-диметилгексил, 3,3-диметилгексил, 4,4-диметилгексил, 2-этилгексил, 3-этилгексил, 4-этилгексил, 2-метил-2-этилпентил, 2-метил-3-этилпентил, н-нонил, 2-метил-2-этилгексил, 2-метил-3-этилгексил, 2,2-диэтилпентил, н-децил, 3,3-диэтилгексил, 2,2-диэтилгексил и их различные разветвленные изомеры и т.п. Алкил может быть замещенным или незамещенным. В случае замещенного алкила замещение может проходить по любой доступной точке присоединения, при этом заместитель необязательно выбран из группы, состоящей из одного или более атомов D, галогена, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклокси, гидрокси, гидроксиалкила, циано, amino, нитро, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

Термин "алкилен" относится к насыщенной линейной или разветвленной алифатической углеводородной группе, представляющей собой остаток, образованный из исходного алкана путем удаления двух атомов водорода от одного и того же атома углерода или от двух разных атомов углерода. Алкилен представляет собой линейную или разветвленную группу, содержащую от 1 до 20 атомов углерода, предпочтительно, алкилен содержит от 1 до 12 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 и 12) атомов углерода (т.е. C₁₋₁₂ алкилен) и, более предпочтительно, алкилен содержит от 1 до 6 атомов углерода (т.е. C₁₋₆ алкилен). Неограничивающие примеры алкилена включают, не ограничиваясь перечнем, метилен (-CH₂-), 1,1-этилен (-CH(CH₃)-), 1,2-этилен (-CH₂CH₂-), 1,1-пропилен (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-пропилен (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-пропилен (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-бутилен (-CH₂CH₂CH₂CH₂-) и т.п. Алкилен может быть замещенным или незамещенным. В случае замещенного алкилена замещение может проходить по

любой доступной точке присоединения, при этом заместитель необязательно выбран из группы, состоящей из одного или более алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, алкилтио, алкиламино, галогена, сульфгидрила, гидроксид, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила
5 гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклоалкилтио и оксогруппы.

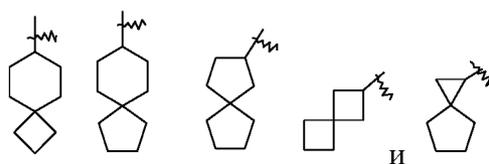
Термин “алкенил” относится к алкилу, содержащему в молекуле по меньшей мере одну углерод–углеродную двойную связь, где алкил является таким, как определен выше; алкенил предпочтительно содержит от 2 до 12 (например, 2, 3, 4,
10 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 и 12) атомов углерода (т.е. C₂₋₁₂ алкенил) и, более предпочтительно, содержит от 2 до 6 атомов углерода (т.е. C₂₋₆ алкенил). Неограничивающие примеры включают: этенил, пропенил, изопропенил, бутенил и т.п. Алкенил может быть замещенным или незамещенным. В случае замещенного алкенила заместитель предпочтительно выбран из группы, состоящей из одного или
15 более алкокси, галогена, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, гидроксид, гидроксиалкила, циано, amino, нитро, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

Термин “алкинил” относится к алкилу, содержащему в молекуле по меньшей мере одну углерод–углеродную тройную связь, где алкил является таким, как
20 определен выше. Алкинил предпочтительно содержит от 2 до 12 (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 и 12) атомов углерода (т.е. C₂₋₁₂ алкинил) и, более предпочтительно, содержит от 2 до 6 атомов углерода (т.е. C₂₋₆ алкинил). Неограничивающие примеры включают: этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил и т.п. Алкинил может быть замещенным или незамещенным. В случае
25 замещенного алкинила заместитель предпочтительно выбран из группы, состоящей из одного или более алкокси, галогена, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, гидроксид, гидроксиалкила, циано, amino, нитро, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

Термин “циклоалкил” относится к насыщенному или частично
30 ненасыщенному моноциклическому или полициклическому углеводородному заместителю. Циклоалкильное кольцо содержит от 3 до 20 атомов углерода, предпочтительно, от 3 до 12 (например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 и 12) атомов углерода (т.е. 3–12-членный циклоалкил), предпочтительно, от 3 до 8 атомов углерода (т.е. 3–8-членный циклоалкил) и, более предпочтительно, от 3 до 6 атомов
35 углерода (т.е. 3–6-членный циклоалкил). Неограничивающие примеры

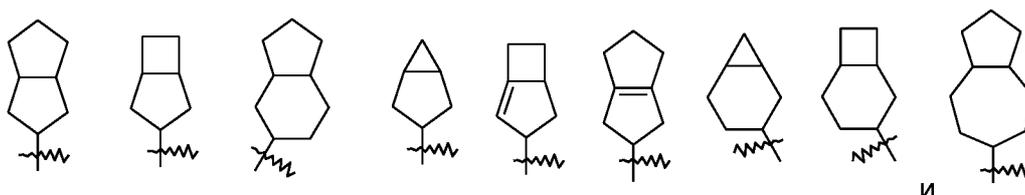
моноциклического циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогексаденил, циклогептил, циклогептатриенил, циклооктил и т.п. Полициклический циклоалкил включает спироциклоалкил, конденсированный циклоалкил и мостиковый циклоалкил.

- 5 Термин “спироциклоалкил” относится к 5–20-членной полициклической группе, в которой моноциклические кольца соединены через один общий атом углерода (называемый спироатомом) и могут содержать одну или более двойных связей. Спироциклоалкил предпочтительно является 6–14-членным и, более предпочтительно, 7–10-членным (например, 7-, 8-, 9- или 10-членным). В
10 зависимости от числа общих для колец спироатомов спироциклоалкил может быть моноспироциклоалкилом или полиспироциклоалкилом (например, биспироциклоалкилом), предпочтительно, моноспироциклоалкилом и биспироциклоалкилом и, более предпочтительно, 3-членным/4-членным, 3-членным/5-членным, 3-членным/6-членным, 4-членным/4-членным, 4-членным/5-членным, 4-членным/6-членным, 5-членным/3-членным, 5-членным/4-членным, 5-членным/5-членным, 5-членным/6-членным, 5-членным/7-членным, 6-членным/3-членным, 6-членным/4-членным, 6-членным/5-членным, 6-членным/6-членным, 6-членным/7-членным, 7-членным/5-членным или 7-членным/6-членным моноспироциклоалкилом. Неограничивающие примеры спироциклоалкила
15 включают:

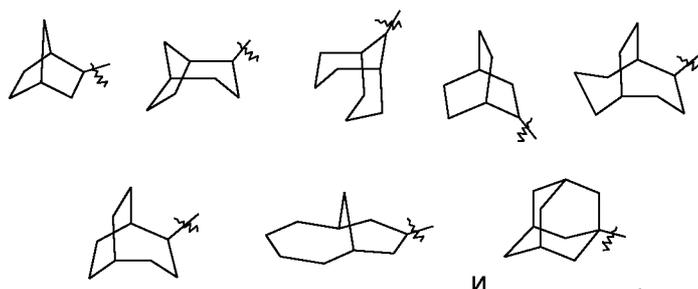


- Термин “конденсированный циклоалкил” относится к 5–20-членной полностью углеродной полициклической группе, в которой каждое из колец имеет общую пару смежных атомов углерода с другими кольцами в системе, где одно или более колец
25 могут содержать одну или более двойных связей. Конденсированный циклоалкил предпочтительно является 6–14-членным и, более предпочтительно, 7–10-членным (например, 7-, 8-, 9- или 10-членным). В зависимости от числа колец в структуре конденсированный циклоалкил может быть бициклическим или полициклическим (например, трициклическим или тетрациклическим) конденсированным
30 циклоалкилом, предпочтительно, бициклическим или трициклическим конденсированным циклоалкилом и, более предпочтительно, 3-членным/4-членным, 3-членным/5-членным, 3-членным/6-членным, 4-членным/4-членным, 4-членным/5-

членным, 4-членным/6-членным, 5-членным/3-членным, 5-членным/4-членным, 5-членным/5-членным, 5-членным/6-членным, 5-членным/7-членным, 6-членным/3-членным, 6-членным/4-членным, 6-членным/5-членным, 6-членным/6-членным, 6-членным/7-членным, 7-членным/5-членным или 7-членным/6-членным бициклическим конденсированным циклоалкилом. Неограничивающие примеры конденсированного циклоалкила включают:



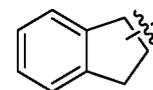
Термин “мостиковый циклоалкил” относится к 5–20-членной полностью углеродной полициклической группе, в которой любые два кольца имеют два общих атома углерода, не связанных напрямую, и могут содержать одну или более двойных связей. Мостиковый циклоалкил предпочтительно является 6–14-членным и, более предпочтительно, 7–10-членным (например, 7-, 8-, 9- или 10-членным). В зависимости от числа образованных колец мостиковый циклоалкил может быть бициклическим или полициклическим (например, трициклическим или тетрациклическим) мостиковым циклоалкилом, предпочтительно, бициклическим, трициклическим или тетрациклическим мостиковым циклоалкилом и, более предпочтительно, бициклическим или трициклическим мостиковым циклоалкилом. Неограничивающие примеры мостикового циклоалкила включают:



20

Циклоалкильное кольцо включает кольцо, в котором описанный выше циклоалкил (включая моноциклические, спиро-, конденсированные и мостиковые циклоалкилы) конденсирован с арильным, гетероарильным или гетероциклоалкильным кольцом, где кольцо, связанным с исходной структурой,

является циклоалкил. Неограничивающие примеры включают



25



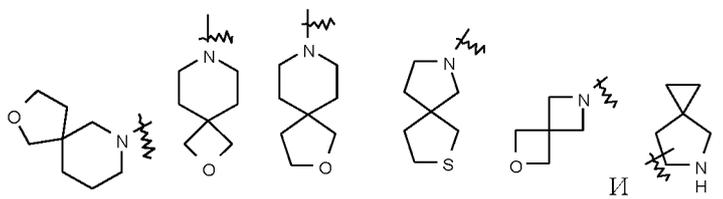
Циклоалкил может быть замещенным или незамещенным. В случае замещенного циклоалкила замещение может проходить по любой доступной точке присоединения, при этом заместитель предпочтительно представляет собой один или более заместителей, независимо и необязательно выбранных из группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, гидроксид, гидроксидалкила, циано, амина, нитро, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

Термин “алкокси” относится к -O-(алкилу), где алкил является таким, как определен выше. Неограничивающие примеры алкоксильной группы включают: метокси, этокси, пропокси и бутокси. Алкоксильная группа может быть необязательно замещенной или незамещенной. В случае замещенной алкоксильной группы заместитель предпочтительно выбран из группы, состоящей из атома D, галогена, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, гидроксид, гидроксидалкила, циано, амина, нитро, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

Термин “гетероциклил” относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому или полициклическому заместителю, содержащему от 3 до 20 (например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20) атомов в кольце (т.е. к 3–20-членному гетероциклилу), где один или более атомов в кольце являются гетероатомами, выбранными из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, при этом сера может быть необязательно замещена оксогруппой (т.е. с образованием сульфоксида или сульфона), но не включает циклическую часть -O-O-, -O-S- или -S-S-, при этом остальные атомы в кольце являются атомами углерода. Предпочтительно, гетероциклил содержит от 3 до 12 (например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 и 12) атомов в кольце (т.е. 3–12-членный гетероциклил), из которых от 1 до 4 (например, 1, 2, 3 и 4) являются гетероатомами; более предпочтительно, гетероциклил содержит от 3 до 8 (например, 3, 4, 5, 6, 7 и 8) атомов в кольце (т.е. 3–8-членный гетероциклил), из которых от 1 до 3 (например, 1, 2 и 3) являются гетероатомами; более предпочтительно, гетероциклил содержит от 3 до 6 атомов в кольце, из которых от 1 до 3 являются гетероатомами; наиболее предпочтительно, гетероциклил содержит 5 или 6 атомов в кольце, из которых от 1 до 3 являются гетероатомами. Неограничивающие примеры моноциклического гетероциклила включают пирролидинил, тетрагидропиранил, 1,2,3,6-

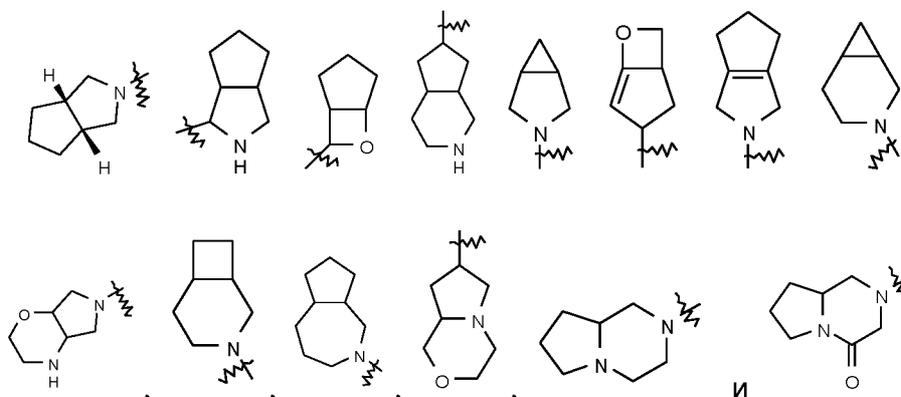
тетрагидропиридинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, гомопиперазинил и т.п. Полициклический гетероциклл включает спирогетероциклл, конденсированный гетероциклл и мостиковый гетероциклл.

Термин “спирогетероциклл” относится к 5–20-членной полициклической гетероциклической группе, в которой моноциклические кольца соединены через один общий атом (называемый спироатомом), где один или более атомов в кольце являются гетероатомами, выбранными из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, причем сера может быть необязательно замещена оксогруппой (т.е. с образованием сульфоксида или сульфона), при этом остальные атомы в кольце являются атомами углерода. Спирогетероциклл может содержать одну или более двойных связей. Спирогетероциклл предпочтительно представляет собой 6–14-членный (например, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- и 14-членный) спирогетероциклл (т.е. 6–14-членный спирогетероциклл) и, более предпочтительно, 7–10-членный (например, 7-, 8-, 9- или 10-членный) спирогетероциклл (т.е. 7–10-членный спирогетероциклл). В зависимости от числа общих для колец спироатомов спирогетероциклл может быть моноспирогетероциклом или полиспирогетероциклом (например, биспирогетероциклом), предпочтительно, моноспирогетероциклом и биспирогетероциклом, и, более предпочтительно, 3-членным/4-членным, 3-членным/5-членным, 3-членным/6-членным, 4-членным/4-членным, 4-членным/5-членным, 4-членным/6-членным, 5-членным/3-членным, 5-членным/4-членным, 5-членным/5-членным, 5-членным/6-членным, 5-членным/7-членным, 6-членным/3-членным, 6-членным/4-членным, 6-членным/5-членным, 6-членным/6-членным, 6-членным/7-членным, 7-членным/5-членным или 7-членным/6-членным моноспирогетероциклом. Неограничивающие примеры спирогетероциклила включают:



Термин “конденсированный гетероциклл” относится к 5–20-членной полициклической гетероциклической группе, в которой каждое из колец имеет общую пару смежных атомов с другими кольцами в системе, где одно или более колец могут содержать одну или более двойных связей, где один или более атомов в кольце являются гетероатомами, выбранными из группы, состоящей из азота,

кислорода и серы, причем сера может быть необязательно замещена оксогруппой (т.е. с образованием сульфоксида или сульфона), при этом остальные атомы в кольце являются атомами углерода. Конденсированный гетероциклил предпочтительно является 6–14-членным (например, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- и 14-членным) (т.е. 6–14-членным конденсированным гетероциклилом) и, более предпочтительно, 7–10-членным (например, 7-, 8-, 9- или 10-членным) (т.е. 7–10-членным конденсированным гетероциклилом). В зависимости от числа образованных колец, конденсированный гетероциклил может быть бициклическим или полициклическим (например, трициклическим или тетрациклическим) конденсированным гетероциклилом, предпочтительно, бициклическим или трициклическим конденсированным гетероциклилом, и, более предпочтительно, 3-членным/4-членным, 3-членным/5-членным, 3-членным/6-членным, 4-членным/4-членным, 4-членным/5-членным, 4-членным/6-членным, 5-членным/3-членным, 5-членным/4-членным, 5-членным/5-членным, 5-членным/6-членным, 5-членным/7-членным, 6-членным/3-членным, 6-членным/4-членным, 6-членным/5-членным, 6-членным/6-членным, 6-членным/7-членным, 7-членным/5-членным или 7-членным/6-членным бициклическим конденсированным гетероциклилом. Неограничивающие примеры конденсированного гетероциклила включают:

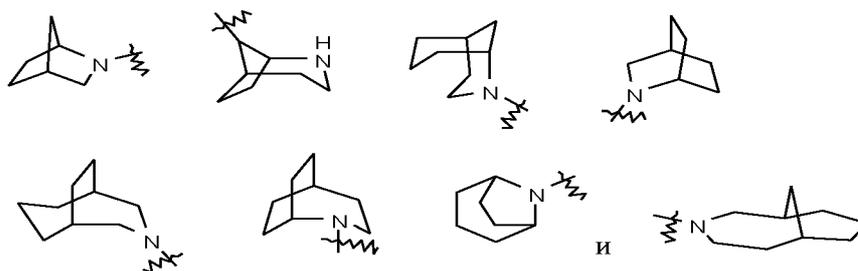


20

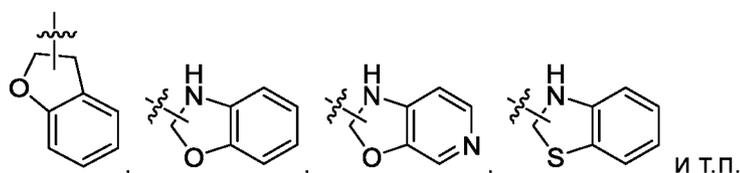
Термин “мостиковый гетероциклил” относится к 5–14-членной полициклической гетероциклильной группе, в которой любые два кольца имеют два общих атома, не связанных напрямую, и могут содержать одну или более двойных связей, где один или более атомов в кольце являются гетероатомами, выбранными из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, причем сера может быть необязательно замещена оксогруппой (т.е. с образованием сульфоксида или сульфона), при этом остальные атомы в кольце являются атомами углерода. Мостиковый гетероциклил предпочтительно является 6–14-членным (например, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- и 14-членным) (т.е. 6–14-членным мостиковым

25

гетероциклилом) и, более предпочтительно, 7–10-членным (например, 7-, 8-, 9- или 10-членным) (т.е. 7–10-членным мостиковым гетероциклилом). В зависимости от числа образованных колец мостиковый гетероциклил может быть бициклическим или полициклическим (например, трициклическим или тетрациклическим) мостиковым гетероциклилом, предпочтительно, бициклическим, трициклическим или тетрациклическим мостиковым гетероциклилом, и, более предпочтительно, бициклическим или трициклическим мостиковым гетероциклилом. Неограничивающие примеры мостикового гетероциклила включают:



10 Гетероциклильное кольцо включает такие кольца, в которых описанный выше гетероциклил (включая моноциклические, спиро-, конденсированные и мостиковые гетероциклилы) конденсирован с арильным, гетероарильным или циклоалкильным кольцом, где кольцо, соединенным с исходной структурой, является гетероциклил; неограничивающие примеры таких гетероциклильных групп включают:



15

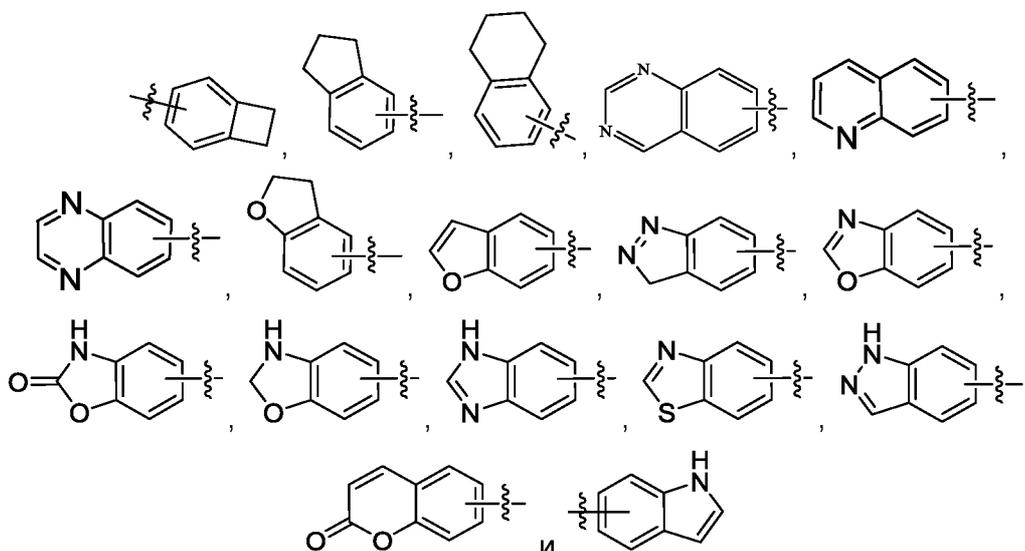
Гетероциклил может быть замещенным или незамещенным. В случае замещенного гетероциклила замещение может проходить по любой доступной точке присоединения, при этом заместитель предпочтительно выбран из группы, состоящей из одного или более галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, гидроксид, гидроксидалкила, циано, амина, нитро, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

20

Термин “арил” относится к 6–14-членной, предпочтительно, 6–10-членной, полностью углеродной моноциклической или конденсированной полициклической (где кольца имеют общую пару смежных атомов углерода) группе, имеющей сопряженную π-электронную систему, такой как фенил и нафтил. Арильное кольцо включает такие кольца, в которых описанное выше арильное кольцо конденсировано с гетероарильным, гетероциклильным или циклоалкильным

25

кольцом, где кольцо, соединенным с исходной структурой, является арильное кольцо; неограничивающие примеры таких арилов включают:



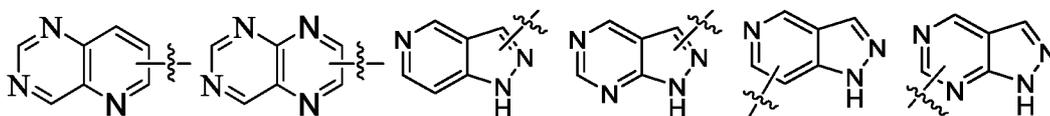
Арил может быть замещенным или незамещенным. В случае замещенного арила заместитель может находиться в любом доступном месте присоединения, при этом заместитель предпочтительно выбран из группы, состоящей из одного или более галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, гидроксид, гидроксидалкила, циано, амина, нитро, циклоалкила, гетероцикл, арила и гетероарила.

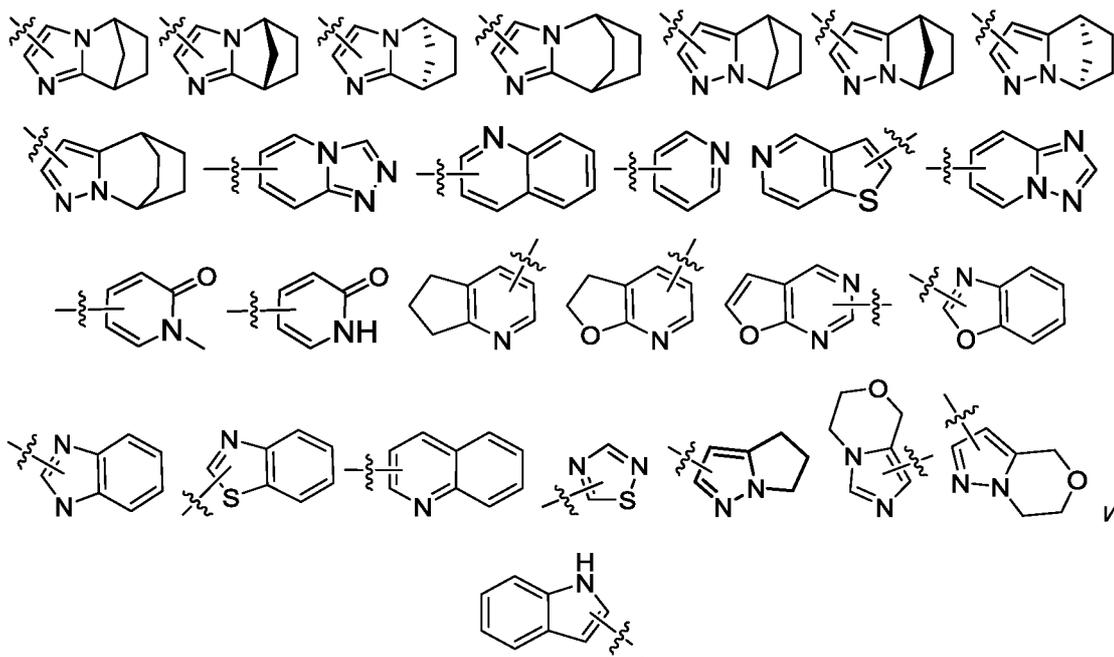
10

Термин “гетероарил” относится к гетероароматической системе, содержащей от 1 до 4 (например, 1, 2, 3 и 4) гетероатомов и имеющей от 5 до 14 атомов в кольце, где гетероатомы выбраны из группы, состоящей из кислорода, серы и азота. Гетероарил предпочтительно является 5–10-членным (например, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членным) (т.е. 5–10-членным гетероарил) и, более предпочтительно, 5-членным или 6-членным, например, фурилом, тиенилом, пиридином, пирролилом, *N*-алкилпирролилом, пиримидином, пиазанином, пиридазином, имидазолилом, пиазолилом, тиазолилом, тетразолилом и т.п. Гетероарильное кольцо включает такие кольца, в которых описанный выше гетероарил конденсирован с арильным, гетероциклическим или циклоалкильным кольцом, где кольцо, соединенным с исходной структурой, является гетероарильное кольцо; неограничивающие примеры таких гетероариллов включают:

15

20





5

Гетероарил может быть замещенным или незамещенным. В случае замещенного гетероарила замещение может проходить по любой доступной точке присоединения, при этом заместитель предпочтительно выбран из группы, состоящей из одного или более галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, гидроксид, гидроксидалкила, циано, amino, нитро, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

Циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил, описанные выше, включают остатки, образованные из исходного кольца путем удаления одного атома водорода от атома кольца, или остатки, образованные из исходного кольца путем удаления двух атомов водорода от одного и того же атома кольца или от двух разных атомов кольца, как, например, “двухвалентный циклоалкил”, “двухвалентный гетероциклил”, “арил” и “гетероарил”.

Термин “защитная группа аминогруппы” относится к легкоудаляемой группе, предназначенной для защиты аминогруппы от изменений во время протекания реакций по другим функциональным группам молекулы. Неограничивающие примеры включают (триметилсилил)этоксиметил, тетрагидропиранил, трет-бутоксикарбонил, ацетил, бензил, аллил, п-метоксибензил и т.п. Эти группы могут быть необязательно замещены от 1 до 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкокси и нитро.

Термин “защитная группа гидроксильной группы” относится к производному гидроксид, обычно используемому для блокирования или защиты гидроксильной

группы во время протекания реакций по другим функциональным группам соединения. В качестве примера, предпочтительно, защитной группой гидроксильной группы может быть триэтилсилил, триизопропилсилил, трет-бутилдиметилсилил (TBS), трет-бутилдифенилсилил, метил, трет-бутил, бензил, метоксиметил (MOM), этоксиэтил, формил, ацетил, бензоил или п-нитробензоил.

Термин “циклоалкилокси” относится к группе циклоалкил-О-, где циклоалкил является таким, как определен выше.

Термин “гетероциклилокси” относится к группе гетероциклил-О-, где гетероциклил является таким, как определен выше.

10 Термин “арилокси” относится к группе арил-О-, где арил является таким, как определен выше.

Термин “гетероарилокси” относится к группе гетероарил-О-, где гетероарил является таким, как определен выше.

15 Термин “алкилтио” относится к группе алкил-S-, где алкил является таким, как определен выше.

Термин “галогеналкил” относится к алкилу, замещенному одним или более галогенами, где алкил является таким, как определен выше.

20 Термин “галогеналкокси” относится к алкоксильной группе, замещенной одним или более галогенами, где алкоксильная группа является такой, как определена выше.

Термин “дейтерированный алкил” относится к алкилу, замещенному одним или более атомами дейтерия, где алкил является таким, как определен выше.

Термин “гидроксиалкил” относится к алкилу, замещенному одной или более гидроксильными группами, где алкил является таким, как определен выше.

25 Термин “галоген” относится к фтору, хлору, бромю или йоду.

Термин “гидрокси” относится к группе -ОН.

Термин “сульфгидрил” относится к группе -SH.

Термин “амино” относится к группе -NH₂.

Термин “циано” относится к группе -CN.

30 Термин “нитро” относится к группе -NO₂.

Термин “оксо” относится к группе “=O”.

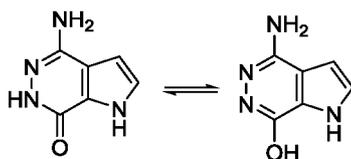
Термин “карбонил” относится к группе C=O.

Термин “карбоксил” относится к группе -C(O)OH.

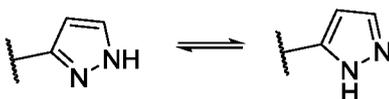
Термин “карбоксилатная группа” относится к группам -C(O)O(алкил), -C(O)O(циклоалкил), (алкил)C(O)O- или (циклоалкил)C(O)O-, где алкил и циклоалкил являются такими, как определены выше.

Соединения по настоящему изобретению могут существовать в определенных стереоизомерных формах. Термин “стереоизомер” относится к изомерам, являющимся структурно идентичными, но различающимся расположением атомов в пространстве. Термин охватывает цис- и транс- (или *Z*- и *E*-) изомеры, (-)- и (+)-изомеры, (*R*)- и (*S*)-энантиомеры, диастереомеры, (*D*)- и (*L*)-изомеры, таутомеры, атропоизомеры, конформеры и их смеси (например, смеси рацематов и диастереомеров). В соединениях по настоящему изобретению могут присутствовать дополнительные асимметрические атомы в заместителях. Все такие стереоизомеры и их смеси включены в объем настоящего изобретения. Оптически активные (-)- и (+)- изомеры, (*R*)- и (*S*)-энантиомеры и (*D*)- и (*L*)-изомеры могут быть получены хиральным синтезом, синтезом с использованием хиральных реагентов или другими традиционными способами. Отдельный изомер определенного соединения по настоящему изобретению может быть получен асимметрическим синтезом или синтезом с использованием хиральных вспомогательных реагентов или, если молекула содержит основную функциональную группу (например, аминогруппу) или кислотную функциональную группу (например, карбоксильную группу), образуется диастереомерная соль с соответствующим оптически активным основанием или кислотой с последующим разделением диастереомеров обычными способами, известными в данной области техники, с получением чистого изомера. Кроме того, энантиомеры и диастереомеры часто разделяют хроматографически.

Соединения по настоящему изобретению также могут находиться в различных таутомерных формах, и все такие формы включены в объем настоящего изобретения. Термин “таутомер” или “таутомерная форма” относится к структурному изомеру, обычно находящемуся в состоянии равновесия и легко переходящему из одной изомерной формы в другую. Этот термин охватывает все возможные таутомеры; то есть соединение представлено в форме одного изомера или в виде смеси таутомеров в любом соотношении. Неограничивающие примеры включают: кето–енол, имин–енамин, лактам–лактим и т.п. Пример лактам–лактимного равновесия показан ниже:



Например, подразумевается, что упоминание пиразолила включает любую из двух следующих структур или смесь двух таутомеров:



5 Все таутомерные формы подпадают под объем настоящего изобретения, при этом номенклатура соединений не исключает каких-либо таутомеров.

Соединения по настоящему изобретению включают их изотопные производные. Термин “изотопное производное” относится к соединениям, различающимся по структуре только наличием одного или более изотопно обогатенных атомов. Например, соединения, имеющие структуру соединения по настоящему изобретению, содержащие “дейтерий” или “третий” вместо водорода или метку ^{18}F (изотоп ^{18}F) вместо фтора или ^{11}C -, ^{13}C - или ^{14}C -обогащенный углерод (метку ^{11}C , ^{13}C или ^{14}C ; изотопы ^{11}C , ^{13}C или ^{14}C) вместо атома углерода, подпадают под объем настоящего изобретения. Такое соединение может быть использовано в качестве аналитического инструмента или маркера, например, в биологическом анализе, либо может быть использовано в качестве индикатора для диагностической визуализации заболевания *in vivo* или в качестве индикатора в фармакодинамическом, фармакокинетическом исследовании или исследовании рецепторов. Дейтерированные формы соединения означают, что каждый из доступных атомов водорода, связанных с атомом углерода, может быть независимо заменен атомом дейтерия. Специалисты в данной области техники могут синтезировать соединения в дейтерированной форме, руководствуясь соответствующими литературными источниками. Для получения соединений в дейтерированной форме могут быть использованы коммерчески доступные дейтерированные исходные материалы, или соединения в дейтерированной форме могут быть синтезированы обычными методами с использованием дейтерированных реагентов, включая, но не ограничиваясь перечнем, дейтерированные бораны, тридейтерированные бораны в тетрагидрофуране, дейтерированные алюмогидриды лития, дейтерированные йодэтаны, дейтерированные йодметаны и т.п. Дейтериды, как правило, могут сохранять активность, сравнимую с активностью недейтерированных соединений, и могут иметь лучшую метаболическую

10

15

20

25

30

стабильность при дейтерировании по некоторым специфическим сайтам, что позволяет добиться определенных терапевтических преимуществ. По сравнению с недейтерированными лекарственными средствами дейтерированные лекарственные средства обладают такими преимуществами, как снижение токсических и побочных действий, повышение стабильности лекарственного средства, усиление лечебного действия, пролонгирование биологического полупериода существования и т.п. Предполагается, что все изотопные вариации соединений по настоящему изобретению, независимо от того, являются они радиоактивными или нет, включены в объем настоящего изобретения. Каждый из доступных атомов водорода, связанных с атомом углерода, может быть независимо заменен атомом дейтерия, где замена дейтерием может быть частичной или полной, при этом частичная замена дейтерием относится к замене по меньшей мере одного атома водорода по меньшей мере одним атомом дейтерия.

В химической структуре соединения по настоящему изобретению связь “/” соответствует неопределенной конфигурации; то есть, если химическая структура допускает существование хиральных изомеров, связь “/” может представлять собой “.” или “/” либо включать обе конфигурации “.” и “/”.

“Необязательно” или “необязательный” означает, что событие или обстоятельство, описываемое далее, может произойти, но не обязательно произойдет, и такое описание включает случаи, в которых данное событие или обстоятельство происходит или не происходит. Например, “C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный галогеном или цианогруппой” означает, что галоген или цианогруппа может, но не обязательно будет, присутствовать, и такое описание включает случай, когда алкил замещен галогеном или цианогруппой, и когда алкил не замещен галогеном или цианогруппой.

“Замещенный” означает, что один или более, предпочтительно, от 1 до 5, более предпочтительно, от 1 до 3 атомов водорода в группе независимо замещены соответствующим количеством заместителей. Специалисты в данной области техники, не прилагая чрезмерных усилий, смогут определить (экспериментально или теоретически), возможно или невозможно такое замещение. Например, соединение в котором аминогруппа или гидроксильная группа, имеющие свободный атом водорода, связаны с атомом углерода, имеющим ненасыщенную (например, олефиновую) связь, может быть нестабильным.

Термин “фармацевтическая композиция” относится к смеси, содержащей

одно или более соединений, описанных в контексте настоящего документа, или его фармацевтически приемлемые соль или пролекарство и другие химические компоненты и другие компоненты, например, фармацевтически приемлемые носители и вспомогательные вещества. Фармацевтическая композиция
5 предназначена для того, чтобы упростить введение в организм, облегчить абсорбцию активного ингредиента, тем самым способствуя проявлению его биологической активности.

“Фармацевтически приемлемая соль” относится к соли соединения по настоящему изобретению, которая может быть выбрана из группы, состоящей из
10 неорганических и органических солей. Соли являются безопасными и эффективными при использовании в организме млекопитающего и обладают требуемой биологической активностью. Соли могут быть получены отдельно во время окончательного разделения и очистки соединения либо путем взаимодействия соответствующей функциональной группы с соответствующим
15 основанием или кислотой. Основания, обычно используемые для получения фармацевтически приемлемых солей, включают неорганические основания, такие как гидроксид натрия и гидроксид калия, и органические основания, такие как аммиак. Кислоты, обычно используемые для получения фармацевтически приемлемых солей, включают неорганические кислоты и органические кислоты.

В случае лекарственных средств или фармакологически активных агентов термин “терапевтически эффективное количество” относится к количеству
20 лекарственного средства или агента, достаточному для достижения или по меньшей мере частичного достижения требуемого эффекта. Определение эффективного количества варьируется от человека к человеку. Эффективное количество зависит
25 от возраста и общего состояния субъекта, а также от конкретного используемого активного вещества. Соответствующее эффективное количество в каждом конкретном случае может быть определено специалистами в данной области техники с помощью обычных испытаний.

Термин “фармацевтически приемлемый” при использовании в контексте
30 настоящего документа означает такие соединения, материалы, композиции и/или дозированные лекарственные формы, которые в рамках разумного медицинского суждения пригодны для применения в контакте с тканями пациентов без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем либо осложнений и соизмеримы с разумным соотношением пользы и рисков, а также
35 эффективны для предполагаемого использования.

При использовании в контексте настоящего документа слова, употреблённые в единственном числе, включают соответственно значение множественного числа и наоборот, если иное явным образом не определено в контексте.

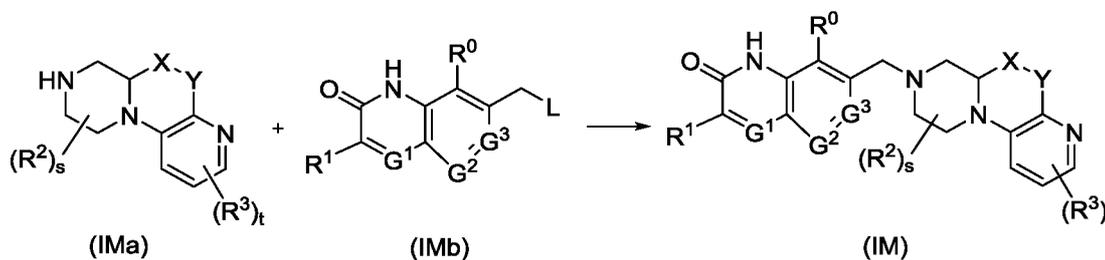
Когда термин “приблизительно” применяется к таким параметрам, как величина pH, концентрация и температура, это означает, что параметр может варьироваться в диапазоне $\pm 10\%$, а иногда, более предпочтительно, в диапазоне $\pm 5\%$. Как будет понятно специалистам в данной области техники, в случаях, когда параметры не являются критическими, числовые значения обычно приводятся исключительно в иллюстративных целях и не предназначены для ограничения.

10 Способы синтеза соединений по настоящему изобретению

Для достижения цели настоящего изобретения в настоящем раскрытии были выбраны следующие технические схемы.

Схема 1

Предложен способ получения соединения общей формулы (IM) или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, при этом способ включает следующую стадию, на которой:



проводят реакцию нуклеофильного замещения соединения общей формулы (IMa) или его соли (предпочтительно, гидрохлорида) и соединения общей формулы (IMb) в щелочной среде, необязательно в присутствии катализатора, с получением соединения общей формулы (IM) или его фармацевтически приемлемой соли;

где:

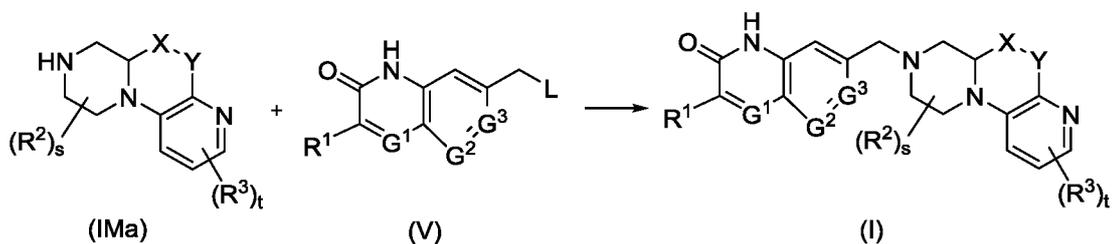
L представляет собой галоген, предпочтительно, атом хлора;

X, Y, от G¹ до G³, от R⁰ до R³, s и t являются такими, как определены в общей формуле (IM).

Схема 2

Предложен способ получения соединения общей формулы (I) или его

фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, при этом способ включает следующие стадии, на которых:



5 проводят реакцию нуклеофильного замещения соединения общей формулы (IMa) или его соли (предпочтительно, гидрохлорида) и соединения общей формулы (V) в щелочной среде, необязательно в присутствии катализатора, с получением соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли;

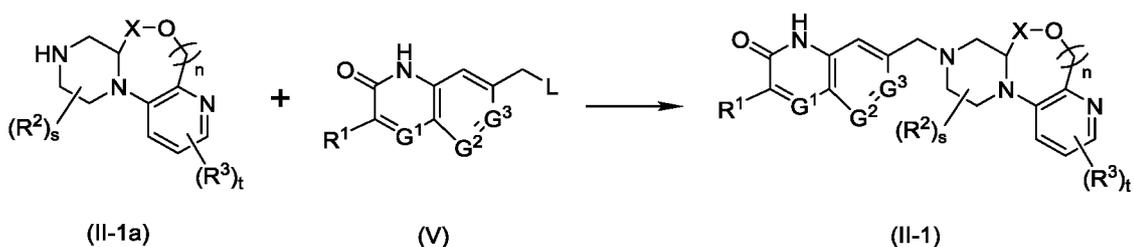
где:

L представляет собой галоген, предпочтительно, атом хлора;

10 X, Y, от G^1 до G^3 , от R^1 до R^3 , s и t являются такими, как определены в общей формуле (I).

Схема 3

Предложен способ получения соединения общей формулы (II-1) или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, при этом способ
15 включает следующую стадию, на которой:



20 проводят реакцию нуклеофильного замещения соединения общей формулы (II-1a) или его соли (предпочтительно, гидрохлорида) и соединения общей формулы (V) в щелочной среде, необязательно в присутствии катализатора, с получением соединения общей формулы (II-1) или его фармацевтически приемлемой соли;

где:

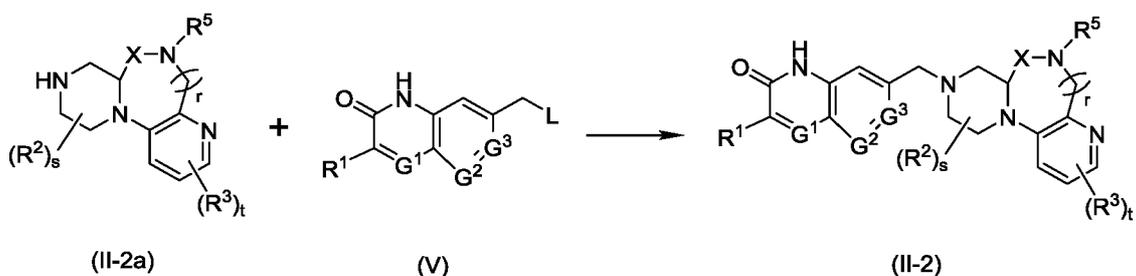
L представляет собой галоген, предпочтительно, атом хлора;

X, от G^1 до G^3 , от R^1 до R^3 , s, t и n являются такими, как определены в общей

формуле (II-1).

Схема 4

Предложен способ получения соединения общей формулы (II-2) или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, при этом способ
5 включает следующую стадию, на которой:



проводят реакцию нуклеофильного замещения соединения общей формулы (II-2a) или его соли (предпочтительно, гидрохлорида) и соединения общей формулы (V) в щелочной среде, необязательно в присутствии катализатора, с получением
10 соединения общей формулы (II-2) или его фармацевтически приемлемой соли;

где:

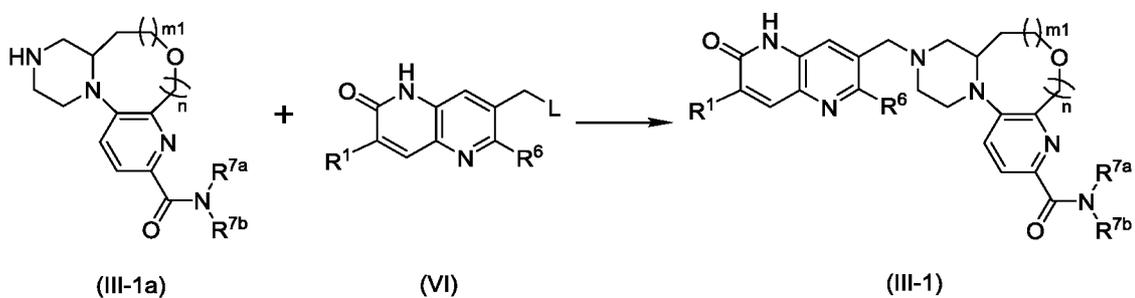
L представляет собой галоген, предпочтительно, атом хлора;

X, от G¹ до G³, от R¹ до R³, R⁵, s, t и R являются такими, как определены в общей формуле (II-2).

15

Схема 5

Предложен способ получения соединения общей формулы (III-1) или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, при этом способ
включает следующую стадию, на которой:



20

проводят реакцию нуклеофильного замещения соединения общей формулы (III-1a) или его соли (предпочтительно, гидрохлорида) и соединения общей формулы (VI) в щелочной среде, необязательно в присутствии катализатора, с получением

соединения общей формулы (III-1) или его фармацевтически приемлемой соли;

где:

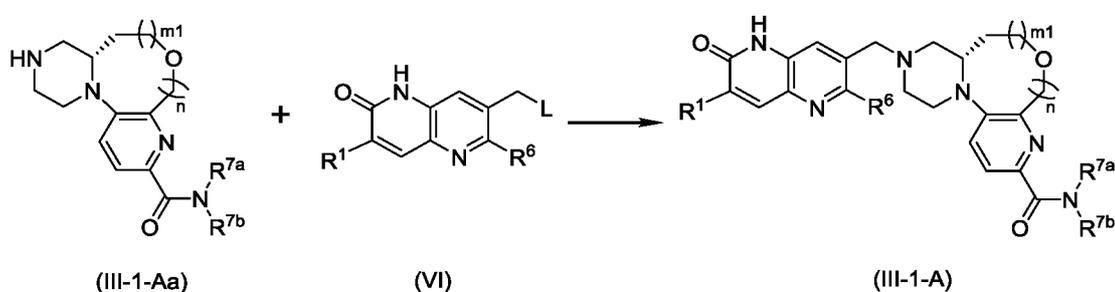
m_1 равно 0 или 1;

L представляет собой галоген, предпочтительно, атом хлора;

5 R^1 , R^6 , R^{7a} , R^{7b} и n являются такими, как определены в общей формуле (III-1).

Схема 6

Предложен способ получения соединения общей формулы (III-1-A) или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, при этом способ включает следующую стадию, на которой:



10

проводят реакцию нуклеофильного замещения соединения общей формулы (III-1-Aa) или его соли (предпочтительно, гидрохлорида) и соединения общей формулы (VI) в щелочной среде, необязательно в присутствии катализатора, с получением соединения общей формулы (III-1-A) или его фармацевтически приемлемой соли;

15

где:

m_1 равно 0 или 1;

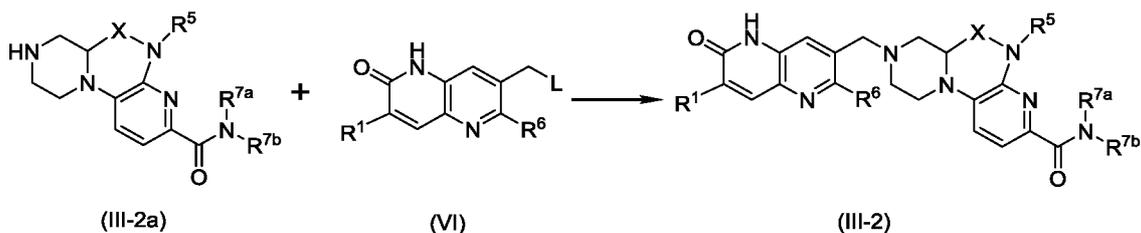
L представляет собой галоген, предпочтительно, атом хлора;

R^1 , R^6 , R^{7a} , R^{7b} и n являются такими, как определены в общей формуле (III-1-

20 A).

Схема 7

Предложен способ получения соединения общей формулы (III-2) или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, при этом способ включает следующую стадию, на которой:



проводят реакцию нуклеофильного замещения соединения общей формулы (III-2a) или его соли (предпочтительно, гидрохлорида) и соединения общей формулы (VI) в щелочной среде, необязательно в присутствии катализатора, с получением соединения общей формулы (III-2) или его фармацевтически приемлемой соли;

где:

L представляет собой галоген, предпочтительно, атом хлора;

X, R¹, R⁵, R⁶, R^{7a} и R^{7b} являются такими, как определены в общей формуле (III-2).

- 10 Реагенты, обеспечивающие щелочную среду, включают органические основания и неорганические основания. Органические основания включают, не ограничиваясь перечнем, триэтиламин, *N,N*-диизопропилэтиламин, *n*-бутиллитий, диизопропиламид лития, ацетат натрия, ацетат калия, этилат натрия, трет-бутилат натрия и трет-бутилат калия, предпочтительно, *N,N*-диизопропилэтиламин.
- 15 Неорганические основания включают, не ограничиваясь перечнем, гидрид натрия, фосфат калия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия, моногидрат гидроксида лития, гидроксид лития и гидроксид калия.

Катализатором описанной выше реакции нуклеофильного замещения является йодид натрия или йодид калия, предпочтительно, йодид натрия.

- 20 Приведенные выше реакции предпочтительно проводят в растворителях, включая, но не ограничиваясь перечнем, *N*-метилпирролидон, диметилловый эфир этиленгликоля, уксусную кислоту, метанол, этанол, ацетонитрил, *n*-бутанол, толуол, тетрагидрофуран, дихлорметан, петролейный эфир, этилацетат, *n*-гексан, диметилсульфоксид, 1,4-диоксан, воду, *N,N*-диметилформаид, *N,N*-диметилацетамид, 1,2-дибромэтан и их смеси.
- 25

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение более подробно описано ниже со ссылкой на примеры, однако эти примеры не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

ОПИСАНИЕ ПРИМЕРОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Структуры соединений определяли методом ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и/или масс-спектрометрии (МС). Сдвиги спектров ЯМР (δ) приведены в 10^{-6} (м.д.). Спектры ЯМР получали с использованием спектрометра ЯМР Bruker AVANCE-400 или Bruker AVANCE NEO 500M, в качестве растворителей использовали дейтерированный диметилсульфоксид (DMSO- d_6), дейтерированный хлороформ (CDCl₃) и дейтерированный метанол (CD₃OD), а в качестве внутреннего стандарта – тетраметилсилан (TMS).

Анализ методом масс-спектрометрии (МС) проводили с использованием системы жидкостной хроматографии – масс-спектрометрии Agilent 1200/1290 DAD-6110/6120 Quadrupole MS (производитель: Agilent; модель МС: 6110/6120 Quadrupole MS), Waters ACQuity UPLC-QD/SQD (производитель: Waters; модель МС: детектор Waters ACQuity Qda/детектор Waters SQ) и THERMO Ultimate 3000-Q Exactive (производитель: THERMO; модель МС: THERMO Q Exactive).

Анализ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ (англ. HPLC, High Performance Liquid Chromatography – высокоэффективная жидкостная хроматография) проводили с использованием жидкостных хроматографов Agilent HPLC 1200DAD, Agilent HPLC 1200VWD и Waters HPLC e2695-2489.

Анализы методом хиральной ВЭЖХ проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1260 DAD.

Для препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии использовали препаративные хроматографы Waters 2545-2767, Waters 2767-SQ Detecor2, Shimadzu LC-20AP и Gilson GX-281.

Для препаративной хиральной хроматографии использовали препаративный хроматограф Shimadzu LC-20AP.

В качестве прибора для быстрой препаративной комби-флеш-хроматографии использовали Combiflash систему Rf200 (TELEDYNE ISCO).

Для анализа методом тонкослойной хроматографии (ТСХ (англ. TLC, thin layer chromatography – тонкослойная хроматография) использовали силикагелевые пластинки Yantai Huanghai HSGF254 или Qingdao GF254 с толщиной слоя силикагеля от 0,15 до 0,2 мм, а для разделения и очистки методом ТСХ – с толщиной слоя силикагеля от 0,4 до 0,5 .

В качестве носителя для колоночной хроматографии на силикагеле обычно использовали силикагель с размером частиц от 200 до 300 меш (Huanghai, Yantai).

Среднее значение скорости ингибирования киназы и значение IC_{50} определяли, используя микропланшетный ридер NovoStar (BMG, Германия).

5 Известные исходные материалы для настоящего изобретения могут быть синтезированы с помощью методов, известных в данной области техники, или в соответствии с ними, либо могут быть приобретены у компаний ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, Accela ChemBio Inc., Chembee Chemicals и других.

10 Если не указано иное, в примерах все реакции можно проводить в атмосфере аргона или атмосфере азота.

«Атмосфера аргона» или «атмосфера азота» означает, что реакционная колба соединена с баллоном, содержащим приблизительно 1 л аргона или азота.

15 «Атмосфера водорода» означает, что реакционная колба соединена с баллоном, содержащим приблизительно 1 л водорода.

Реакции гидрирования под давлением проводили с использованием установки Парра для гидрирования 3916EKX и аппарата гидрирования Qinglan QL-500 или аппарата гидрирования HC2-SS.

20 Реакции гидрирования обычно включали 3 цикла вакуумирования и продувки водородом.

Для проведения реакций, протекающих под воздействием микроволнового излучения, использовали микроволновой реактор CEM Discover-S 908860.

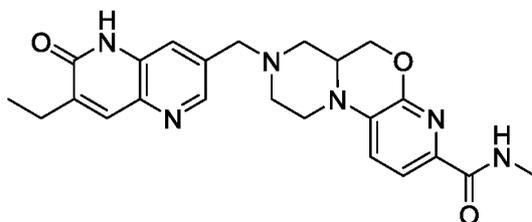
Если не указано иное, в примерах раствор означает водный раствор.

25 Если не указано иное, в примерах реакции проводили при комнатной температуре, например, при температуре от 20°C до 30°C.

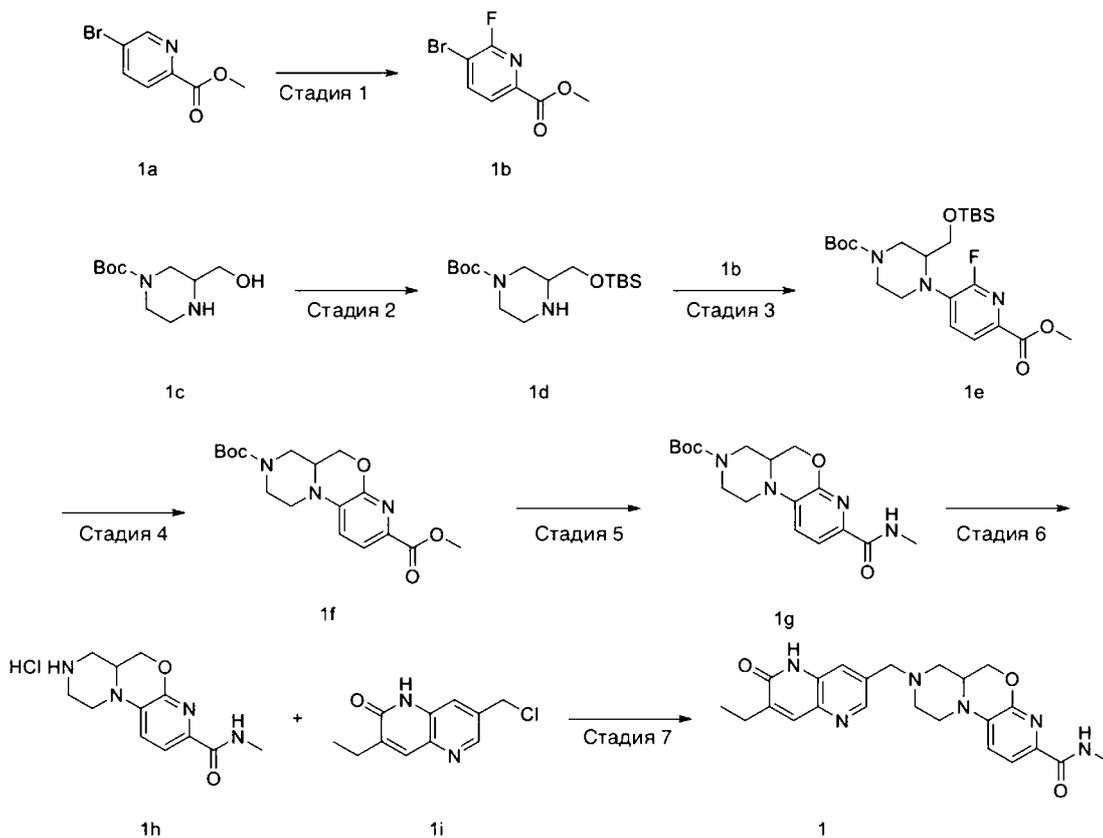
30 Ход реакций, представленных в разделе Примеры, контролировали методом тонкослойной хроматографии (ТСХ). Система растворителей, используемая при проведении реакций, система элюентов, используемая при очистке колоночной хроматографией, и система растворителей для тонкослойной хроматографии включали: систему А: дихлорметан/метанол. Объемное соотношение растворителей корректировали в соответствии с полярностью соединения или путем добавления небольшого количества щелочных или кислотных реагентов, таких как триэтиламин и уксусная кислота.

Пример 1

(±)-3-((7-Этил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)-N-метил-1,2,3,4,4a,5-гексагидропиразино[1,2-d]пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-8-карбоксамид

1**1**

5

**Стадия 1****Метил-5-бром-6-фторпиколинат 1b**

Соединение метил-5-бромпиридин-2-карбоксилат **1a** (2,0 г, 9,25 ммоль, Shanghai Accela ChemBio Co., Ltd.) растворяли в ацетонитриле (50 мл), добавляли дифторид серебра (4,7 г, 32,22 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 14 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном

давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя систему элюентов В, и получали указанное в заголовке соединение **1b** (1,8 г, выход 83%).

МС, m/z (ESI): 233,9 [M+1].

5

Стадия 2

трет-Бутил-(±)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиперазин-1-карбоксилат

1d

Соединение трет-бутил-(±)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат **1c** (2 г, 9,24 ммоль, Shanghai Bide Pharmatech Ltd.) растворяли в дихлорметане (30 мл), добавляли имидазол (1,3 г, 19,09 ммоль) и трет-бутилдиметилхлорсилан (2,17 г, 14,39 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя систему элюентов А, и получали указанное в заголовке соединение **1d** (1,9 г, выход 62,1%).

15

МС, m/z (ESI): 331,2 [M+1].

Стадия 3

трет-Бутил-(±)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-(2-фтор-6-(метоксикарбонил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат 1e

Соединение **1b** (300 мг, 1,28 ммоль) и соединение **1d** (635 мг, 1,92 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (15 мл), добавляли метансульфонат(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)(2-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (107 мг, 127,78 мкмоль) и карбонат цезия (1,0 г, 3,06 ммоль), и в смеси протекала реакция в атмосфере азота при температуре 110°C в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя систему элюентов А, и получали указанное в заголовке соединение **1e** (290 мг, выход 46,7%).

25

МС, m/z (ESI): 484,2 [M+1].

Стадия 4

(±)-3-(трет-Бутил) 8-метил-1,2,4a,5-тетрагидропиразино[1,2-d]пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,8(4H)-дикарбоксилат 1f

30

Соединение **1e** (290 мг, 599,61 мкмоль) растворяли в тетрагидрофуране (6 мл), добавляли раствор фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (3 мл, 1 М) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали неочищенное указанное в заголовке соединение **1f** (200 мг, 95,2% выход), которое использовали непосредственно в следующей реакции без очистки.

МС, m/z (ESI): 350,2 [M+1].

Стадия 5

трет-Бутил-(±)-8-(метиламинокарбонил)-1,2,4а,5-тетрагидропиразино[1,2-
d]пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-карбоксилат **1g**

Неочищенное соединение **1f** (200 мг, 572,44 мкмоль) растворяли в этаноле (5 мл), добавляли этанольный раствор метиламина (1,13 мл, 1 М) и полученную смесь перемешивали в течение 14 ч. Реакционную массу концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя систему элюентов А, и получали указанное в заголовке соединение **1g** (190 мг, выход 95,4%).

МС, m/z (ESI): 349,2 [M+1].

Стадия 6

Гидрохлорид (±)-N-метил-1,2,3,4,4а,5-гексагидропиразино[1,2-d]пиридо[2,3-
b][1,4]оксазин-8-карбоксамид **1h**

Соединение **1g** (50 мг, 143,5 мкмоль) растворяли в диоксане (2 мл), добавляли раствор соляной кислоты в диоксане (1 мл, 4 М) и смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали неочищенное указанное в заголовке соединение **1h** (35 мг, выход 98,2%), которое использовали непосредственно в следующей реакции без очистки.

МС, m/z (ESI): 249,2 [M+1].

Стадия 7

(±)-3-((7-Этил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)-N-метил-1,2,3,4,4а,5-
гексагидропиразино[1,2-d]пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-8-карбоксамид **1**

Неочищенное соединение **1h** (30 мг, 134,72 мкмоль), соединение 7-

(хлорметил)-3-этил-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он **1i** (33 мг, 132,91 мкмоль, полученный способом, раскрытым в Примере 4 на странице 15 описания Заявки на патент “WO2021013735A1”), *N,N*-диизопропилэтиламин (174 мг, 1,34 ммоль) и йодид натрия (4 мг, 26,68 мкмоль) растворяли в ацетонитриле (3 мл), и в смеси протекала реакция при температуре 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (Waters-2545, колонка: SharpSil-T C18, 30 мм×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: водная фаза (10 ммоль/л бикарбоната аммония) и ацетонитрил; градиентный режим: ацетонитрил, 35%–45%; скорость потока: 30 мл/мин) и получали указанное в заголовке соединение **1** (4 мг, выход 6,8%).

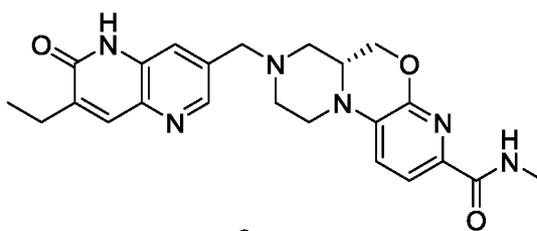
МС, *m/z* (ESI): 435,2 [M+1].

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 10,11 (с, 1H), 8,53 (д, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,58-7,54 (м, 1H), 7,10 (д, 1H), 4,37 (дд, 1H), 4,17 (дд, 1H), 3,76 (д, 1H), 3,73-3,65 (м, 2H), 3,40-3,30 (м, 1H), 3,09-3,02 (м, 1H), 2,99 (д, 2H), 2,89 (дт, 1H), 2,80-2,68 (м, 2H), 2,41 (тд, 1H), 2,25 (т, 1H), 2,03 (д, 1H), 1,98 (т, 1H), 1,33 (т, 3H).

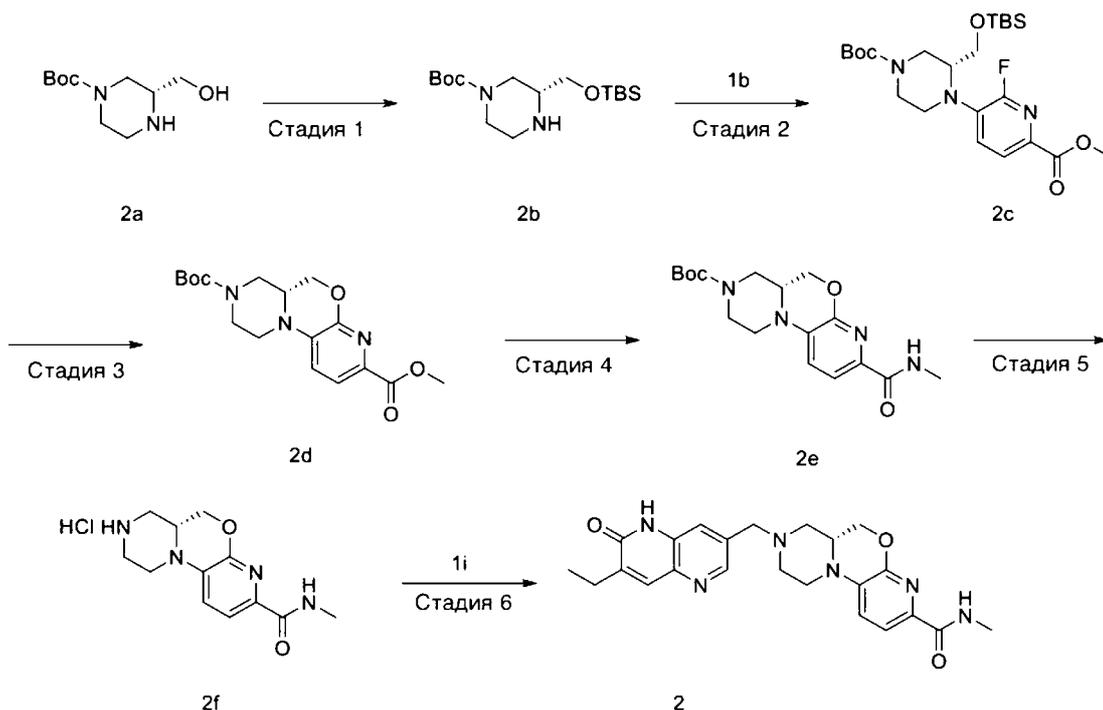
Пример 2

(*R*)-3-((7-Этил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)-*N*-метил-1,2,3,4,4а,5-гексагидропиразино[1,2-*d*]пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-8-карбоксамид

2



2



Стадия 1

трет-Бутил-(R)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиперазин-1-карбоксилат **2b**

- 5 Соединение трет-бутил-(3R)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат **2a** (4,2 г, 19,4 ммоль, Shanghai Bide Pharmatech Ltd.) растворяли в дихлорметане (100 мл), добавляли триэтиламин (117 мг, 38,9 ммоль), трет-бутилдиметилхлорсилан (2,17 г, 14,39 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (3,94 г, 0,94 ммоль) и смесь перемешивали в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали при
- 10 пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя систему элюентов А, и получали указанное в заголовке соединение **2b** (6 г, выход 93%).

МС, m/z (ESI): 331,2 [M+1].

Стадия 2

- 15 трет-Бутил-(R)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-(2-фтор-6-(метоксикарбонил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат **2c**

Соединение **1b** (1,3 г, 5,55 ммоль) и соединение **2b** (2,02 г, 6,1 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (15 мл), добавляли метансульфонат(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)(2-амино-1,1'-бифенил-2-

ил)палладий(II) (464 мг, 554,7 мкмоль) и карбонат цезия (3,6 г, 11,1 ммоль) и в смеси протекала реакция в атмосфере азота при температуре 110°C в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя систему элюентов А, и получали указанное в заголовке соединение **2c** (1 г, выход 37,2%).

МС, m/z (ESI): 484,2 [M+1].

Стадия 3

3-(*трет*-Бутил)-8-метил-(*R*)-1,2,4а,5-тетрагидропиразино[1,2-*d*]пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-3,8(4*H*)-дикарбоксилат **2d**

10 Соединение **2c** (1 г, 2,06 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (6 мл), добавляли раствор фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (6 мл, 1 М) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали неочищенное указанное в заголовке соединение **2d** (722 мг, 99% выход), которое использовали непосредственно в следующей
15 реакции без очистки.

МС, m/z (ESI): 350,2 [M+1].

Стадия 4

трет-Бутил-(*R*)-8-(метиламинокарбонил)-1,2,4а,5-тетрагидропиразино[1,2-*d*]пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-3(4*H*)-карбоксилат **2e**

20 Неочищенное соединение **2d** (722 мг, 2,06 ммоль) растворяли в этанольном растворе метиламина (10 мл, 1 М) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали неочищенное указанное в заголовке соединение **2e** (700 мг, выход 97%), которое использовали непосредственно в следующей реакции без очистки.

25 МС, m/z (ESI): 349,2 [M+1].

Стадия 5

Гидрохлорид (*R*)-*N*-метил-1,2,3,4,4а,5-гексагидропиразино[1,2-*d*]пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-8-карбоксамид **2f**

30 Соединение **2e** (700 мг, 2 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), добавляли раствор соляной кислоты в диоксане (2 мл, 4 М) и смесь перемешивали в

течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали неочищенное указанное в заголовке соединения **2f** (570 мг, выход 99%), которое использовали непосредственно в следующей реакции без очистки.

МС, m/z (ESI): 249,2 [M+1].

5

Стадия 6

(R)-3-((7-Этил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)-N-метил-1,2,3,4,4a,5-гексагидропиразино[1,2-d]пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-8-карбоксамид **2**

Неочищенное соединение **2f** (66 мг, 265,82 мкмоль), соединение **1i** (60 мг, 269,4 мкмоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (180,7 мг, 1,4 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5 мл), добавляли каталитическое количество йодида натрия и в смеси протекала реакция при температуре 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (Waters-2545, колонка: SharpSil-T C18, 30 мм×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: водная фаза (10 ммоль/л бикарбоната аммония) и ацетонитрил; градиентный режим: ацетонитрил, 35%–45%; скорость потока: 30 мл/мин) и получали указанное в заголовке соединения **2** (33 мг, выход 28,1%).

15

МС, m/z (ESI): 435,2 [M+1].

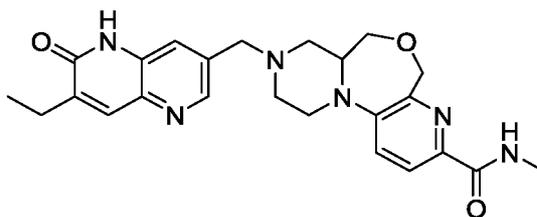
¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 8,48 (д, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,23 (д, 1H), 4,39 (дд, 1H), 4,11 (дд, 1H), 3,84-3,67 (м, 3H), 3,26 (д, 1H), 3,04 (д, 1H), 2,95 (дт, 1H), 2,89 (д, 4H), 2,66 (кв., 2H), 2,41-2,33 (м, 1H), 1,96 (т, 1H), 1,27 (т, 3H).

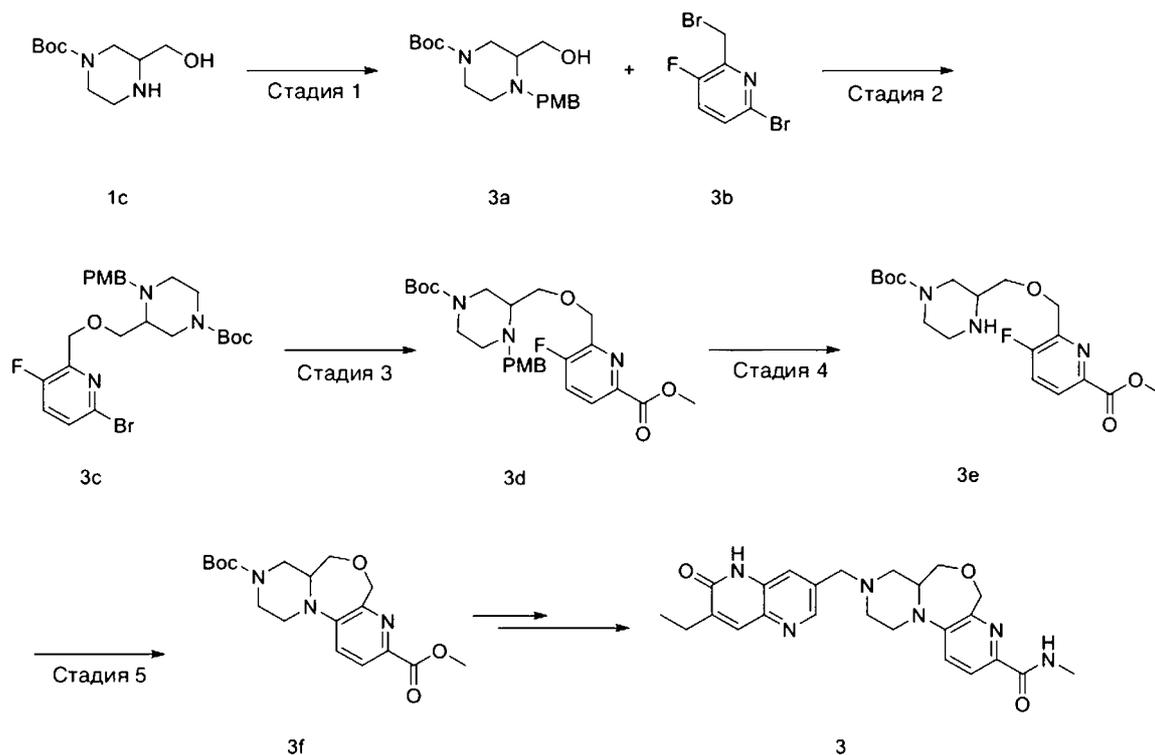
20

Пример 3

(±)-3-((7-Этил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)-N-метил-1,2,3,4,4a,5-гексагидро-7H-пиразино[2,1-с]пиридо[3,2-е][1,4]оксазепин-9-карбоксамид **3**

25





Стадия 1

tert-Бутил-(±)-3-(гидроксиметил)-4-(4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-карбоксилат 3a

Соединение **1c** (5 г, 23,1 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (50
 5 мл), добавляли безводный карбонат калия (4,8 г, 34,7 ммоль) и 4-метоксибензилхлорид (4 г, 25,54 ммоль) и в смеси протекала реакция при температуре 60°C в течение 72 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя систему элюентов В, и получали
 10 указанное в заголовке соединение **3a** (7 г, выход 90%).

МС, *m/z* (ESI): 337,2 [M+1].

Стадия 2

tert-Бутил-(±)-3-(((6-бром-3-фторпирдин-2-ил)метокси)метил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-карбоксилат 3c

Соединение 6-бром-2-(бромметил)-3-фторпирдин **3b** (1,94 г, 7,21 ммоль, полученное способом, раскрытым в Примере получения 6 на странице 12 описания Заявки на патент "WO2016077161A1") и соединение **3a** (2,2 г, 6,59 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (20 мл), добавляли гидрид натрия (0,36 г, 9

ммоль, чистота 60%) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли воду для гашения реакции. Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, осушитель отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя систему элюентов В, и получали указанное в заголовке соединение **3c** (1,84 г, выход 53,6%).

MS, m/z (ESI): 524,2 [M+1].

Стадия 3

10 *трет*-Бутил-(±)-3-((3-фтор-6-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил)метокси)метил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-карбоксилат **3d**

Соединение **3c** (1,84 г, 3,50 ммоль) растворяли в смешанном растворителе, состоящем из *N,N*-диметилформамида (3 мл) и этанола (2 мл), добавляли дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,55 г, 783,59 мкмоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (1,1 г, 10,87 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере окиси углерода при температуре 90°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом (100 мл) и последовательно промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Собирали органическую фазу, сушили ее над безводным сульфатом натрия, осушитель отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя систему элюентов В, и получали указанное в заголовке соединение **3d** (1,1 г, выход 60,57%).

MS, m/z (ESI): 504,2 [M+1].

Стадия 4

25 *трет*-Бутил-(±)-3-(((3-фтор-6-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил)метокси)метил)пиперазин-1-карбоксилат **3e**

Соединение **3d** (0,4 г, 772,81 мкмоль) растворяли в смешанном растворителе, состоящем из воды (3 мл) и ацетонитрила (3 мл), добавляли нитрат церия-аммония (2,11 г, 3,86 ммоль), смесь продували водородом и перемешивали в течение 14 ч. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (10 мл) для нейтрализации. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Собирали органическую фазу, промывали ее насыщенным

солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, осушитель отфильтровывали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали неочищенное указанное в заголовке соединение **3e** (120 мг, выход 40%).

МС, m/z (ESI): 384,2 [M+1].

5

Стадия 5

(±)-3-(*трет*-Бутил) 9-метил-1,2,4а,5-тетрагидро-7H-пиразино[2,1-с]пиридо[3,2-е][1,4]оксазепин-3,9(4H)-дикарбоксилат **3f**

Соединение **3e** (300 мг, 754,8 мкмоль) растворяли в *N,N*-диметилацетамиде (2 мл), добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (300 мг, 2,32 ммоль) и смесь подвергали реакции в условиях микроволнового воздействия при температуре 140°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя систему элюентов А, и получали указанное в заголовке соединение **3f** (130 мг, выход 45,6%).

МС, m/z (ESI): 364,2 [M+1].

15

После этого получали указанное в заголовке соединение **3** (7,5 мг, выход 14,6%) в соответствии со схемой синтеза Примера 1, используя в качестве исходного материала на стадии 5 соединение **3f** вместо соединения **1f**.

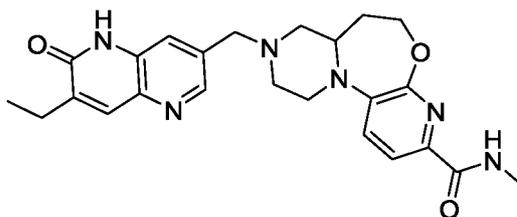
МС, m/z (ESI): 449,2 [M+1].

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 8,51 (д, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,50 (д, 1H), 4,99 (т, 2H), 4,85 (д, 1H), 4,08 (дд, 2H), 3,87 (дд, 1H), 3,81-3,71 (м, 2H), 3,46 (ддд, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,86- 2,78 (м, 1H), 2,75-2,61 (м, 3H), 2,57 (дд, 1H), 1,31 (т, 3H).

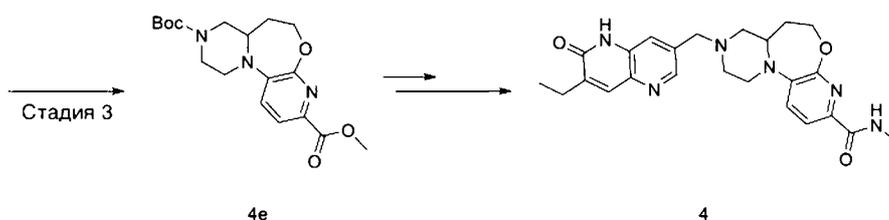
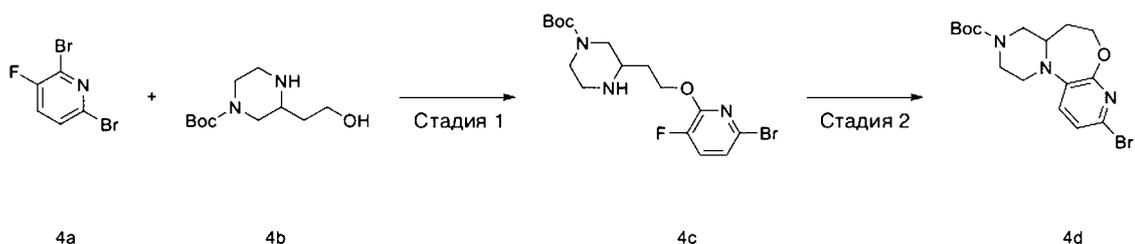
25

Пример 4

(±)-3-((7-Этил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)-*N*-метил-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1H-пиразино[1,2-*d*]пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазепин-9-карбоксамид **4**



4



Стадия 1

трет-Бутил-(±)-3-(2-((6-бром-3-фторпиридин-2-ил)окси)этил)пиперазин-1-карбоксилат 4с

5

Соединение 2,6-дибром-3-фторпиридин **4a** (1,0 г, 3,92 ммоль, Shanghai Bide Pharmatech Ltd.) и трет-бутил-(R±)-3-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-карбоксилат **4b** (900 мг, 3,90 ммоль, Jiangsu Aikon) растворяли в тетрагидрофуране (20 мл), добавляли трет-бутилат калия (880 мг, 7,84 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя систему элюентов А, и получали указанное в заголовке соединение **4с** (1 г, выход 63%).

МС, m/z (ESI): 404,2 [M+1].

Стадия 2

15

трет-Бутил-(±)-9-бром-1,2,4,4а,5,6-гексагидро-3H-пиразино[1,2-d]пиридо[2,3-b][1,4]оксазепин-3-карбоксилат 4d

Соединение **4с** (40 мг, 98,9 мкмоль) растворяли в N,N-диметилацетамиде (2

мл), добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (38 мг, 294 мкмоль) и смесь подвергали реакции в условиях микроволнового воздействия при температуре 140°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали при пониженном давлении и получали неочищенное указанное в заголовке соединения **4d** (38 мг, выход 99%), которое может быть использовано в следующей реакции без очистки.
 МС, m/z (ESI): 384,2 [M+1].

Стадия 3

(±)-3-(*трет*-Бутил) 9-метил-1,2,4,4а,5,6-гексагидро-3H-пиразино[1,2-*d*]пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазепин-3,9-дикарбоксилат **4e**

10 Неочищенное соединение **4d** (100 мг, 247,3 мкмоль) растворяли в смешанном растворителе, состоящем из *N,N*-диметилацетамида (2 мл) и метанола (5 мл), добавляли ацетат палладия (17 мг, 75,72 мкмоль), триэтиламин (125 мг, 1,23 ммоль) и 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (30 мг, 72,72 мкмоль) и в смеси протекала реакция в атмосфере окиси углерода при температуре 80°C в течение 14 ч.
 15 Реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя систему элюентов А, и получали указанное в заголовке соединения **4e** (40 мг, выход 42,1%).

МС, m/z (ESI): 364,2 [M+1].

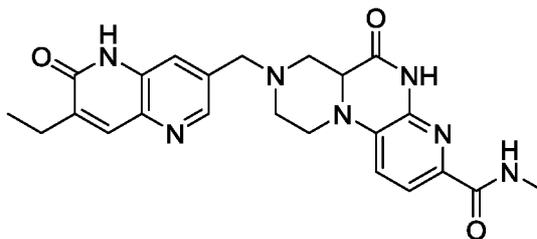
После этого получали указанное в заголовке соединения **4** (130 мг, выход 52,1%) в соответствии со схемой синтеза Примера 1, используя в качестве исходного материала на стадии 5 соединения **4e** вместо соединения **1f**.

МС, m/z (ESI): 449,2 [M+1].

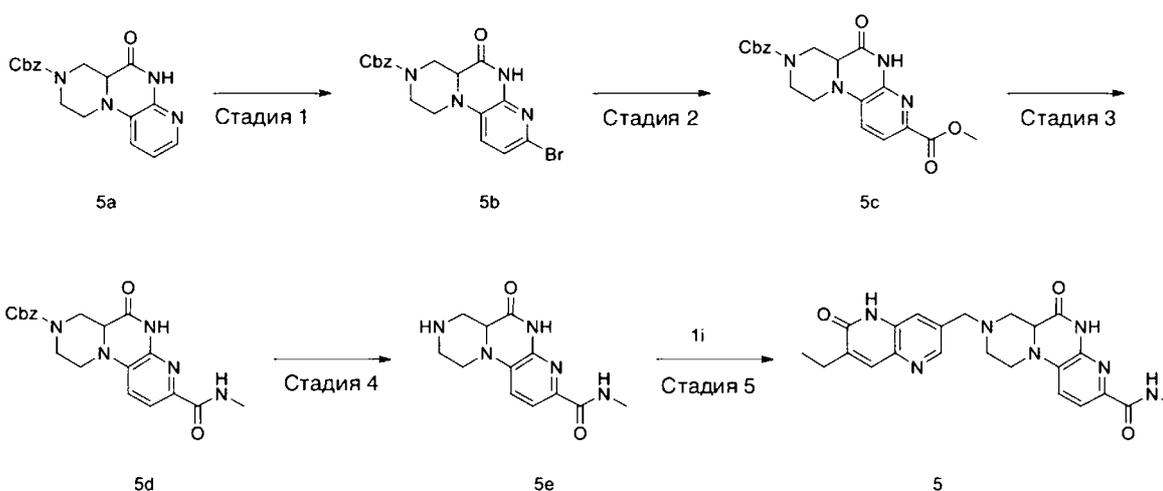
1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 11,38 (с, 1H), 8,57 (д, 1H), 7,90 (кв., 1H), 7,70 (д, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,68-7,62 (м, 1H), 7,19 (д, 1H), 4,46 (ддд, 1H), 4,28 (ддд, 1H), 3,73 (с, 2H), 3,68 (дд, 1H), 3,68-3,52 (м, 2H), 3,02 (д, 3H), 2,89-2,82 (м, 1H), 2,78 (кв.д, 2H), 2,68 (ддд, 1H), 2,57 (ддд, 1H), 2,34 (дд, 1H), 2,21-2,00 (м, 2H), 1,35 (т, 3H).

Пример 5

(±)-3-((7-Этил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)-N-метил-5-оксо-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1H-пиразино[1,2-*a*]пиридо[2,3-*e*]пиазин-8-карбоксамид



5

Стадия 1Бензил-(±)-8-бром-5-оксо-1,2,4,4а,5,6-гексагидро-3H-пиразино[1,2-а]пиридо[2,3-е]пирозин-3-карбоксилат 5b

5

Соединение бензил-(±)-5-оксо-1,2,4,4а,5,6-гексагидро-3H-пиразино[1,2-а]пиридо[2,3-е]пирозин-3-карбоксилат **5a** (566 мг, 1,67 ммоль, полученное способом, раскрытым в Примере 7 на странице 6 описания Заявки на патент “US4138564A”) растворяли в дихлорметане (20 мл) и порциями прибавляли *N*-бромсукцинимид (297,7 мг, 1,67 ммоль) при охлаждении на ледяной бане. После окончания прибавления реакция в смеси продолжалась в течение 2 ч при поддержании температуры. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя систему элюентов А, и получали указанное в заголовке соединения **5b** (343 мг, выход 35,8%).

15

MS, *m/z* (ESI): 417,2 [M+1].

Стадия 2(±)-3-Бензил-8-метил-5-оксо-1,2,4,4а,5,6-гексагидро-3H-пиразино[1,2-а]пиридо[2,3-

е]пиразин-3,8-дикарбоксилат 5с

Соединение **5b** (335,00 мг, 802,86 мкмоль) растворяли в метаноле (5 мл) и *N,N*-диметилформамиде (5 мл), добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) и дихлорметана (327,55 мг, 401,40 мкмоль) и триэтиламин (812,41 мг, 8,02 ммоль). Смесь продували 3 раза окисью углерода и перемешивали при температуре 70°C в течение 14 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (Waters-2545, колонка: SharpSil-T С18, 30 мм×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: водная фаза (10 ммоль/л бикарбоната аммония) и ацетонитрил; градиентный режим: ацетонитрил, 35%–45%; скорость потока: 30 мл/мин) и получали указанное в заголовке соединение **5с** (20 мг, выход 6,2%).

МС, *m/z* (ESI): 397,2 [M+1].

15

Стадия 3Бензил-(±)-8-(метиламинокарбонил)-5-оксо-1,2,4,4а,5,6-гексагидро-3H-пиразино[1,2-а]пиридо[2,3-е]пиразин-3-карбоксилат 5d

Неочищенное соединение **5с** (20 мг, 48,7 мкмоль) растворяли в этаноле (5 мл), добавляли этанольный раствор метиламина (5 мл, 1 М) и смесь перемешивали в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали неочищенное указанное в заголовке соединение **5d** (18 мг, выход 93,4%), которое использовали непосредственно в следующей реакции без очистки.

МС, *m/z* (ESI): 396,2 [M+1].

Стадия 4

25

(±)-N-Метил-5-оксо-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1H-пиразино[1,2-а]пиридо[2,3-е]пиразин-8-карбоксамид 5e

Неочищенное соединение **5d** (20 мг, 50,58 мкмоль) растворяли в растворе бромистоводородной кислоты в уксусной кислоте (2 мл, 30%) и смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали неочищенное указанное в заголовке соединение **5e** (10 мг, выход 75%), которое использовали непосредственно в следующей реакции без очистки.

30

МС, m/z (ESI): 262,2 [M+1].

Стадия 5

(±)-3-((7-Этил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)-N-метил-5-оксо-2,3,4,4a,5,6-гексагидро-1H-пиразино[1,2-a]пиридо[2,3-e]пиразин-8-карбоксамид 5

- 5 Соединение **5e** (11 мг, 42,1 мкмоль), соединение **1i** (10 мг, 44,9 мкмоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (29 мг, 224,3 мкмоль) и йодид натрия (2 мг, 13 мкмоль) растворяли в ацетонитриле (3 мл), и в смеси протекала реакция при температуре 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией
- 10 (Waters-2545, колонка: SharpSil-T C18, 30 мм×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: водная фаза (10 ммоль/л бикарбоната аммония) и ацетонитрил; градиентный режим: ацетонитрил, 35%–45%; скорость потока: 30 мл/мин) и получали указанное в заголовке соединение **5** (3 мг, выход 14,9%).

МС, m/z (ESI): 448,2 [M+1].

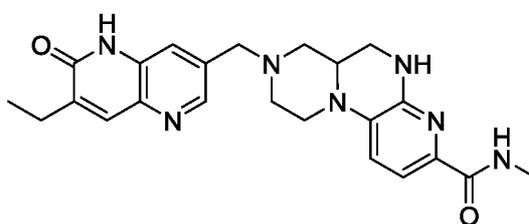
- 15 ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 8,56 (д, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,24 (д, 1H), 5,34 (т, 2H), 3,89-3,79 (м, 3H), 2,93 (с, 1H), 2,67 (кв., 2H), 2,41-2,26 (м, 2H), 2,19 (т, 2H), 1,64-1,57 (м, 2H), 0,90 (т, 3H).

Пример 6

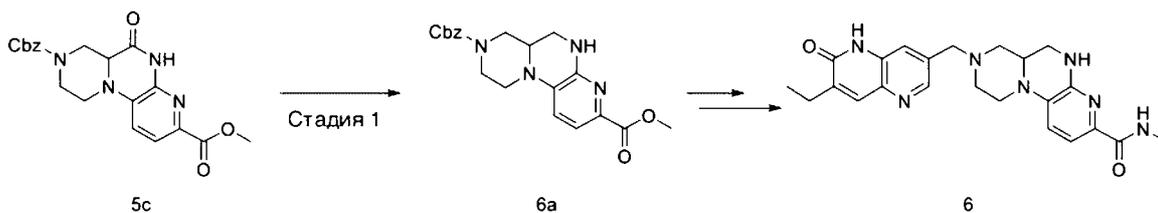
(±)-3-((7-Этил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)-N-метил-2,3,4,4a,5,6-гексагидро-1H-пиразино[1,2-a]пиридо[2,3-e]пиразин-8-карбоксамид

20

6



6



Стадия 1

(±)-3-Бензил-8-метил-1,2,4,4a,5,6-гексагидро-3H-пиразино[1,2-а]пиридо[2,3-е]пиазин-3,8-дикарбоксилат **6a**

5 Соединение **5c** (7 мг, 17,65 мкмоль) растворяли в тетрагидрофуране (1 мл), добавляли раствор борана в тетрагидрофуране (0,2 мл, 1 М), смесь нагревали до температуры 40°C и проводили реакцию в течение 1 ч. После завершения реакции добавляли метанол и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали тонкослойной
10 хроматографией в системе растворителей А и получали указанное в заголовке соединения **6a** (4 мг, выход 59,2%).

МС, m/z (ESI): 383,2 [M+1].

После этого получали указанное в заголовке соединения **6** (1 мг, 21,6% выход) в соответствии со схемой синтеза Примера 5, используя в качестве
15 исходного материала на стадии 3 соединения **6a** вместо соединения **5c**.

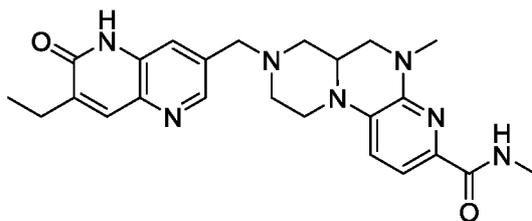
МС, m/z (ESI): 434,2 [M+1].

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 9,38 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,54-7,45 (м, 2H), 7,07 (д, 1H), 6,86 (д, 1H), 4,72 (с, 1H), 3,77-3,59 (м, 3H), 3,44-3,33 (м, 2H), 3,28-3,19 (м, 1H), 3,07-2,87 (м, 4H), 2,85-2,65 (м, 3H), 2,25 (тд, 2H), 0,90 (дт, 3H).

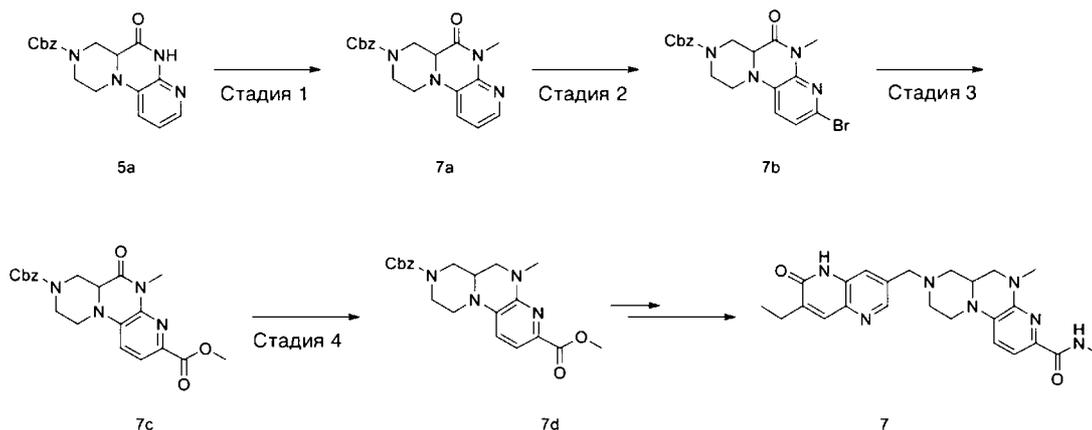
20

Пример 7

(±)-3-((7-Этил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)-N,6-диметил-2,3,4,4a,5,6-гексагидро-1H-пиразино[1,2-а]пиридо[2,3-е]пиазин-8-карбоксамид



7

Стадия 1Бензил-(±)-6-метил-5-оксо-1,2,4,4а,5,6-гексагидро-3H-пиразино[1,2-а]пиридо[2,3-е]пиразин-3-карбоксилат 7а

5

Соединение 5а (1,50 г, 4,43 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), добавляли гидрид натрия (265,96 мг, 6,64 ммоль, чистота 60%) при охлаждении на ледяной бане, затем температуру смеси отпускали до комнатной и смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Добавляли йодметан (1,88 г, 13,24 ммоль) при охлаждении на ледяной бане и смесь перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя систему элюентов А, и получали указанное в заголовке соединение 7а (940 мг, выход 60,2%).

МС, m/z (ESI): 353,2 [M+1].

15

Стадия 2Бензил-(±)-8-бром-6-метил-5-оксо-1,2,4,4а,5,6-гексагидро-3H-пиразино[1,2-а]пиридо[2,3-е]пиразин-3-карбоксилат 7b

Соединение 7а (620 мг, 1,75 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) и

порциями прибавляли *N*-бромсукцинимид (313,15 мг, 1,75 ммоль) при охлаждении на ледяной бане. После окончания прибавления реакция в смеси продолжалась в течение 1 ч при поддержании температуры. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя систему элюентов В, и получали указанное в заголовке соединение **7b** (660 мг, выход 86,9%).

МС, *m/z* (ESI): 431,2 [M+1].

Стадия 3

(±)-3-Бензил-8-метил-6-метил-5-оксо-1,2,4,4а,5,6-гексагидро-3H-пиразино[1,2-а]пиридо[2,3-е]пиразин-3,8-дикарбоксилат **7c**

Соединение **7b** (220 мг, 510,1 мкмоль) растворяли в метаноле (5 мл) и *N,N*-диметилформамиде (5 мл) и добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дипалладия(II) и дихлорметана (208,1 мг, 255 мкмоль) и триэтиламин (516,1 мг, 5,1 ммоль). Смесь продували 3 раза окисью углерода и перемешивали при температуре 70°C в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя систему элюентов В, и получали указанное в заголовке соединение **7c** (180 мг, выход 86,1%).

МС, *m/z* (ESI): 411,2 [M+1].

Стадия 4

(±)-3-Бензил-8-метил-6-метил-1,2,4,4а,5,6-гексагидро-3H-пиразино[1,2-а]пиридо[2,3-е]пиразин-3,8-дикарбоксилат **7d**

Соединение **7c** (80 мг, 194,92 мкмоль) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл), добавляли раствор борана в тетрагидрофуране (2 мл, 1 М), смесь нагревали до температуры 50°C и проводили реакцию в течение 1 ч. После завершения реакции добавляли метанол и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя систему элюентов В, и получали указанное в заголовке соединение **7d** (61 мг, выход 78,9%).

МС, *m/z* (ESI): 397,2 [M+1].

После этого получали указанное в заголовке соединение **7** (5,4 мг, 8% выход) в соответствии со схемой синтеза Примера 5, используя в качестве исходного

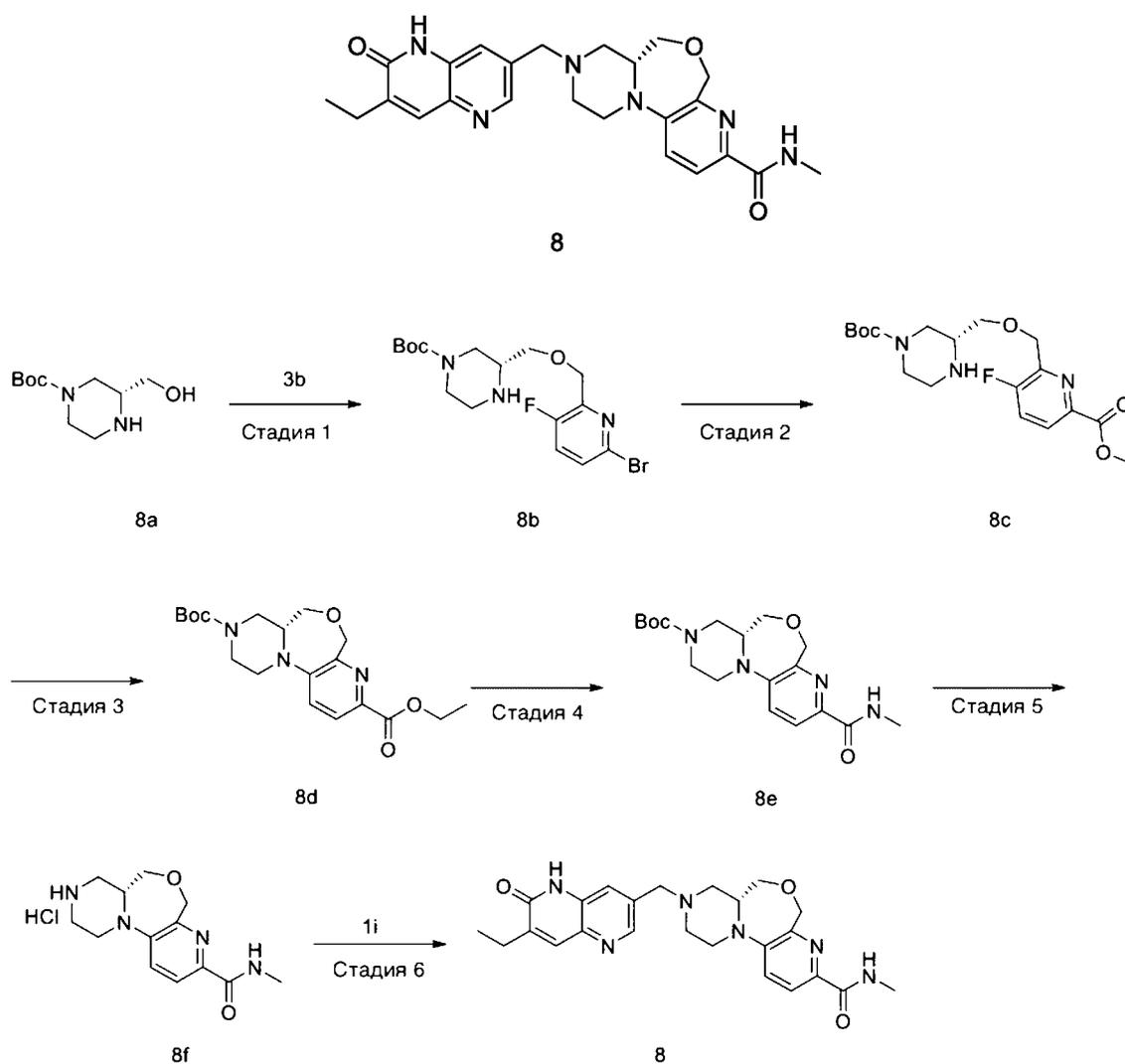
материала на стадии 3 соединение **7d** вместо соединения **5c**.

МС, m/z (ESI): 448,2 [M+1].

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 10,58 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,48 (д, 1H), 6,78 (д, 1H), 3,80-3,65 (м, 2H), 3,62 (д, 1H), 3,40-3,22 (м, 3H), 3,10 (с, 3H), 3,03 (д, 3H), 2,96-2,82 (м, 2H), 2,74 (кв., 2H), 2,40 (т, 1H), 2,09-1,90 (д, 2H), 1,37-1,31 (м, 3H).

Пример 8

10 **(R)-3-((7-Этил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)-N-метил-1,2,3,4,4a,5-гексагидро-7H-пиразино[2,1-с]пиридо[3,2-е][1,4]оксазепин-9-карбоксамид 8**



Стадия 1трет-Бутил-(R)-3-(((6-бром-3-фторпиридин-2-ил)метокси)метил)пиперазин-1-карбоксилат 8b

Соединение **3b** (2,5 г, 9,29 ммоль) и соединение трет-бутил-(R)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат **8a** (2,25 г, 10,40 ммоль, Shanghai Hanhong Scientific Co., Ltd.) растворяли в тетрагидрофуране (30 мл), добавляли гидрид натрия (812,5 мг, 21,20 ммоль, чистота 60%) при охлаждении на ледяной бане и смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя систему элюентов А, и получали указанное в заголовке соединение **8b** (3 г, выход 79,8%).

МС, m/z (ESI): 404,1 [M+1].

Стадия 2

15 трет-Бутил-(R)-3-(((6-(этоксикарбонил)-3-фторпиридин-2-ил)метокси)метил)пиперазин-1-карбоксилат 8c

Соединение **8b** (2 г, 4,94 ммоль) растворяли в смешанном растворителе, состоящем из *N,N*-диметилформамида (20 мл) и этанола (10 мл), добавляли дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,52 г, 740,8 мкмоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (1,52 г, 15 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере окиси углерода при температуре 100°C в течение 14 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом (100 мл) и последовательно промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Собирали органическую фазу, сушили ее над безводным сульфатом натрия, осушитель отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя систему элюентов В, и получали указанное в заголовке соединение **8c** (1,5 г, выход 76,2%).

МС, m/z (ESI): 398,2 [M+1].

Стадия 3

30 3-(трет-Бутил) 9-этил-(R)-1,2,4а,5-тетрагидро-7H-пиазино[2,1-с]пиридо[3,2-е][1,4]оксазепин-3,9(4H)-дикарбоксилат 8d

Соединение **8c** (4 г, 10,06 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилацетамиде (20

мл), добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (4 г, 30,9 ммоль) и смесь подвергали реакции в условиях микроволнового воздействия при температуре 140°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя систему элюентов А, и получали указанное в заголовке соединение **8d** (2,3 г, выход 60%).

МС, *m/z* (ESI): 378,2 [M+1].

Стадия 4

трет-Бутил-(*R*)-9-(метиламинокарбонил)-1,2,4а,5-тетрагидро-7*H*-пиазино[2,1-*c*]пиаидо[3,2-*e*][1,4]оксазепин-3(4*H*)-карбоксилат **8e**

10 Соединение **8d** (600 мг, 1,58 ммоль) растворяли в этанольном растворе метиламина (5 мл, 1 М) и смесь перемешивали в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали неочищенное указанное в заголовке соединение **8e** (570 мг, выход 98%), которое использовали непосредственно в следующей реакции без очистки.

15 МС, *m/z* (ESI): 363,2 [M+1].

Стадия 5

Гидрохлорид (*R*)-*N*-метил-1,2,3,4,4а,5-гексагидро-7*H*-пиазино[2,1-*c*]пиаидо[3,2-*e*][1,4]оксазепин-9-карбоксамид **8f**

20 Неочищенное соединение **8e** (140 мг, 386,2 мкмоль) растворяли в дихлорметане (3 мл), добавляли раствор соляной кислоты в диоксане (1 мл, 4 М) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали неочищенное указанное в заголовке соединение **8f** (110 мг, выход 95%), которое использовали непосредственно в следующей реакции без очистки.

25 МС, *m/z* (ESI): 263,2 [M+1].

Стадия 6

(*R*)-3-((7-Этил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)-*N*-метил-1,2,3,4,4а,5-гексагидро-7*H*-пиазино[2,1-*c*]пиаидо[3,2-*e*][1,4]оксазепин-9-карбоксамид **8**

30 Неочищенное соединение **8f** (570 мг, 1,9 моль), соединение **1i** (430 мг, 1,93 моль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (1,5 г, 11,6 ммоль) растворяли в ацетонитриле (30

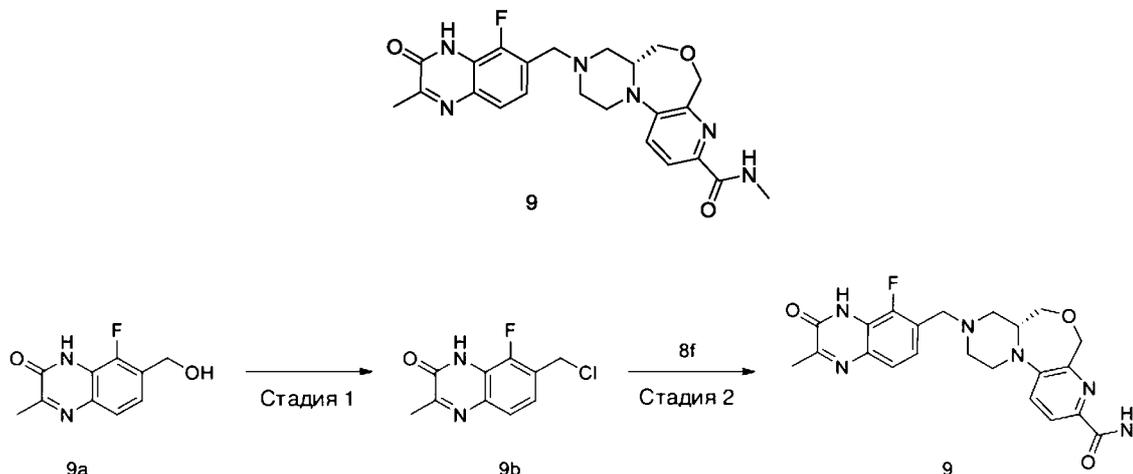
мл), добавляли йодид натрия (30 мг, 200 мкмоль) и в смеси протекала реакция при температуре 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (Waters-2545, колонка: SharpSil-T C18, 30 мм×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: водная фаза (10 ммоль/л бикарбоната аммония) и ацетонитрил; градиентный режим: ацетонитрил, 30%–45%; скорость потока: 30 мл/мин) и получали указанное в заголовке соединения **8** (5,4 мг, выход 8%).

МС, m/z (ESI): 449,2 [M+1].

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 8,51 (д, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,50 (д, 1H), 4,99 (т, 2H), 4,85 (д, 1H), 4,08 (дд, 2H), 3,87 (дд, 1H), 3,81-3,71 (м, 2H), 3,46 (ддд, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,86- 2,78 (м, 1H), 2,75-2,61 (м, 3H), 2,57 (дд, 1H), 1,31 (т, 3H).

Пример 9

(R)-3-((5-Фтор-2-метил-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-6-ил)метил)-N-метил-1,2,3,4,4a,5-гексагидро-7H-пиразино[2,1-с]пиридо[3,2-е][1,4]оксазепин-9-карбоксамид 9



Стадия 1

7-(Хлорметил)-8-фтор-3-метилхиноксалин-2(1H)-он 9b

Соединение **9a** (100 мг, 480 мкмоль, полученное способом, раскрытым в разделе Промежуточное соединение 17 на странице 35 описания Заявки на патент “WO2021260093 A1”) растворяли в дихлорметане (4 мл), добавляли хлорокись фосфора (3 мл) и смесь перемешивали в течение 14 ч. Реакционную смесь

концентрировали при пониженном давлении, добавляли ледяную воду, при этом выпадал твердый осадок. Смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали водой, сушили и получали неочищенное указанное в заголовке соединение **9b** (90 мг), которое использовали непосредственно в следующей реакции без очистки.

5 MS, m/z (ESI): 227,2 [M+1].

Стадия 2

(R)-3-((5-Фтор-2-метил-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-6-ил)метил)-N-метил-1,2,3,4,4a,5-гексагидро-7H-пиразино[2,1-c]пиридо[3,2-e][1,4]оксазепин-9-карбоксамид
9

10 Неочищенное соединение **9b** (136 мг, 601 мкмоль), соединение **8f** (255 мг, 601 мкмоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (233 мг, 1,8 ммоль) и йодид натрия (18 мг, 125,6 мкмоль) растворяли в ацетонитриле (3 мл), и в смеси протекала реакция при температуре 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (Waters-2545, колонка: YMC Triart-Exrs, Prep 30 мм×150 мм, 5 мкм, C18; подвижная фаза: водная фаза (10 ммоль/л бикарбоната аммония) и ацетонитрил; градиентный режим: ацетонитрил, 35%–45%; скорость потока: 30 мл/мин) и получали указанное в заголовке соединение **9** (40 мг, выход 14,6%).

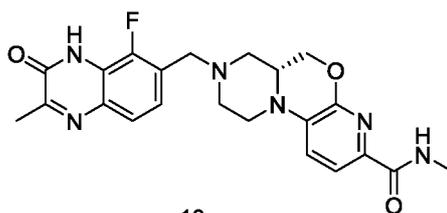
MS, m/z (ESI): 453,2 [M+1].

20 ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7,93 (д, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,40 (т, 1H), 4,97 (д, 1H), 4,91 (с, 1H), 4,01 (дд, 1H), 3,85 (дд, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,41 (тд, 3H), 2,95 (с, 3H), 2,83 (дкв., 1H), 2,73 (дд, 1H), 2,60 (ддд, 2H), 2,53 (с, 3H).

Пример 10

25 (R)-3-((5-Фтор-2-метил-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-6-ил)метил)-N-метил-1,2,3,4,4a,5-гексагидропиразино[1,2-d]пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-8-карбоксамид

10



10

Указанное в заголовке соединение **10** (84 мг, выход 30,5%) получали в соответствии со схемой синтеза Примера 2, используя в качестве исходного материала на стадии 6 соединение **9b** вместо соединения **1i**.

МС, m/z (ESI): 439,2 [M+1].

5 ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 7,63 (д, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,41 (т, 1H), 7,25 (д, 1H), 4,42 (дд, 1H), 4,13 (т, 1H), 3,80 (д, 3H), 3,29 (с, 3H), 3,08 (д, 1H), 3,00 (д, 1H), 2,94-2,85 (м, 4H), 2,53 (с, 3H).

Биологическое исследование

10 Далее настоящее изобретение будет дополнительно описано и пояснено со ссылкой на примеры испытаний. Однако представленные примеры не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

Пример испытаний 1

Анализ пролиферации клеток

15 Следующий метод позволяет оценить ингибирующее действие соединений по настоящему изобретению на пролиферацию клеток DLD1, DLD1^{BRCA2^{-/-}} и MDA-MB-436 через посредство IC_{50} с помощью измерения содержания внутриклеточного АТФ (англ. ATP, adenosine triphosphate – аденозинтрифосфат). Методика проведения эксперимента может быть кратко описана следующим образом.

I. Материалы и приборы для проведения эксперимента

- 20 1. DLD1, клетки рака толстой кишки человека (Cobioer, Nanjing, CBP60037)
2. DLD1^{BRCA2^{-/-}}, клетки рака толстой кишки человека с нокаутом гена BRCA2 (Creative biogene, CSC-RT0015)
3. MDA-MB-436, клетки рака молочной железы человека (ATCC, HTB-130)
- 25 4. Фетальная бычья сыворотка (англ. FBS) (GIBCO, 10091-148)
5. Реагент CellTite-Glo (Promega, G7573)
6. 96-луночный планшет для культивирования клеток (Corning, 3903)
7. Панкреатин (Invitrogen, 25200-072)
8. Микропланшетный ридер (BMG, PHERAsta)
- 30 9. Устройство для подсчета клеток (Countstar, Shanghai, IC1000)

II. Экспериментальные методики

Клетки DLD1 культивировали в среде RPMI-1640, содержащей 10% FBS, и пассировали 2–3 раза в неделю при соотношении пассажей 1:6 или 1:8. Во время пассажа клетки расщепляли панкреатином, переносили в центрифужную пробирку и центрифугировали в течение 3 мин при скорости 1200 об./мин. Супернатант (надосадочную жидкость) отбрасывали и добавляли свежую среду для ресуспендирования клеток. В 96-луночный планшет для культивирования клеток добавляли по 180 мкл суспензии клеток при плотности $2,78 \times 10^3$ клеток/мл. В периферические лунки 96-луночного планшета добавляли только по 180 мкл полной среды.

Клетки DLD1^{BRCA2-/-} культивировали в среде RPMI-1640, содержащей 10% FBS, и пассировали 2–3 раза в неделю при соотношении пассажей 1:6 или 1:8. Во время пассажа клетки расщепляли панкреатином, переносили в центрифужную пробирку и центрифугировали в течение 3 мин при скорости 1200 об./мин. Супернатант отбрасывали и добавляли свежую среду для ресуспендирования клеток. В 96-луночный планшет для культивирования клеток добавляли по 180 мкл суспензии клеток при плотности $8,34 \times 10^3$ клеток/мл. В периферические лунки 96-луночного планшета добавляли только по 180 мкл полной среды.

Клетки MDA-MB-436 культивировали в среде Leibovitz's L-15, содержащей 10% FBS, 10 мкг/мл инсулина и 16 мкг/мл глутатиона, и пассировали 2–3 раза в неделю при соотношении пассажей 1:3 или 1:5. Во время пассажа клетки расщепляли панкреатином, переносили в центрифужную пробирку и центрифугировали в течение 3 мин при скорости 1200 об./мин. Супернатант отбрасывали и добавляли свежую среду для ресуспендирования клеток. В 96-луночный планшет для культивирования клеток добавляли по 180 мкл суспензии клеток при плотности $8,34 \times 10^3$ клеток/мл. В периферические лунки 96-луночного планшета добавляли только по 180 мкл полной среды.

Культуральный планшет инкубировали в инкубаторе в течение 24 ч (37°C, 5% CO₂).

Испытуемые образцы разводили ДМСО до концентрации 2 мМ и серийно разводили в 3 раза до 10-й концентрации. Устанавливали холостую и контрольную лунки. 5 мкл серийно разведенных растворов испытуемых соединений добавляли в 95 мкл свежей среды. Планшет инкубировали в инкубаторе (37°C, 5% CO₂) в течение 6 дней. В каждую лунку 96-луночного планшета для культивирования клеток

добавляли по 90 мкл реагента CellTiter-Glo. Планшет оставляли на 5–10 мин в темноте при комнатной температуре. Сигналы хемилюминесценции считывали при помощи системы PHERAstar, данные обрабатывали с помощью программного обеспечения GraphPad. Значения сигналов приведены в Таблице 1.

5

Таблица 1

Ингибирующее действие соединений по настоящему изобретению на пролиферацию клеток DLD1, DLD1^{BRCA2-/-} и MDA-MB-436

Пример No.	DLD1 IC ₅₀ (нМ)	DLD1 ^{BRCA2-/-} IC ₅₀ (нМ)	MDA-MB-436 IC ₅₀ (нМ)
1	>1000	7,9	5,8
2	>250	2,5	1,0
3	>250	5,8	1,1
6	>1000	-	41,8
7	>1000	-	18,7
8	>1000	7,84	1,2

Заключение: соединения по настоящему изобретению обладают достаточно хорошим ингибирующим действием на пролиферацию клеток DLD1^{BRCA2-/-} и MDA-MB-436.

10

Пример испытаний 2

Анализ активности связывания соединений по настоящему изобретению в отношении PARP1 и PARP2

Активность связывания *in vitro* в отношении PARP1 и PARP2 изучали следующим образом.

15

I. Материалы и приборы

1. Рекомбинантный белок PARP1 (Sino Biological, Cat. # 11040-H08B);
2. Рекомбинантный белок PARP2 (BPS, Cat. # 80502);
3. Флуоресцентный зонд (собственного изготовления с использованием соединения с Cat. # 1380359-84-1, Shanghai Hengrui);
4. 384-луночный планшет (Corning, 3575);
5. Микропланшетный ридер PHERAstar FS (BMG Labtech).

20

II. Экспериментальные методики

В каждую лунку 384-луночного планшета добавляли по 8 мкл связывающего буфера. Флуоресцентный зонд растворяли в диметилсульфоксиде, смесь разбавляли до соответствующей концентрации, затем раствор флуоресцентного зонда в диметилсульфоксиде разводили в 20 раз связывающим буфером (50 мМ Tris-HCl, pH 8,0, 50 мМ NaCl, 1 мМ MgCl₂, 0,1 мМ EDTA (англ. Ethylene Diamine Tetraacetic Acid – этилендиаминтетрауксусная кислота) и 0,01% IGEPAL) по 2 мкл/лунку. Испытуемые соединения растворяли в диметилсульфоксиде и разводили до градиентных концентраций, как требовалось для эксперимента, а растворы соединений в диметилсульфоксиде с разными концентрациями разводили в 20 раз связывающим буфером из расчета 2 мкл/лунку. Белок PARP1 или PARP2 разводили до соответствующей концентрации связывающим буфером и добавляли в черный 384-луночный планшет из расчета 8 мкл/лунку. После перемешивания смеси до однородного состояния планшет инкубировали при температуре 25°C в течение 40 мин. Значения сигналов считывали с помощью программы FP на микропланшетном ридере PHERAstar FS. Данные обрабатывали с использованием программного обеспечения GraphPad.

Ингибирующую активность соединений по настоящему изобретению в отношении связывания с PARP1 и PARP2 определяли с помощью описанного выше анализа. Полученные значения IC₅₀ представлены в Таблице 2.

Таблица 2

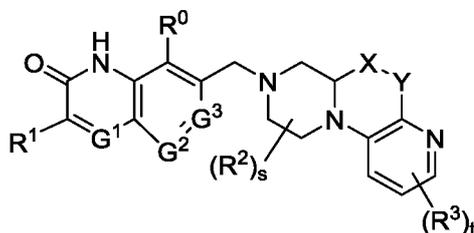
Ингибирующая активность соединений по настоящему изобретению в отношении связывания с PARP1 и PARP2

Пример No.	PARP1 IC ₅₀ (нМ)	PARP2 IC ₅₀ (нМ)
2	11	1779
8	19	>10000

Заключение: соединения по настоящему изобретению проявляют селективное ингибирующее действие в отношении PARP1.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (IM) или его фармацевтически приемлемая соль:



(IM)

где:

X и Y являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из (CR^{4a}R^{4b})_m, NR⁵(CR^{4c}R^{4d})_r, C(O)NR⁵, NR⁵C(O), C(O) и O(CR^{4e}R^{4f})_n;

R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d}, R^{4e} и R^{4f} являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R⁵ выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила арила и гетероарила;

G¹, G² и G³ являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо представляет собой CR⁶ или атом азота;

R⁰, R¹ и R⁶ являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, гидроксиалкила, циано, -NR^{7a}R^{7b}, гидрокси, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR^{7a}R^{7b}, -S(O)_pR⁸, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, -NR^{9a}R^{9b}, гидрокси, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

каждый из R² является одинаковым или различным и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, оксо, циано, -NR^{7a}R^{7b}, гидрокси и гидроксиалкила;

каждый из R³ является одинаковым или различным и независимо выбран из

группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, гидроксиалкила, циано, $-NR^{7a}R^{7b}$, гидрокси, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^{7a}R^{7b}$, $-S(O)_pR^8$, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, $-NR^{9a}R^{9b}$, гидрокси, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^{7a} , R^{7b} , R^{9a} и R^{9b} являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, гидроксиалкила, циклоалкила и гетероциклила, где каждый из алкила, циклоалкила и гетероциклила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила и галогеналкокси;

или R^{7a} и R^{7b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил; R^{9a} и R^{9b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил; при этом образованный гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, amino, нитро, гидрокси, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^8 выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, гидроксиалкила, циклоалкила и гетероциклила, где каждый из алкила, циклоалкила и гетероциклила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила и галогеналкокси;

p равно 0, 1 или 2;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

r равно 0, 1, 2, 3 или 4;

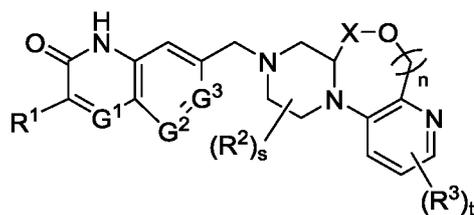
s равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

t равно 0, 1, 2 или 3.

2. Соединение общей формулы (IM) или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где X представляет собой $(CR^{4a}R^{4b})_m$ или C(O), где R^{4a} , R^{4b} и m являются такими, как определены в п. 1.

3. Соединение общей формулы (IM) или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, где Y представляет собой $O(CR^{4e}R^{4f})_n$ или $NR^5(CR^{4c}R^{4d})_r$, где R^{4c} , R^{4d} , R^{4e} , R^{4f} , R^5 , n и r являются такими, как определены в п. 1.

4. Соединение общей формулы (IM) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-3, представляющее собой соединение общей формулы (II-1) или его фармацевтически приемлемую соль:



(II-1)

где:

X представляет собой $(CR^{4a}R^{4b})_m$;

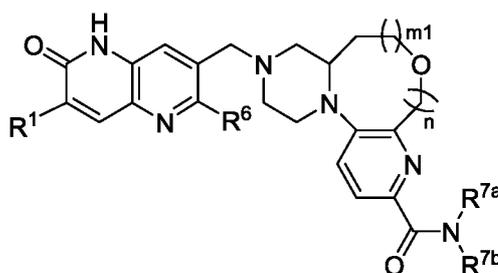
G^1 - G^3 , R^1 - R^3 , R^{4a} , R^{4b} , s, t, m и n являются такими, как определены в п. 1.

5. Соединение общей формулы (IM) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-4, где s равно 0.

6. Соединение общей формулы (IM) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-5, где G^1 представляет собой CH, G^2 представляет собой атом азота, а G^3 представляет собой CR^6 ; или G^1 и G^2 оба представляют собой CH, а G^3 является атомом азота; или G^1 представляет собой атом азота, G^2 представляет собой CH, а G^3 представляет собой CR^6 ; где R^6 является таким, как определен по п. 1.

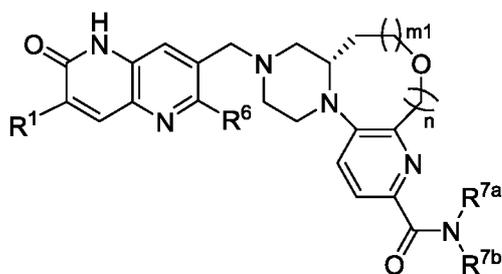
7. Соединение общей формулы (IM) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-6, где R^3 выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} гидроксипалкила, циано, $-NR^{7a}R^{7b}$, гидрокси, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$ и $-C(O)NR^{7a}R^{7b}$; предпочтительно, R^3 представляет собой $-C(O)NR^{7a}R^{7b}$; где R^{7a} , R^{7b} и R^8 являются такими, как определены в п. 1.

8. Соединение общей формулы (IM) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-7, представляющее собой соединение общей формулы (III-1) или общей формулы (III-1-A) или его фармацевтически приемлемую соль:



(III-1)

или



(III-1-A)

где:

m_1 равно 0 или 1;

R^1 , R^6 , R^{7a} , R^{7b} и n являются такими, как определены в п. 1.

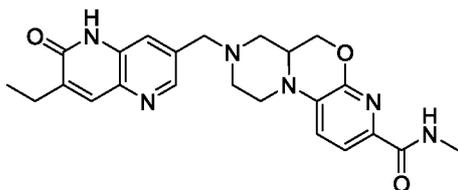
9. Соединение общей формулы (IM) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-8, где R^1 выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси и C_{1-6} гидроксилалкила.

10. Соединение общей формулы (IM) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-9, где R^6 выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси и C_{1-6} гидроксилалкила.

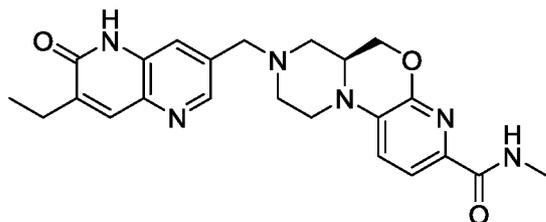
11. Соединение общей формулы (IM) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-10, где R^{7a} и R^{7b} являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} гидроксилалкила, 3–8-членного циклоалкила и 3–8-членного гетероциклила.

12. Соединение общей формулы (IM) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-11, где n равно 0 или 1.

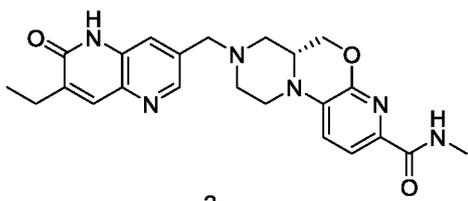
13. Соединение общей формулы (IM) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-12, выбранное из группы, состоящей из любого из следующих соединений:



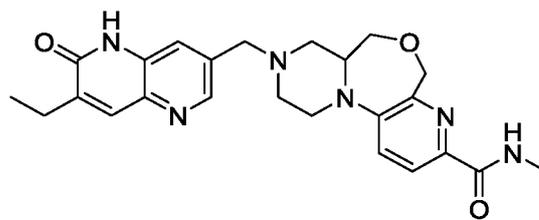
1



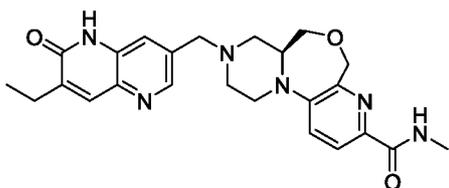
,



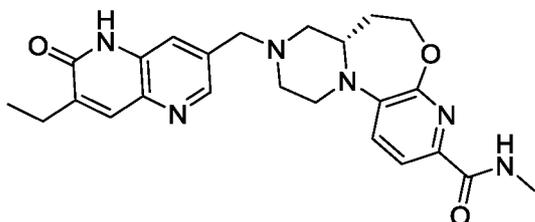
2



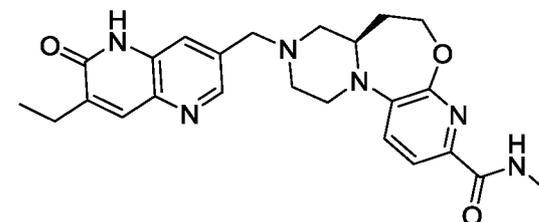
3



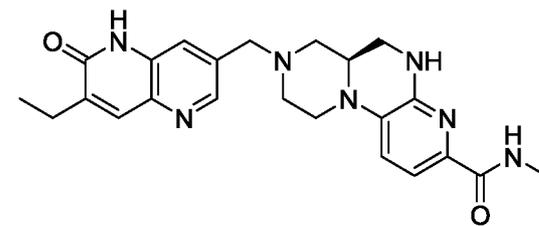
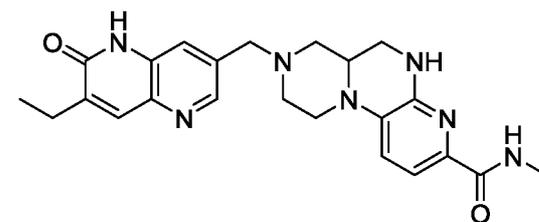
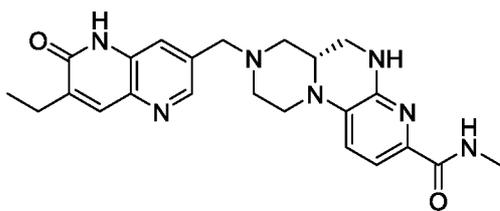
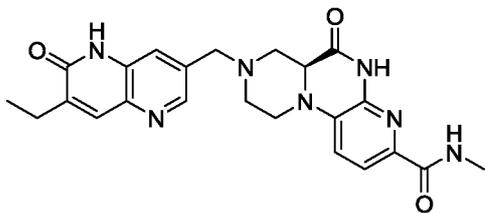
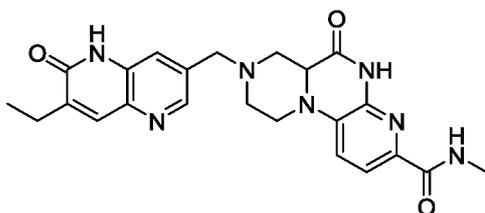
4

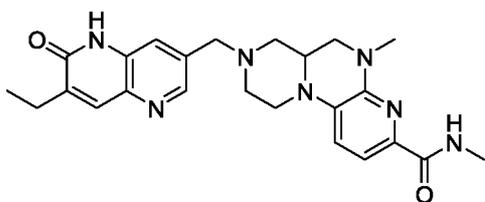


5

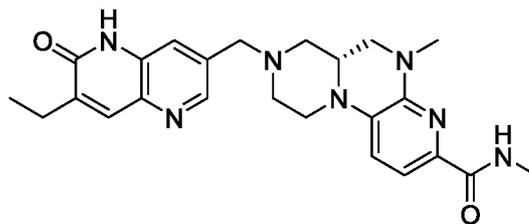


6

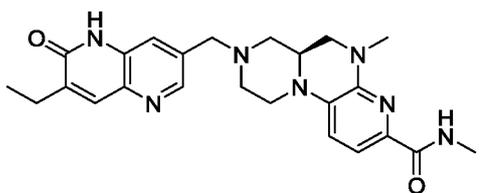




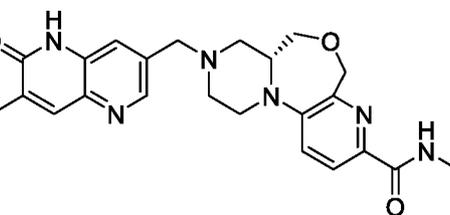
7



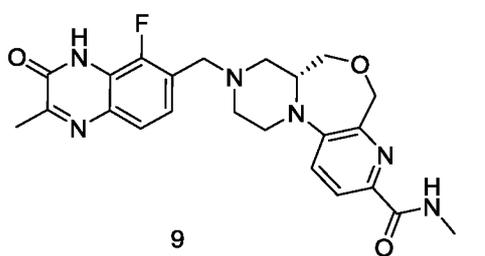
8



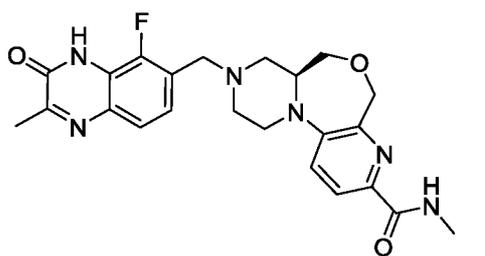
9



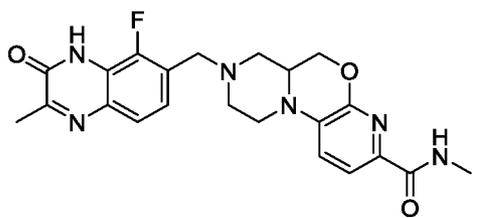
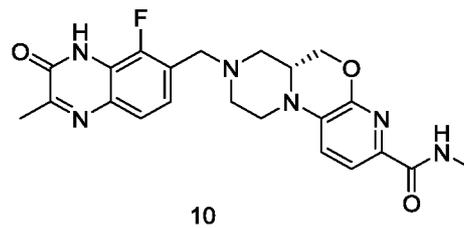
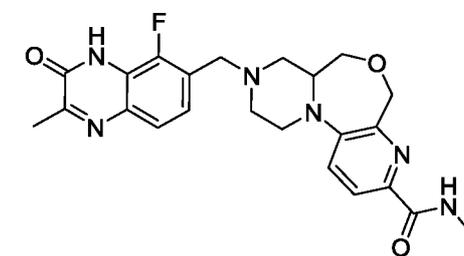
10



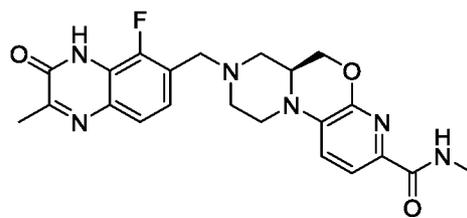
и



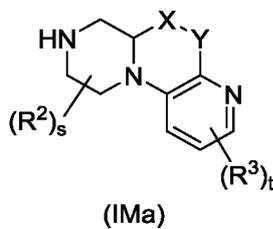
и



и



14. Соединение общей формулы (IМа) или его соль:



где:

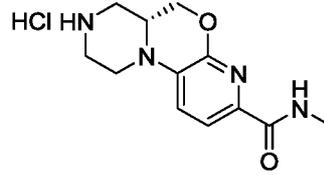
t равно 1, 2 или 3;

X, Y, R², R³ и s являются такими, как определены в п. 1.

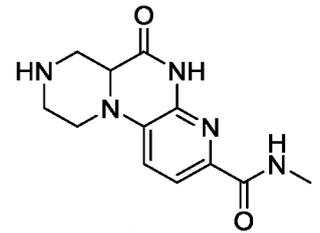
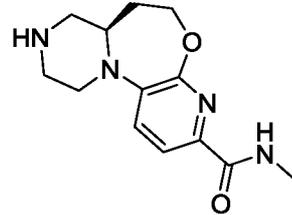
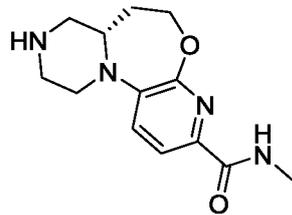
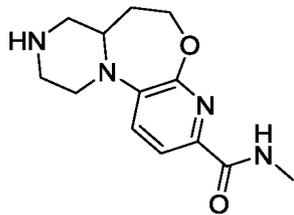
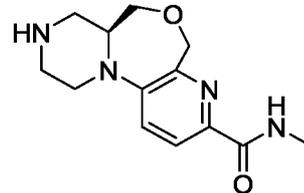
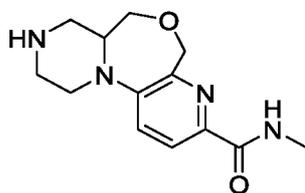
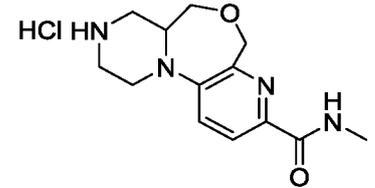
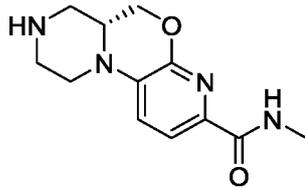
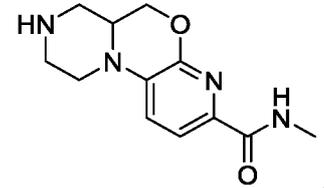
15. Соединение общей формулы (IМа) или его соль по п. 14, выбранное из группы, состоящей из:



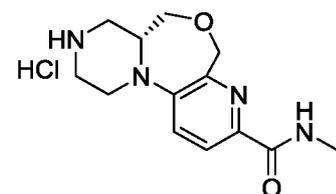
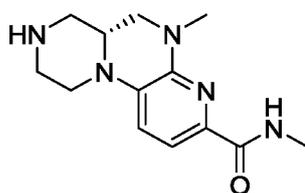
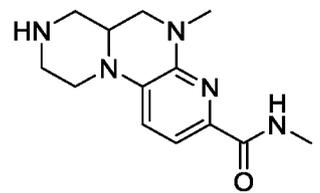
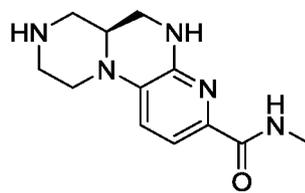
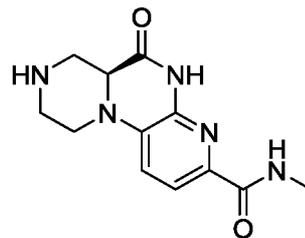
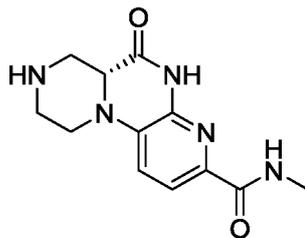
1h



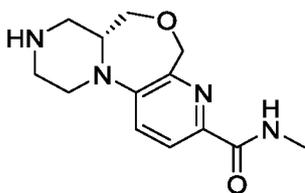
2f



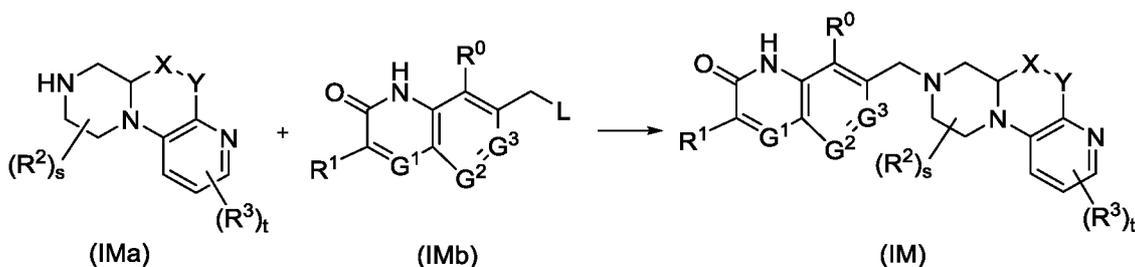
5e



8f



16. Способ получения соединения общей формулы (IM) или его фармацевтически приемлемой соли по п. 1, где указанный способ включает:



проведение реакции нуклеофильного замещения соединения общей формулы (IMa) или его соли (предпочтительно, гидрохлорида) с соединением общей формулы (IMb) с получением соединения общей формулы (IM) или его фармацевтически приемлемой соли;

где:

L представляет собой галоген, предпочтительно, атом хлора;

X, Y, G¹-G³, R⁰-R³, s и t являются такими, как определены в п. 1.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение общей формулы (IM) или его фармацевтически приемлемую соль по любому из п.п. 1-13 и один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или вспомогательных веществ.

18. Применение соединения общей формулы (IM) или его фармацевтически приемлемой соли по любому из п.п. 1-13 или фармацевтической композиции по п. 17 для получения ингибитора поли(АДФ-рибоза)полимеразы 1 (PARP1).

19. Применение соединения общей формулы (IM) или его фармацевтически приемлемой соли по любому из п.п. 1-13 или фармацевтической композиции по п. 17 для получения лекарственного средства для лечения и/или предупреждения рака.

20. Применение по п. 19, где рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака желудка, рака толстой и прямой кишки, рака легкого, рака почки, рака печени, рака шейки матки, рака эндометрия, миеломы, лейкоза, лимфомы, нейромы слухового нерва, базальноклеточной карциномы, холангиокарциномы, рака мочевого пузыря, рака головного мозга, рака бронхов, саркомы, хордомы, хориокарциномы, краниофарингиомы, цистаденокарциномы, эмбриональной карциномы,

гемангиоэндотелиомы, эпендимомы, эпителиального рака, эзофагеального рака, эссенциального тромбоцитоза, саркомы Юинга, рака яичка, глиомы, болезни тяжелых цепей, гемангиобластомы, медуллярной карциномы, медуллобластомы, меланомы, менингиомы, мезотелиомы, нейробластомы, срединной карциномы, имеющей NUT-перегруппировку, нейроглиомы, рака костей, рака носоглотки, рака полости рта, рака щитовидной железы, пинеаломы, истинной полицитемии, ретинобластомы, карциномы сальных желез, семиномы, рака кожи, плоскоклеточной карциномы, синовиомы, карциномы потовых желез, макроглобулинемии Вальденстрема и опухоли Вильмса; предпочтительно, рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака желудка, рака толстой и прямой кишки и рака легкого.