

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202491286 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.07.08(22) Дата подачи заявки  
2022.11.18

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)  
A61K 31/437 (2006.01)  
A61K 31/4375 (2006.01)  
A61K 31/517 (2006.01)  
A61P 1/04 (2006.01)  
A61P 9/00 (2006.01)  
A61P 1/16 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)

## (54) ИНГИБИТОР 15-PGDH И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202111372073.X; 202210837015.8;  
202211408212.4

(32) 2021.11.18; 2022.07.15; 2022.11.10

(33) CN

(86) PCT/CN2022/132863

(87) WO 2023/088425 2023.05.25

(71) Заявитель:

УХАНЬ ХЬЮМАНВЕЛЛ  
ИННОВЕЙТИВ ДРАГ РИСЕРЧ  
ЭНД ДЕВЕЛОПМЕНТ СЕНТЕР  
ЛИМИТЕД КОМПАНИ (CN)

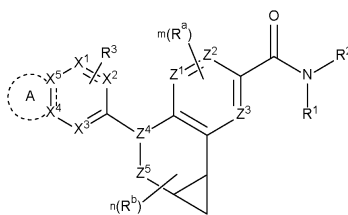
(72) Изобретатель:

Чжан Хуэцзюнь, Ли Сюэцян, Ван  
Хунцян, Е Дабин, Ван Мэн, Ань Дань,  
Гао Чжэньсин, Чжао Синь, Ли Ли'э,  
Ян Цзюнь (CN)

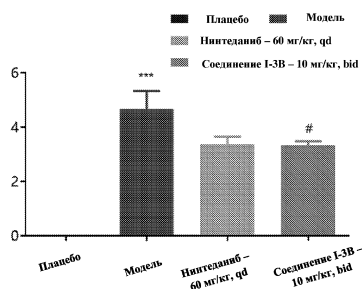
(74) Представитель:

Кузнецова С.А. (RU)

(57) Предусмотрен ингибитор 15-PGDH и его применение. Ингибитор 15-PGDH представляет собой гетероциклическое соединение, представленное формулой (I), его сольват, его фармацевтически приемлемую соль, сольват его фармацевтически приемлемой соли или пролекарство на его основе. Соединение обладает хорошим ингибирующим эффектом в отношении 15-PGDH.



(I)



A1

202491286

202491286

A1

P102161947EB

## ИНГИБИТОР 15-PGDH И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

[0001] Настоящая заявка испрашивает право приоритета заявки на патент Китая № 202111372073X, поданной 18 ноября 2021 г., заявки на патент Китая №2022108370158, поданной 15 июля 2022 г., и заявки на патент Китая № 2022114082124, поданной 10 ноября 2022 г. Содержание вышеуказанных заявок на патент Китая включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к области медицины, в частности, настоящее изобретение относится к ингибитору 15-PGDH и его применению.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Ген 15-гидроксипростагландиндегидрогеназы (15-PGDH) охватывает примерно 31 т. о. на участках от 4q34 до q35 хромосомы 4 и содержит 7 экзонов с молекулярной массой 29 кДа. 15-PGDH состоит из 266 аминокислот и принадлежит к семейству короткоцепочечных дегидрогеназ (SDR), которое представляет собой димер, состоящий из двух идентичных субъединиц, но некоторые люди полагают, что 15-PGDH обладает ферментативной активностью только тогда, когда 15-PGDH существует в виде мономера. 15-PGDH является ключевым ферментом при деградации и инактивации простагландинов (PG) и родственных биоактивных веществ эйкозанов, который широко распространен в нормальных тканях, таких как легкие, почки, желудочно-кишечный тракт, щитовидная железа, предстательная железа и плацента у людей и млекопитающих. С одной стороны, 15-PGDH может катализировать окисление активного 15-гидроксипростагландина в 15-кето-простагландин со значительно сниженной активностью, а с другой стороны, 15-PGDH может расщеплять ряд других непростагландиновых полициклических ароматических углеводов в присутствии факторов кофермента  $NAD^+$ , уменьшая количество канцерогенов и проканцерогенов,

образующихся в физиологических или патологических условиях посредством окислительных реакций.

[0004] В настоящее время на рынке не представлены лекарственные средства для лечения многочисленных состояний, включая фиброз, посредством пути ингибирования 15-PGDH. Следовательно, разработка новых соединений, способных ингибировать активность 15-PGDH, имеет положительное значение для лечения заболеваний.

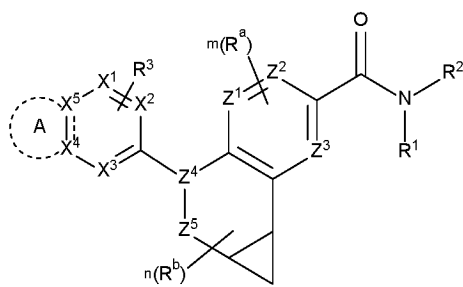
#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] Техническая проблема, которую предстоит решить с помощью настоящего изобретения, заключается в преодолении недостатков предшествующего уровня техники, заключающихся в том, что не существует лекарственных средств для лечения многочисленных состояний, включая фиброз, посредством пути ингибирования 15-PGDH, и, следовательно, предусмотрен ингибитор 15-PGDH и способ его применения. Соединения по настоящему изобретению обладают хорошим ингибирующим эффектом в отношении 15-PGDH.

[0006] Настоящее изобретение решает вышеуказанную техническую проблему с помощью следующих технических решений.

[0007] Цель настоящего изобретения заключается в предоставлении нового соединения для применения в качестве ингибитора 15-PGDH.

[0008] В первом аспекте настоящего изобретения предусмотрено гетероциклическое соединение формулы I, его сольват, фармацевтически приемлемая соль, сольват фармацевтически приемлемой соли или пролекарство на его основе,



I

[0009] где

[0010] каждый из  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $Z^4$  и  $Z^5$  независимо представляет собой атом кольца;

[0011] каждый из  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $Z^4$  и  $Z^5$  независимо представляет собой N, NH, O, S,  $\text{CH}_2$ , CH или C;

[0012] каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляет собой водород,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил или  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкил,

[0013] или  $R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-11-членное гетероциклоалкильное кольцо; где 3-11-членное гетероциклоалкильное кольцо дополнительно замещено 0, 1 или более чем одной (например, 2 или 3) группами  $R^{1-1}$ ; если присутствует более чем один заместитель, заместители являются одинаковыми или разными;

[0014] каждая  $R^{1-1}$  независимо представляет собой галоген, гидроксил, амино, нитро, циано, карбонил, оксо (=O), карбоксил,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкинил, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил, гидрокси- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкилкарбонил,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкокси, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкокси,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкоксикарбонил,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкилкарбонилокси,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкокси- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкоксикарбонил- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкил,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкилкарбонил,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкокси, аминокарбонил, необязательно содержащий 1 или 2  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкильные группы,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкилсульфонил, аминсульфонил, необязательно содержащий 1 или 2  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкильные группы,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкилсульфонамино или амино, необязательно содержащий 1 или 2  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкильные группы; каждый из  $R^a$  и  $R^b$  независимо представляет собой галоген, гидроксил, амино, нитро, циано, карбонил, оксо (=O),

карбоксил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>дейтероалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, гидрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилкарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси или галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси;

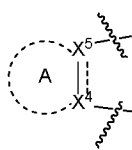
[0015] каждый из m и n независимо равняется 0, 1, 2 или 3;

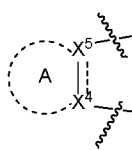
[0016] каждый из X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> и X<sup>5</sup> независимо представляет собой атом кольца;

[0017] каждый из X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> и X<sup>5</sup> независимо представляет собой N, O, S, CH<sub>2</sub>, CH или C;

[0018] связь между X<sup>4</sup> и X<sup>5</sup> представляет собой одинарную или двойную связь;

[0019] R<sup>3</sup> представляет собой водород, галоген, гидроксил, амино, нитро, циано, карбонил, оксо (=O), карбоксил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>дейтероалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, гидрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилкарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксикарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксикарбонил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкилкарбонил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкокси, аминокарбонил, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфонил, аминсульфонил, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфониламино или амино, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы;



[0020] во фрагменте группы , образованном соединением X<sup>4</sup> и X<sup>5</sup>, А отсутствует или А вместе с атомами кольца X<sup>4</sup> и X<sup>5</sup> образует 3-11-членное гетероциклоалкильное кольцо, 5-членное гетероароматическое кольцо или 6-членное гетероароматическое кольцо; гетероатом независимо выбран из одного или более чем одного из N, O и S;

[0021] если А отсутствует, каждый из X<sup>4</sup> и X<sup>5</sup> независимо замещен R<sup>4</sup> или R<sup>5</sup>;

[0022] если А присутствует, А дополнительно замещен R<sup>3-1</sup>; замещение R<sup>3-1</sup> представляет собой одно или более чем одно замещение, и если присутствует более чем

один заместитель, заместители являются одинаковыми или разными;

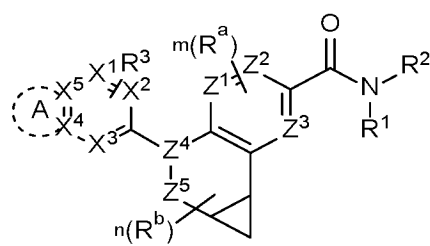
**[0023]** каждый из  $R^4$  и  $R^{3-1}$  независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил, амино, нитро, циано, карбонил, оксо (=O), карбоксил,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ дейтероалкил,  $C_2$ - $C_6$ алкинил, галоген- $C_1$ - $C_6$ алкил, гидрокси- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галоген- $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкоксикарбонил,  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонилокси,  $C_1$ - $C_6$ алкокси- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкоксикарбонил- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкилкарбонил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкокси, аминокарбонил, необязательно содержащий 1 или 2  $C_1$ - $C_6$ алкильные группы,  $C_1$ - $C_6$ алкилсульфонил, аминосульфониламино, необязательно содержащий 1 или 2  $C_1$ - $C_6$ алкильные группы,  $C_1$ - $C_6$ алкилсульфониламино или амино, необязательно содержащий 1 или 2  $C_1$ - $C_6$ алкильные группы;

**[0024]**  $R^5$  представляет собой водород, галоген, гидроксил, амино, нитро, циано, карбонил, оксо (=O), карбоксил,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ дейтероалкил,  $C_2$ - $C_6$ алкинил, галоген- $C_1$ - $C_6$ алкил, гидрокси- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галоген- $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкоксикарбонил,  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонилокси,  $C_1$ - $C_6$ алкокси- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкоксикарбонил- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкилкарбонил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкокси, аминокарбонил, необязательно замещенный 1 или 2 группами  $R^{5-1}$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкилсульфонил, аминосульфониламино, необязательно содержащий 1 или 2  $C_1$ - $C_6$ алкильные группы,  $C_1$ - $C_6$ алкилсульфониламино или амино, необязательно содержащий 1 или 2  $C_1$ - $C_6$ алкильные группы;

**[0025]** каждая  $R^{5-1}$  независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил, амино, нитро, циано, карбонил, оксо (=O), карбоксил,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ дейтероалкил,  $C_2$ - $C_6$ алкинил, галоген- $C_1$ - $C_6$ алкил, гидрокси- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галоген- $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкоксикарбонил,  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонилокси,  $C_1$ - $C_6$ алкокси- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкоксикарбонил- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкилкарбонил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкилсульфонил, аминосульфониламино, необязательно содержащий 1 или 2  $C_1$ - $C_6$ алкильные группы,  $C_1$ - $C_6$ алкилсульфониламино или амино, необязательно содержащий 1 или 2  $C_1$ - $C_6$ алкильные группы.

**[0026]** Во втором аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы

I', его сольват, фармацевтически приемлемая соль, сольват фармацевтически приемлемой соли или пролекарство на его основе,



[0027] в формуле I' каждый из Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup> и Z<sup>5</sup> независимо представляет собой атом кольца;

[0028] каждый из Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup> и Z<sup>5</sup> независимо представляет собой N или C;

[0029] каждый из R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил;

[0030] или R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-11-членное гетероциклоалкильное кольцо; где C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил или 3-11-членное гетероциклоалкильное кольцо дополнительно замещены R<sup>1-1</sup>;

[0031] каждая R<sup>1-1</sup> независимо представляет собой галоген, гидроксил, амино, нитро, циано, карбонил, оксо (=O), карбоксил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, гидрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилкарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксикарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксикарбонил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкилкарбонил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкокси, аминокарбонил, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфонил, аминосульфониламино, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфониламино или амино, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы;

[0032] каждый из R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> независимо представляет собой галоген, гидроксил, амино, нитро, циано, карбонил, оксо (=O), карбоксил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>дейтероалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, гидрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилкарбонил, C<sub>1</sub>-

С<sub>6</sub>алкокси или галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси;


[0033] каждый из m и n независимо равняется 0, 1, 2 или 3;

[0034] каждый из X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> и X<sup>5</sup> независимо представляет собой атом кольца;

[0035] каждый из X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> и X<sup>5</sup> независимо представляет собой N или S;

[0036] каждый R<sup>3</sup> независимо представляет собой галоген, гидроксил, амина, нитро, циано, карбонил, оксо (=O), карбоксил, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкил, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>дейтероалкил, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкинил, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкил, гидрокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкил, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилкарбонил, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси или галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси;



[0037] во фрагменте группы , образованном соединением X<sup>4</sup> и X<sup>5</sup>, А отсутствует или А вместе с атомами кольца X<sup>4</sup> и X<sup>5</sup> образует 3-11-членное гетероциклоалкильное кольцо, 5-членное гетероароматическое кольцо или 6-членное гетероароматическое кольцо; гетероатом выбран из одного или более чем одного из N, O и S;

[0038] если А отсутствует, каждый из X<sup>4</sup> и X<sup>5</sup> независимо замещен R<sup>4</sup> или R<sup>5</sup>;

[0039] если А присутствует, А дополнительно замещен R<sup>3-1</sup>; замещение R<sup>3-1</sup> представляет собой одно или более чем одно замещение, и если присутствует более чем один заместитель, заместители являются одинаковыми или разными;

[0040] каждый из R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>3-1</sup> независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил, амина, нитро, циано, карбонил, оксо (=O), карбоксил, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкил, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>дейтероалкил, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкинил, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкил, гидрокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкил, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилкарбонил, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкоксикарбонил, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкил, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкоксикарбонил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкил, С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкил, С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкилкарбонил, С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкокси, аминокарбонил, необязательно содержащий 1 или 2 С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкильные группы, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилсульфонил, аминосульфониламино, необязательно содержащий 1 или 2 С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкильные группы, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилсульфониламино

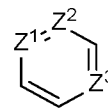


или amino, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы.

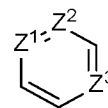
[0041] В настоящем раскрытии определения некоторых заместителей в гетероциклическом соединении формулы I могут быть такими, как описано далее, а определения неупомянутых заместителей описаны в любом из приведенных выше вариантов осуществления.

[0042] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения гетероатом в 3-11-членном гетероциклоалкильном кольце, 5-членном гетероароматическом кольце и 6-членное гетероароматическое кольцо представляет собой одно или более чем одно из N, O или S, и число гетероатомов составляет 1, 2, 3 или 4.

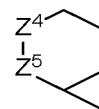
[0043] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения представляет собой фенил или "6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из одного или более чем одного из N, O и S".



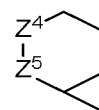
[0044] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения представляет собой фенил или "6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из одного или более чем одного из N, O и S", например, пиридиновое кольцо.



[0045] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения представляет собой "6-членное гетероалкильное кольцо, замещенное циклопропаном, содержащее 1 гетероатом, выбранный из N и O".

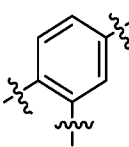
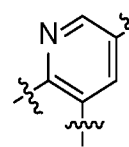
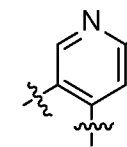
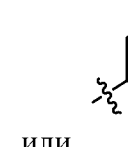


[0046] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения представляет собой "6-членное гетероалкильное кольцо, замещенное циклопропаном, содержащее 1 гетероатом, выбранный из N и O" или "6-членное гетероалкильное кольцо,

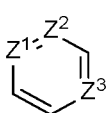
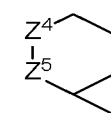
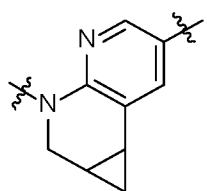
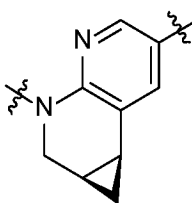
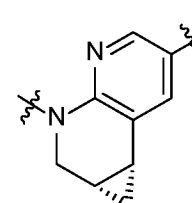
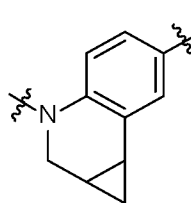
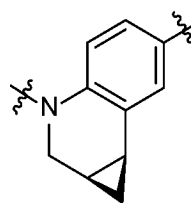
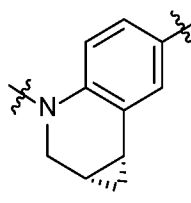


замещенное циклопропаном, содержащее 1 гетероатом, выбранный из N", например, пиридиновое кольцо.

[0047] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения 

представляет собой , ,  или .

[0048] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения кольца

 и  соединены с образованием  (например,  или  ) или  (например,  или  ).

[0049] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения гетероциклическое соединение формулы I имеет структуру формулы I-1 или формулы I-2:



гетероциклоалкильное кольцо, дополнительно замещенное одной или более чем одной R<sup>1-1</sup>.

[0054] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-8-членное гетероциклоалкильное кольцо.

[0055] Предпочтительно 3-8-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой моноциклическое 3-8-членное гетероциклоалкильное кольцо, конденсированное бициклическое 3-8-членное гетероциклоалкильное кольцо или 3-8-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее мостиковое или спиробициклическое кольцо.

[0056] Предпочтительно 3-8-членное гетероциклоалкильное кольцо дополнительно содержит 1-3 гетероатома, выбранные из одного или более чем одного из N, O и S.



[0057] Предпочтительно 3-8-членное гетероциклоалкильное кольцо дополнительно замещено галогеном или галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом или 3-8-членное гетероциклоалкильное кольцо дополнительно замещено галогеном и/или галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

[0058] Дополнительно предпочтительно 3-8-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой моноциклическое 3-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, мостиковое бициклическое 6-8-членное гетероциклоалкильное кольцо или спиробициклическое 8-членное гетероциклоалкильное кольцо, и гетероциклоалкильное кольцо содержит 1 или 2 гетероатома, представляющие собой N и/или O, например, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, циклопропил, конденсированный с пирролидином, оксазаспиро[2.5]октил, азаспиро[2.5]октил или октагидроциклопента[с]пирролидинил.

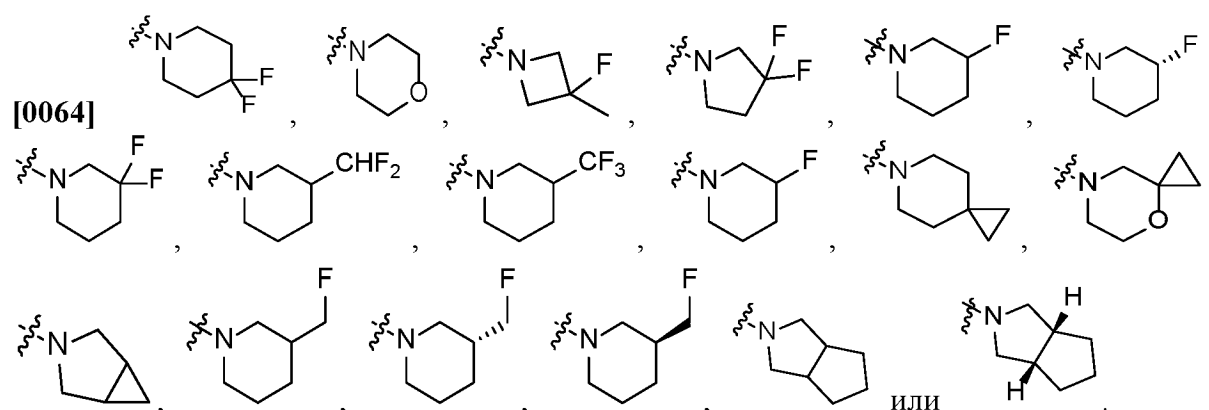
[0059] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения 3-8-членное гетероциклоалкильное кольцо дополнительно замещено C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом. Предпочтительно количество замещений составляет 0, 1, 2 или 3.

[0060] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения в  $R^{1-1}$  каждый из галогена и галогена в галоген- $C_1-C_6$ алкиле независимо представляет собой F, Cl или Br, например F.

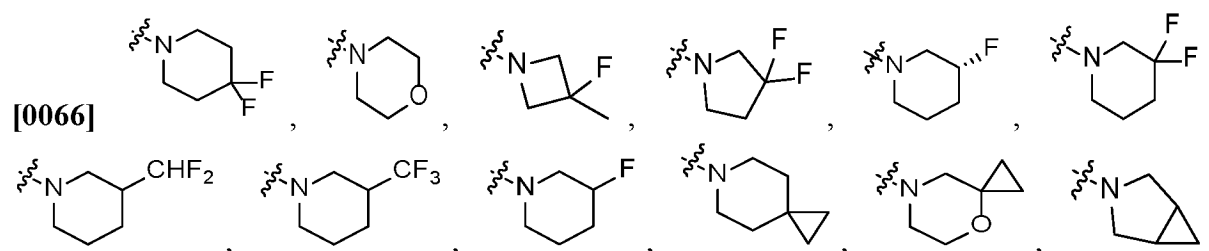
[0061] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения в  $R^{1-1}$  каждый из  $C_1-C_6$ алкила и  $C_1-C_6$ алкила в галоген- $C_1-C_6$ алкиле независимо представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил, например метил.

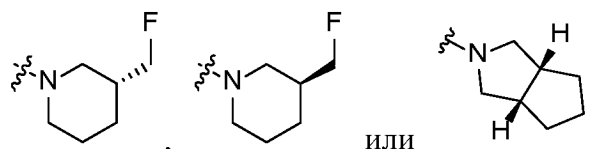
[0062] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения в  $R^{1-1}$  галоген- $C_1-C_6$ алкил представляет собой трифторметил, дифторметил или монофторметил (например,  F или .

[0063] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения  $R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют следующие группы:



[0065] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения  $R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют следующие группы:





[0067] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения в  $R^4$  и  $R^5$  каждый галоген независимо представляет собой F, Cl или Br, например F.

[0068] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения в  $R^4$  и  $R^5$  каждый  $C_1$ - $C_6$ алкил в аминокарбониле, необязательно содержащем 1 или 2  $C_1$ - $C_6$ алкильные группы, независимо представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил, например метил.

[0069] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения в  $R^4$  и  $R^5$  каждый аминокарбонил, необязательно содержащий 1 или 2  $C_1$ - $C_6$ алкильные группы,

независимо представляет собой .

[0070] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения А вместе с атомами кольца  $X^4$  и  $X^5$  образует 3-11-членное гетероциклоалкильное кольцо, в котором гетероциклоалкильное кольцо представляет собой моноциклическое циклоалкильное кольцо или спиробициклическое гетероциклоалкильное кольцо.

[0071] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения А вместе с атомами кольца  $X^4$  и  $X^5$  образует 3-11-членное гетероциклоалкильное кольцо, в котором число гетероатомов в гетероциклоалкильном кольце составляет 1, 2, 3 или 4.

[0072] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения А вместе с атомами кольца  $X^4$  и  $X^5$  образует 3-11-членное гетероциклоалкильное кольцо, в котором 3-11-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо.

[0073] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения А вместе с атомами кольца  $X^4$  и  $X^5$  образует 3-11-членное гетероциклоалкильное кольцо, в котором

3-11-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой моноциклическое 3-6-членное гетероциклоалкильное кольцо или спиробициклическое 7-членное гетероциклоалкильное кольцо, и гетероциклоалкильное кольцо содержит 1, 2 или 3 гетероатома, независимо представляющие собой N и/или O, например, пирролидинил или азаспиро[2.4]гептил.

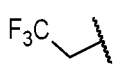
[0074] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения A вместе с атомами кольца X<sup>4</sup> и X<sup>5</sup> образует 5-членное гетероароматическое кольцо или 6-членное гетероароматическое кольцо, в котором число гетероатомов составляет 1, 2, 3 или 4.

[0075] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения A вместе с атомами кольца X<sup>4</sup> и X<sup>5</sup> образует 5-членное гетероароматическое кольцо или 6-членное гетероароматическое кольцо, и гетероароматическое кольцо содержит 1, 2 или 3 гетероатома, представляющие собой N, например, пиридиновое кольцо, пиримидиновое кольцо или триазольное кольцо.

[0076] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, если A присутствует и A дополнительно замещен R<sup>3-1</sup>, число R<sup>3-1</sup> составляет 2.

[0077] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения в R<sup>3-1</sup> галоген в галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкиле представляет собой F, Cl или Br, например F.

[0078] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения в R<sup>3-1</sup> каждый из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила в галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкиле и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>дейтероалкиле независимо представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил, например метил или этил.

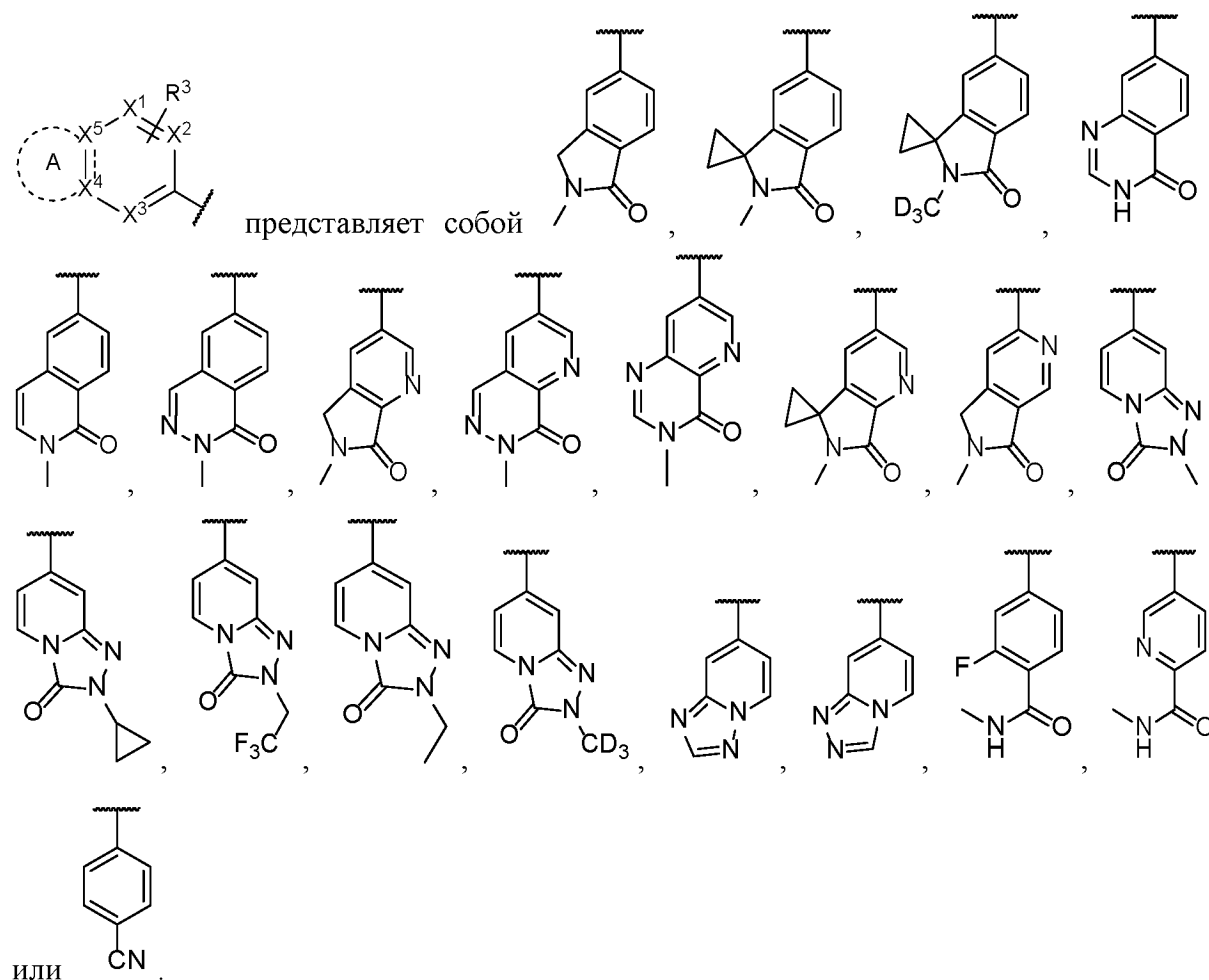
[0079] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения в R<sup>3-1</sup> галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил представляет собой .

[0080] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения в R<sup>3-1</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>дейтероалкил представляет собой -CD<sub>3</sub>.

[0081] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения в  $R^{3-1}$  циклоалкил в  $C_3$ - $C_8$ циклоалкиле представляет собой моноциклический циклоалкил.

[0082] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения в  $R^{3-1}$  циклоалкил в  $C_3$ - $C_8$ циклоалкиле представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

[0083] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения



[0084] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения каждый из  $Z^1$ ,  $Z^2$  и  $Z^3$  независимо представляет собой N, CH или C.

[0085] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения каждый из  $Z^4$  и  $Z^5$  независимо представляет собой N, NH,  $CH_2$  или CH.

[0086] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения  $R^1$  и  $R^2$



вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-11-членное гетероциклоалкильное кольцо; где 3-11-членное гетероциклоалкильное кольцо дополнительно замещено 0, 1 или более чем одной R<sup>1-1</sup>.

[0087] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения R<sup>1-1</sup> представляет собой галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил.

[0088] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо представляют собой галоген, циано или аминокарбонил, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы.

[0089] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения R<sup>3-1</sup> независимо представляет собой оксо (=O), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>дейтероалкил.

[0090] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения в гетероциклическом соединении формулы I:

[0091] каждый из Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> и Z<sup>3</sup> независимо представляет собой N или C;

[0092] каждый из Z<sup>4</sup> и Z<sup>5</sup> независимо представляет собой N, NH, CH<sub>2</sub> или CH;

[0093] R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-11-членное гетероциклоалкильное кольцо; где 3-11-членное гетероциклоалкильное кольцо дополнительно замещено 0, 1 или более чем одной R<sup>1-1</sup>;

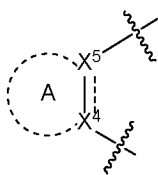
[0094] R<sup>1-1</sup> представляет собой галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил;

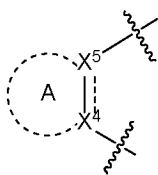
[0095] m и n равняются 0;



[0096] R<sup>3</sup> представляет собой водород;

[0097] R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо представляют собой галоген, циано или аминокарбонил, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы;

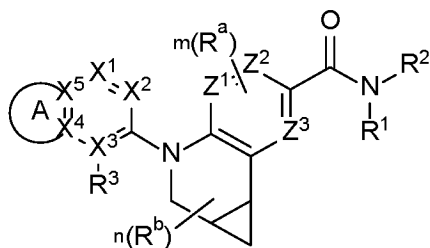
[0098]  $R^{3-1}$  независимо представляет собой оксо (=O),  $C_1$ - $C_6$ алкил, галоген- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил или  $C_1$ - $C_6$ дейтероалкил;



[0099] фрагмент группы , образованный соединением  $X^4$  и  $X^5$ , определен выше.

[0100] Специалисты в данной области техники могут понять, что в соответствии с соглашениями, применяемыми в уровне техники, в структурных формулах по настоящему изобретению  или  применяются для обозначения химической связи, где химическая связь представляет собой точку, в которой фрагмент или заместитель присоединен к структуре остова или структуре основной цепи.

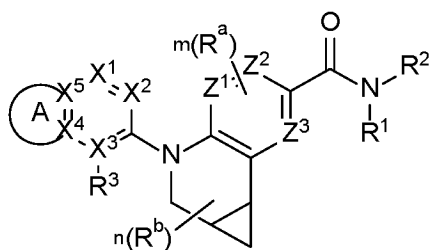
[0101] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения гетероциклическое соединение формулы I выбрано из следующей структуры:



[0102] II-1, где каждый из  $X^4$  и  $X^5$  независимо представляет собой атом кольца; каждый из  $X^4$  и  $X^5$  независимо представляет собой N, CH или C; A вместе с  $X^4$  и  $X^5$  образует 3-8-членное гетероциклоалкильное кольцо, и 3-8-членное гетероциклоалкильное кольцо дополнительно замещено  $R^{3-1}$ ; замещение  $R^{3-1}$  представляет собой одно или более чем одно замещение, и если присутствует более чем один заместитель, заместители являются одинаковыми или разными; каждый  $R^{3-1}$  независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил, амина, нитро, циано, карбонил, оксо (=O), карбоксил,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ дейтероалкил,  $C_2$ - $C_6$ алкинил, галоген- $C_1$ - $C_6$ алкил, гидрокси- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галоген- $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкоксикарбонил,  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонилокси,  $C_1$ - $C_6$ алкокси- $C_1$ - $C_6$ алкил,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксикарбонил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкилкарбонил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкокси, аминокарбонил, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфонил, аминсульфонил, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфонамино или амино, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы; Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> определены в первом аспекте настоящего изобретения; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, m и n определены в первом аспекте настоящего изобретения.

[0103] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения гетероциклическое соединение формулы I выбрано из следующей структуры:

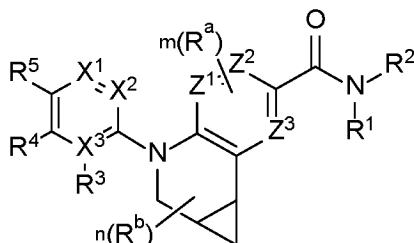


II-1

[0104] , где каждый из X<sup>4</sup> и X<sup>5</sup> независимо представляет собой атом кольца; каждый из X<sup>4</sup> и X<sup>5</sup> независимо представляет собой N или C; A вместе с X<sup>4</sup> и X<sup>5</sup> образует 3-8-членное гетероциклоалкильное кольцо, и 3-8-членное гетероциклоалкильное кольцо дополнительно замещено R<sup>3-1</sup>; замещение R<sup>3-1</sup> представляет собой одно или более чем одно замещение, и если присутствует более чем один заместитель, заместители являются одинаковыми или разными; каждый R<sup>3-1</sup> независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил, амино, нитро, циано, карбонил, оксо (=O), карбоксил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>дейтероалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, гидрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилкарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксикарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксикарбонил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкилкарбонил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкокси, аминокарбонил, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфонил, аминсульфонил, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфонамино или амино, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы; Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> определены в первом

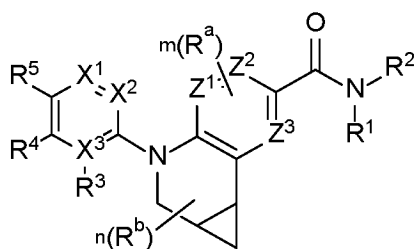
аспекте настоящего изобретения;  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $m$  и  $n$  определены в первом аспекте настоящего изобретения.

[0105] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения гетероциклическое соединение формулы I выбрано из следующей структуры:



[0106] II-2 ; где каждый из  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$  независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил, amino, нитро, циано, карбонил, оксо (=O), карбоксил,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ дейтероалкил,  $C_2$ - $C_6$ алкинил, галоген- $C_1$ - $C_6$ алкил, гидрокси- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галоген- $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкоксикарбонил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкоксикарбонил- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкилкарбонил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкокси, аминокарбонил, необязательно содержащий 1 или 2  $C_1$ - $C_6$ алкильные группы,  $C_1$ - $C_6$ алкилсульфонил, аминосульфониламино, необязательно содержащий 1 или 2  $C_1$ - $C_6$ алкильные группы,  $C_1$ - $C_6$ алкилсульфониламино или amino, необязательно содержащий 1 или 2  $C_1$ - $C_6$ алкильные группы;  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  определены в первом аспекте настоящего изобретения;  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $m$  и  $n$  определены в первом аспекте настоящего изобретения.

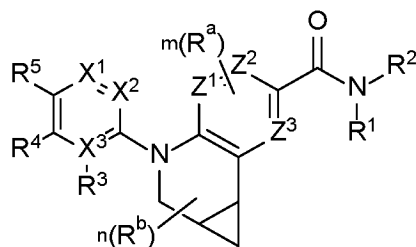
[0107] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения гетероциклическое соединение формулы I выбрано из следующей структуры:



[0108] II-2 ; где  $R^3$  представляет собой галоген, гидроксил, amino, нитро, циано, карбонил, оксо (=O), карбоксил,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ дейтероалкил,

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, гидроксид-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилкарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси или галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси; каждый из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил, амино, нитро, циано, карбонил, оксо (=O), карбоксил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>дейтероалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, гидроксид-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилкарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксикарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилкарбонилокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксикарбонил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкилкарбонил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкокси, аминокарбонил, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфонил, аминосульфонила, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфониламино или амино, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы; Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> определены в первом аспекте настоящего изобретения; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, m, и n определены в первом аспекте настоящего изобретения.

[0109] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения гетероциклическое соединение формулы I выбрано из следующей структуры:



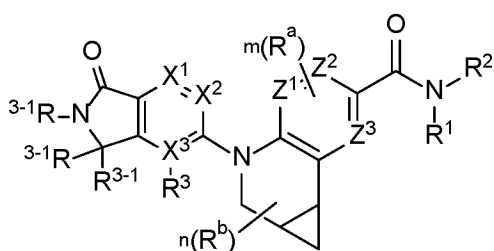
[0110] II-2 ; где R<sup>3</sup> представляет собой H, галоген, гидроксил, амино, нитро, циано, карбонил, оксо, карбоксил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>дейтероалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, гидроксид-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилкарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси или галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси;

[0111] каждый из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил, амино, нитро, циано, карбонил, оксо, карбоксил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>дейтероалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, гидроксид-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилкарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксикарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилкарбонилокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксикарбонил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкилкарбонил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкокси, аминокарбонил, необязательно

содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфонил, аминосульфонила, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфониламино или амина, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы;

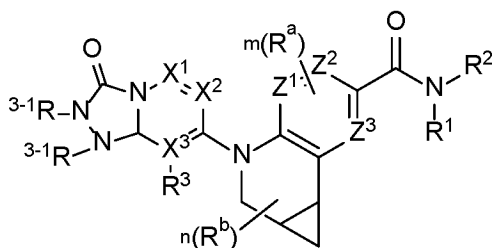
[0112] Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, m и n определены в первом аспекте настоящего изобретения.

[0113] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения гетероциклическое соединение формулы I выбрано из следующей структуры:



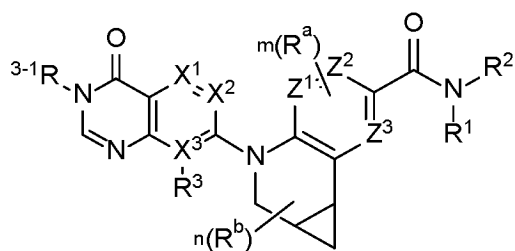
[0114] III-1 ; где Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3-1</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, m и n определены в первом аспекте настоящего изобретения.

[0115] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения гетероциклическое соединение формулы I выбрано из следующей структуры:



[0116] III-2 ; где Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3-1</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, m и n определены в первом аспекте настоящего изобретения.

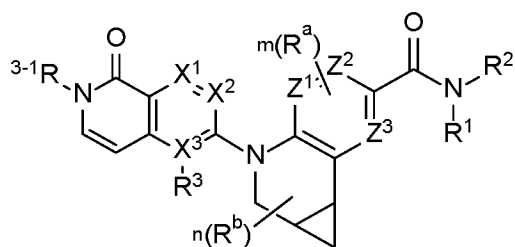
[0117] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения гетероциклическое соединение формулы I выбрано из следующей структуры:



III-3

[0118] ; где  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{3-1}$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $m$  и  $n$  определены в первом аспекте настоящего изобретения.

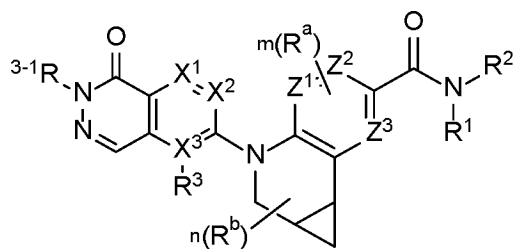
[0119] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения гетероциклическое соединение формулы I выбрано из следующей структуры:



III-4

[0120] ; где  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{3-1}$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $m$  и  $n$  определены в первом аспекте настоящего изобретения.

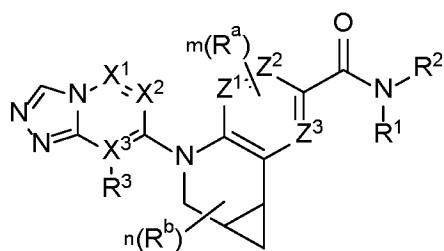
[0121] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения гетероциклическое соединение формулы I выбрано из следующей структуры:



III-5

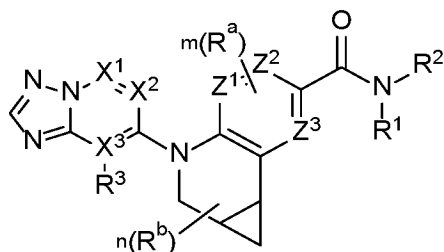
[0122] ; где  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{3-1}$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $m$  и  $n$  определены в первом аспекте настоящего изобретения.

[0123] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения гетероциклическое соединение формулы I выбрано из следующей структуры:



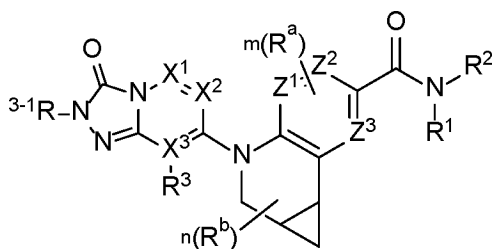
[0124] III-6 ; где  $Z^1, Z^2, Z^3, X^1, X^2, X^3, R^1, R^2, R^3, R^{3-1}, R^a, R^b$ ,  $m$  и  $n$  определены в первом аспекте настоящего изобретения.

[0125] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения гетероциклическое соединение формулы I выбрано из следующей структуры:



[0126] III-7 ; где  $Z^1, Z^2, Z^3, X^1, X^2, X^3, R^1, R^2, R^3, R^{3-1}, R^a, R^b$ ,  $m$  и  $n$  определены в первом аспекте настоящего изобретения.

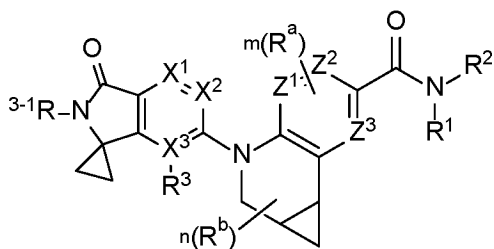
[0127] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения гетероциклическое соединение формулы I выбрано из следующей структуры:



[0128] III-8 ; где  $Z^1, Z^2, Z^3, X^1, X^2, X^3, R^1, R^2, R^3, R^{3-1}, R^a, R^b$ ,  $m$  и  $n$  определены в первом аспекте настоящего изобретения.

[0129] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения гетероциклическое соединение формулы I выбрано из следующей структуры:

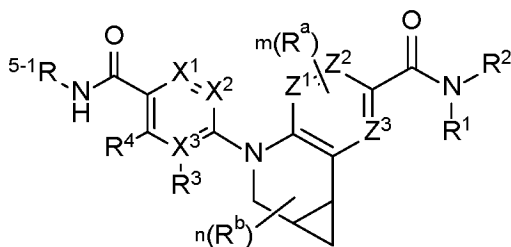




III-9

[0130] ; где  $Z^1, Z^2, Z^3, X^1, X^2, X^3, R^1, R^2, R^3, R^{3-1}, R^a, R^b$ ,  $m$  и  $n$  определены в первом аспекте настоящего изобретения.

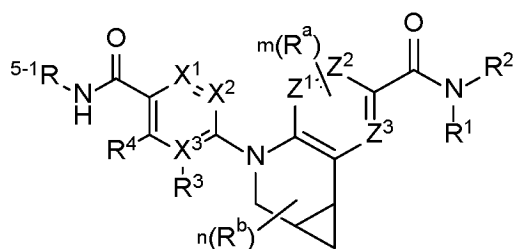
[0131] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения гетероциклическое соединение формулы I выбрано из следующей структуры:



IV-1

[0132] ; где каждая  $R^{5-1}$  представляет собой водород, галоген, гидроксил, amino, нитро, циано, карбонил, оксо (=O), карбоксил,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ дейтероалкил,  $C_2$ - $C_6$ алкинил, галоген- $C_1$ - $C_6$ алкил, гидрокси- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галоген- $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкоксикарбонил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкоксикарбонил- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкилкарбонил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкокси, аминокарбонил, необязательно содержащий 1 или 2  $C_1$ - $C_6$ алкильные группы,  $C_1$ - $C_6$ алкилсульфонил, аминсульфонил, необязательно содержащий 1 или 2  $C_1$ - $C_6$ алкильные группы,  $C_1$ - $C_6$ алкилсульфониламино или amino, необязательно содержащий 1 или 2  $C_1$ - $C_6$ алкильные группы;  $Z^1, Z^2, Z^3, X^1, X^2$  и  $X^3$  определены в первом аспекте настоящего изобретения;  $R^1, R^2, R^3, R^a, R^b, m$  и  $n$  определены в первом аспекте настоящего изобретения.

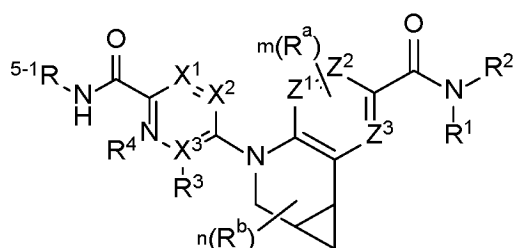
[0133] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения гетероциклическое соединение формулы I выбрано из следующей структуры:



IV-1

[0134] ; где  $R^{5-1}$  представляет собой водород, галоген, гидроксил, amino, нитро, циано, карбонил, оксо (=O), карбоксил,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ дейтероалкил,  $C_2$ - $C_6$ алкинил, галоген- $C_1$ - $C_6$ алкил, гидрокси- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галоген- $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкоксикарбонил,  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкоксикарбонил- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкилкарбонил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкокси, аминокарбонил, необязательно содержащий 1 или 2  $C_1$ - $C_6$ алкильные группы,  $C_1$ - $C_6$ алкилсульфонил,  $C_1$ - $C_6$ алкилсульфониламино или amino, необязательно содержащий 1 или 2  $C_1$ - $C_6$ алкильные группы;  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  определены в первом аспекте настоящего изобретения;  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $m$  и  $n$  определены в первом аспекте настоящего изобретения.

[0135] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения гетероциклическое соединение формулы I выбрано из следующей структуры:

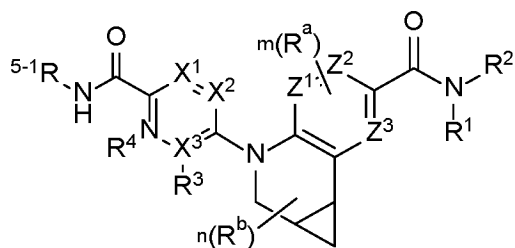


IV-2

[0136] ; где каждая  $R^{5-1}$  представляет собой водород, галоген, гидроксил, amino, нитро, циано, карбонил, оксо (=O), карбоксил,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ дейтероалкил,  $C_2$ - $C_6$ алкинил, галоген- $C_1$ - $C_6$ алкил, гидрокси- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галоген- $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкоксикарбонил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкоксикарбонил- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкилкарбонил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкокси, аминокарбонил, необязательно содержащий 1 или 2  $C_1$ - $C_6$ алкильные группы,  $C_1$ - $C_6$ алкилсульфонил, аминсульфонил, необязательно содержащий 1 или 2  $C_1$ - $C_6$ алкильные группы,  $C_1$ - $C_6$ алкилсульфониламино

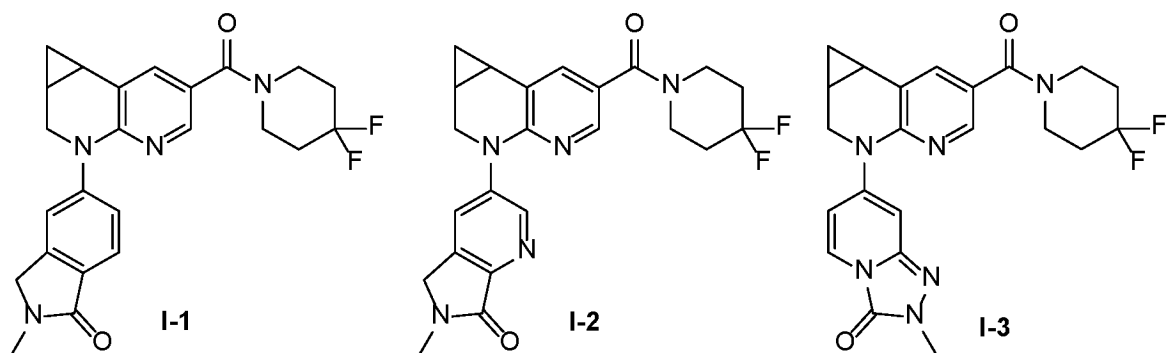
или amino, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы; Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> определены в первом аспекте настоящего изобретения; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, m и n определены в первом аспекте настоящего изобретения; R<sup>4</sup> отсутствует.

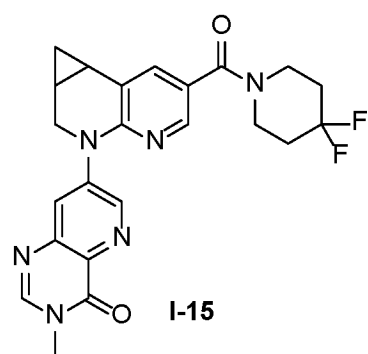
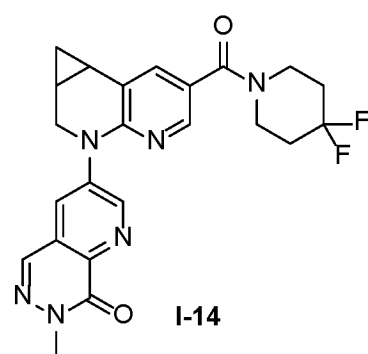
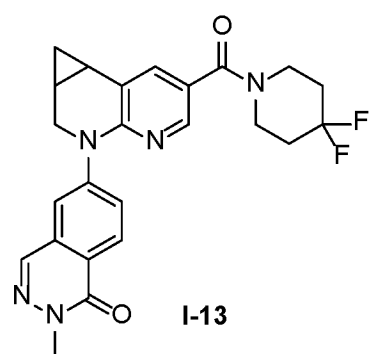
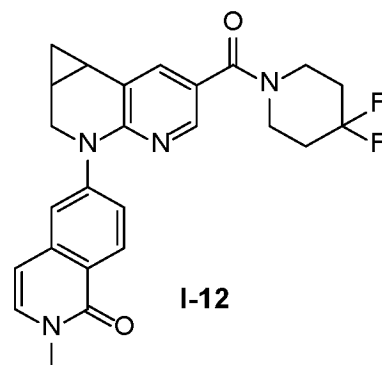
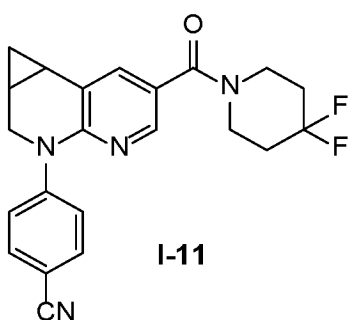
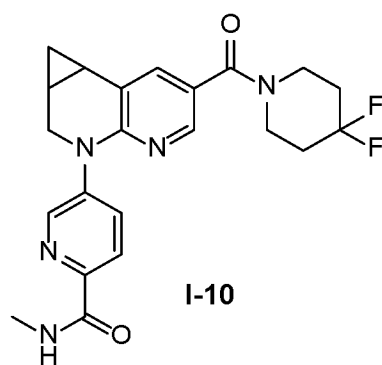
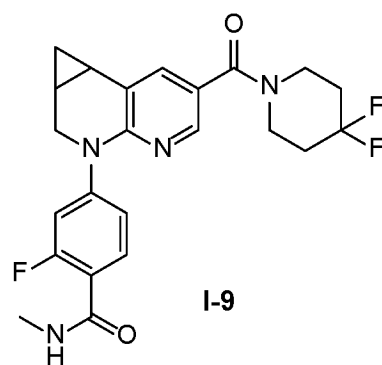
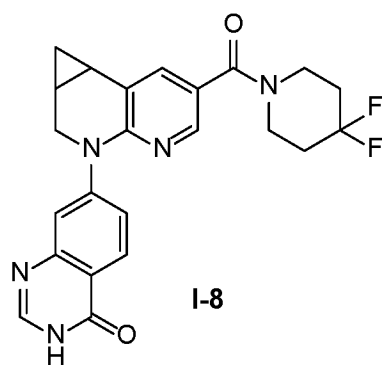
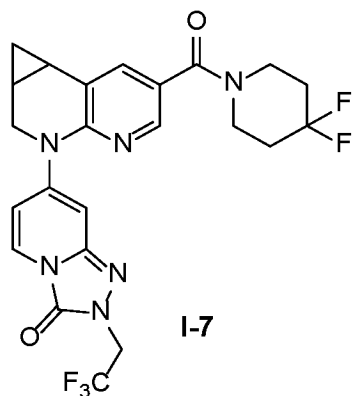
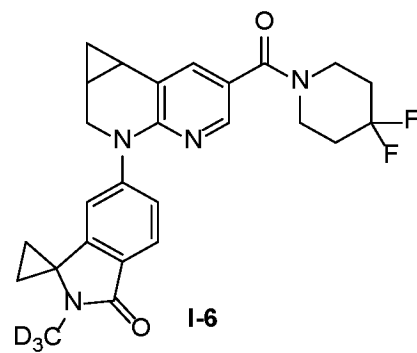
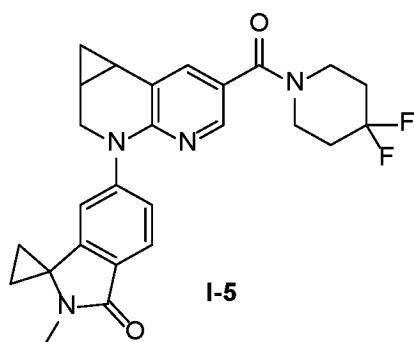
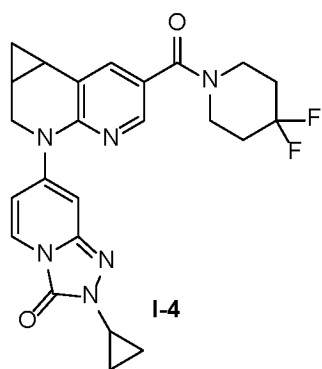
[0137] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения гетероциклическое соединение формулы I выбрано из следующей структуры:

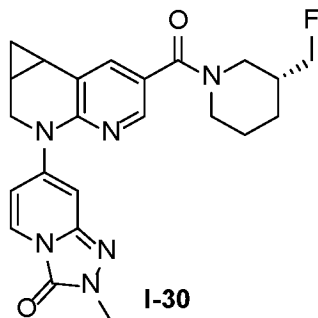
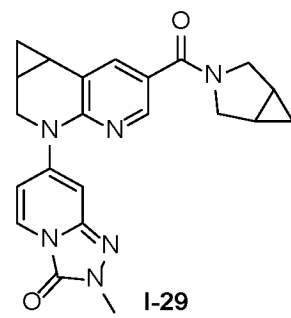
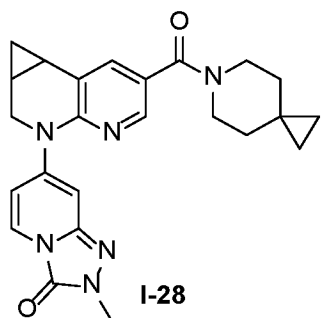
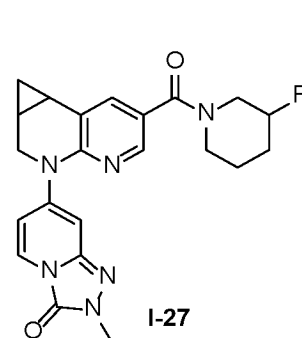
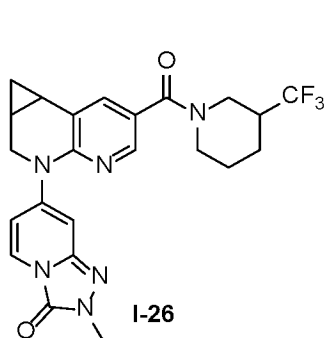
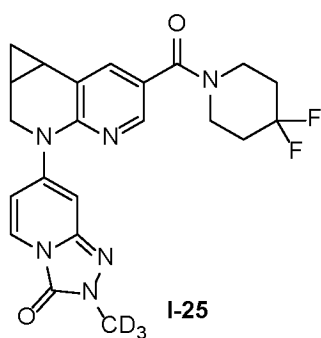
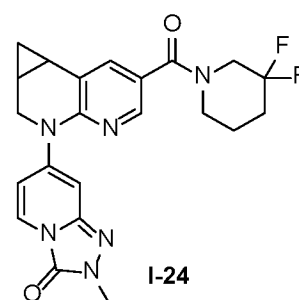
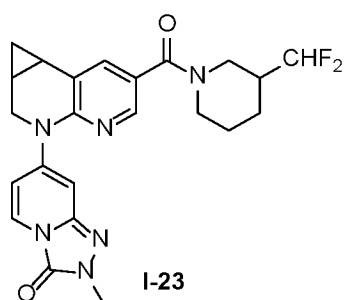
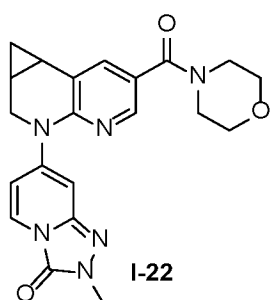
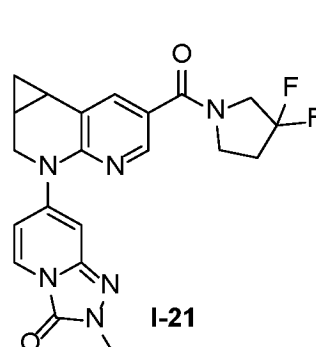
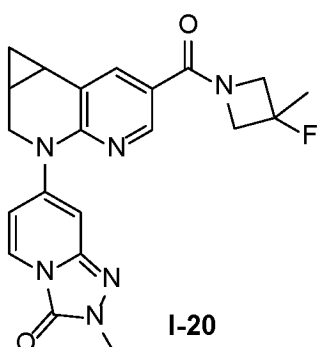
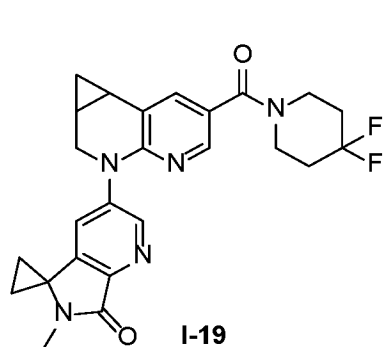
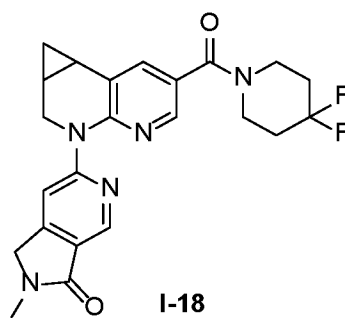
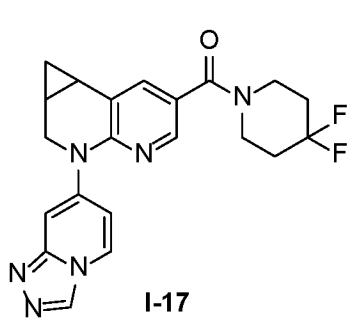
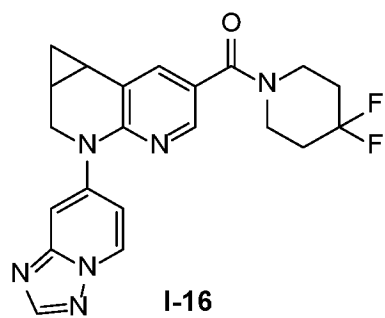


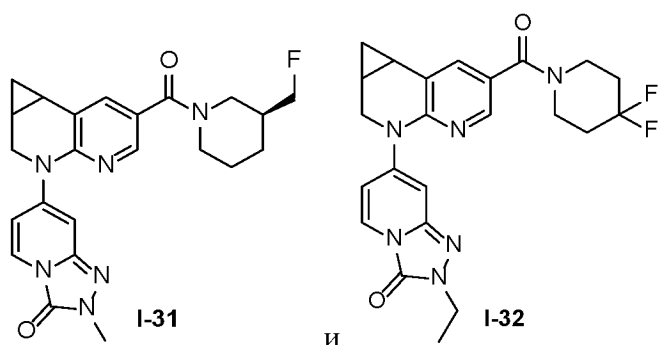
[0138] IV-2 ; где R<sup>5-1</sup> представляет собой водород, галоген, гидроксил, amino, нитро, циано, карбонил, оксо (=O), карбоксил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>дейтероалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, гидрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилкарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксикарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилкарбонилокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксикарбонил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкилкарбонил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфонил, аминоссульфонил, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфониламино или amino, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы; Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> определены в первом аспекте настоящего изобретения; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, m и n определены в первом аспекте настоящего изобретения; R<sup>4</sup> отсутствует.

[0139] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения гетероциклическое соединение формулы I выбрано из любого из следующих соединений:

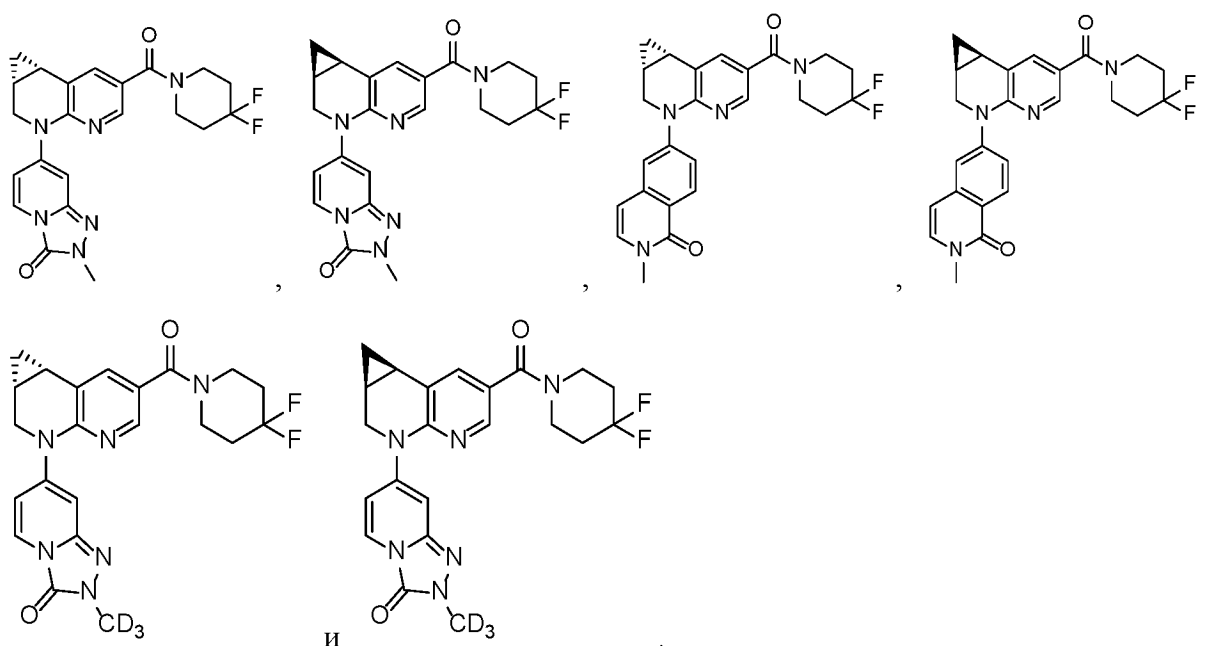




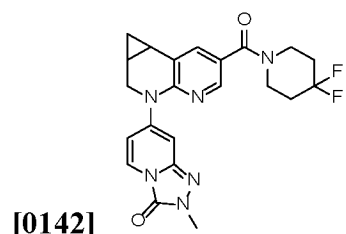




[0140] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения гетероциклическое соединение формулы I выбрано из любого из следующих соединений:



[0141] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения гетероциклическое соединение формулы I выбрано из любого из следующих соединений:

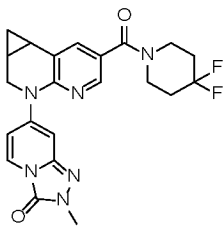


со значением времени удерживания, составляющим 0,743 мин., при следующих условиях SFC:

[0143] хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм, подвижная

фаза: подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>, подвижная фаза В: раствор изопропанола и ацетонитрила, содержащий 0,05 об. % диэтиламина;

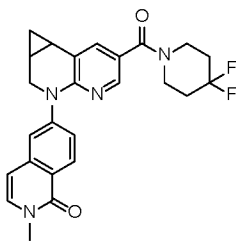
[0144] изократическое элюирование: 50 об. % раствор изопропанола и ацетонитрила, содержащий 0,05 об. % диэтиламина в CO<sub>2</sub>, скорость потока: 3 мл/мин.; детектор: PDA, температура колонки: 35°C; давление колонки: 100 бар;



[0145] со значением времени удерживания, составляющим 1,670 мин., при следующих условиях SFC:

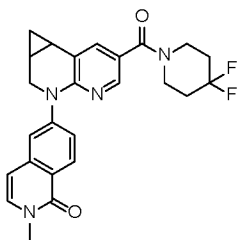
[0146] хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм, подвижная фаза: подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>, подвижная фаза В: раствор изопропанола и ацетонитрила, содержащий 0,05 об. % диэтиламина;

[0147] изократическое элюирование: 50 об. % раствор изопропанола и ацетонитрила, содержащий 0,05 об. % диэтиламина в CO<sub>2</sub>, скорость потока: 3 мл/мин.; детектор: PDA, температура колонки: 35°C; давление колонки: 100 бар;



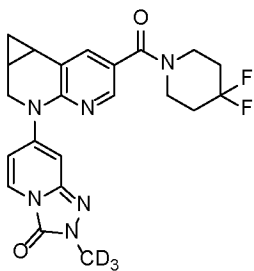
[0148] со значением времени удерживания, составляющим 0,816 мин., при следующих условиях SFC:

[0149] хроматографическая колонка: Chiralpak AS-3 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза: подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>, подвижная фаза В: раствор изопропанола и ацетонитрила, содержащий 0,05 об. % диэтиламина; изократическое элюирование: 40 об. % раствор изопропанола и ацетонитрила, содержащий 0,05 об. % диэтиламина в CO<sub>2</sub>; скорость потока: 3 мл/мин.; детектор: PDA, температура колонки: 35°C; давление колонки: 100 бар;



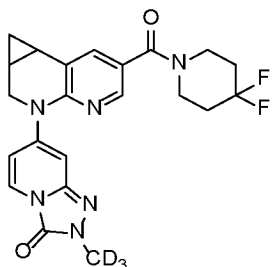
[0150] со значением времени удерживания, составляющим 1,477 мин., при следующих условиях SFC:

[0151] хроматографическая колонка: Chiralpak AS-3 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза: подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>, подвижная фаза В: раствор изопропанола и ацетонитрила, содержащий 0,05 об. % диэтиламина; изократическое элюирование: 40 об. % раствор изопропанола и ацетонитрила, содержащий 0,05 об. % диэтиламина в CO<sub>2</sub>; скорость потока: 3 мл/мин.; детектор: PDA, температура колонки: 35°C; давление колонки: 100 бар;



[0152] со значением времени удерживания, составляющим 0,764 мин., при следующих условиях SFC:

[0153] хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза: подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>, подвижная фаза В: раствор изопропанола и ацетонитрила, содержащий 0,05 об. % диэтиламина; изократическое элюирование: 50 об. % раствор изопропанола и ацетонитрила, содержащий 0,05 об. % диэтиламина в CO<sub>2</sub>, скорость потока: 3 мл/мин.; детектор: PDA, температура колонки: 35°C; давление колонки: 100 бар;



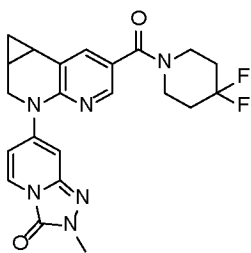
[0154] и со значением времени удерживания, составляющим 1,702 мин., при следующих условиях SFC:

[0155] хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная

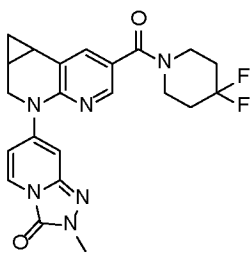


фаза: подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>, подвижная фаза В: раствор изопропанола и ацетонитрила, содержащий 0,05 об. % диэтиламина; изократическое элюирование: 50 об. % раствор изопропанола и ацетонитрила, содержащий 0,05 об. % диэтиламина в CO<sub>2</sub>, скорость потока: 3 мл/мин.; детектор: PDA, температура колонки: 35°C; давление колонки: 100 бар.

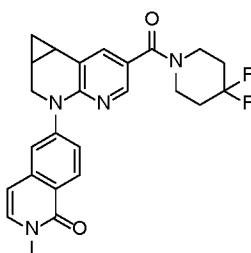
[0156] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения гетероциклическое соединение формулы I выбрано из любого из следующих соединений:



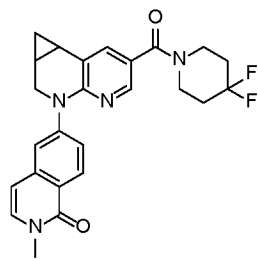
[0157] со значением IC<sub>50</sub>, составляющим 12,16 нМ, в условиях тестового примера 1;



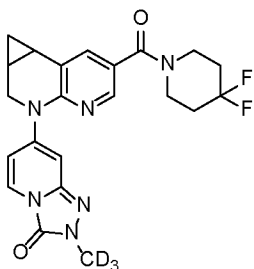
[0158] со значением IC<sub>50</sub>, составляющим 3,58 нМ, в условиях тестового примера 1;



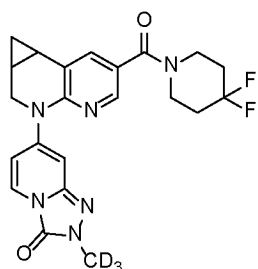
[0159] со значением IC<sub>50</sub>, составляющим 1,52 нМ, в условиях тестового примера 1;



**[0160]** и со значением  $IC_{50}$ , составляющим 7,42 нМ, в условиях тестового примера 1.

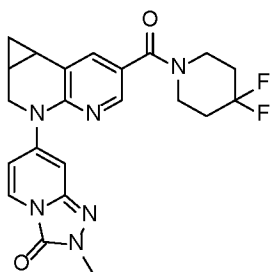


**[0161]** со значением  $IC_{50}$ , составляющим 15,8 нМ, в условиях тестового примера 1;

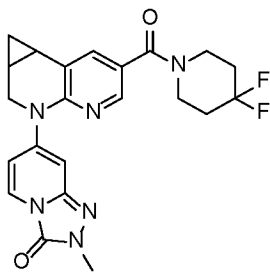


**[0162]** и со значением  $IC_{50}$ , составляющим 3,78 нМ, в условиях тестового примера 1.

**[0163]** В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения гетероциклическое соединение формулы I выбрано из любого из следующих соединений:



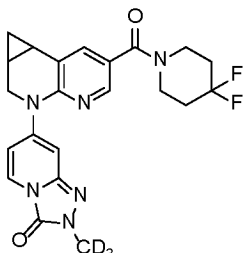
**[0164]** с кратностью увеличения 0,9 в условиях тестового примера 2;



[0165]

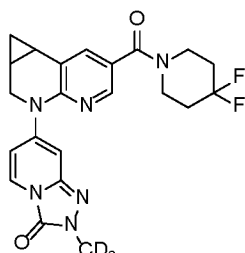
с кратностью увеличения 4,8 в условиях тестового примера

2;



[0166]

с кратностью увеличения 0,9 в условиях тестового примера 2;

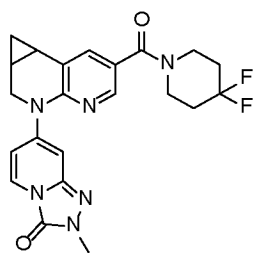


[0167] и

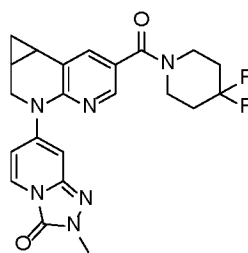
с кратностью увеличения 4,4 в условиях тестового примера

2.

[0168] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения



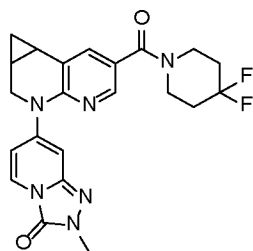
представляет собой



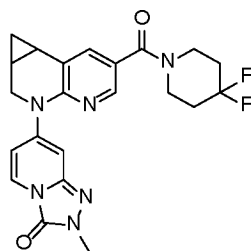
с общим баллом

распространения фиброза, составляющим 3,34, в условиях тестового примера 3.

[0169] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения



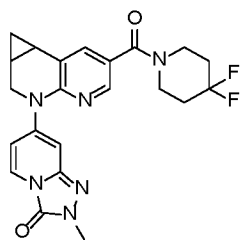
представляет собой



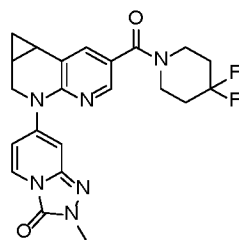
со значением  $C_{max}$ ,

составляющим 4480 нг/мл, в условиях тестового примера 5.

**[0170]** В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения



представляет собой



со значением  $AUC_{(0-t)}$ ,

составляющим 33173 ч · нг/мл, в условиях тестового примера 5.

**[0171]** В третьем аспекте настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая: соединение формулы I, его сольват, фармацевтически приемлемую соль, сольват фармацевтически приемлемой соли или пролекарство на его основе согласно первому аспекту настоящего изобретения и фармацевтически приемлемый носитель.

**[0172]** В четвертом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ применения соединения формулы I, его сольвата, фармацевтически приемлемой соли, сольвата фармацевтически приемлемой соли или пролекарства на его основе согласно первому аспекту настоящего изобретения или способ применения фармацевтической композиции согласно пятому аспекту настоящего изобретения, включающий: ингибирование 15-PGDH; и/или предупреждение и/или лечение заболевания, связанного с 15-PGDH; и/или обеспечение действия в качестве ингибитора 15-PGDH; и/или получение лекарственного средства, фармацевтической композиции или состава для предупреждения и/или лечения заболевания, связанного с 15-PGDH.

**[0173]** Предпочтительно заболевание, связанное с 15-PGDH, включает без ограничения одно, два или более из фиброзного заболевания, воспалительного заболевания, сердечно-

сосудистого заболевания, травмы, аутоиммунного заболевания, заболевания, обусловленного реакцией "трансплантат против хозяина", роста волос, остеопороза, заболевания уха, заболевания глаза, нейтропении, диабета, гипоактивного мочевого пузыря, продвижения имплантата при трансплантации стволовых клеток или костного мозга или трансплантации органов, нейрогенеза и гибели нейрональных клеток, гемопозитической реконструкции, травмы ткани, заболевания шейки матки и заболевания почек.

[0174] Предпочтительно заболевание, связанное с 15-PGDH, включает без ограничения одно, два или более из фиброзного заболевания (например, фиброза легких, включая идиопатический фиброз легких, фиброз печени, почечный фиброз, фиброз миокарда, склеродермию и миелофиброз), воспалительного заболевания (например, хронической обструктивной болезни легких (COPD), острого повреждения легких, сепсиса, обострения астмы и легочного заболевания, воспалительного заболевания кишечника (IBD) (например, язвенного колита и болезни Крона), пептической язвы (например, язвы, индуцированной NSAID), аутовоспалительного заболевания (например, болезни Бехчета), васкулитного синдрома, острого повреждения печени, острого повреждения почек, неалкогольной жировой болезни печени (NASH), атопического дерматита, псориаза, интерстициального цистита, синдрома простатита (например, хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли)), сердечно-сосудистого заболевания (например, легочной гипертензии, стенокардии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, инсульта и нарушения периферического кровообращения), заболевания почек (например, хронического заболевания почек и почечной недостаточности), травмы (например, диабетической язвы, ожога, пролежневой язвы, острого повреждения слизистой оболочки, включая синдром Стивенса-Джонсона, повреждения слизистой оболочки (например, мукозита или стоматита), повреждения, связанного с противораковыми химиотерапевтическими средствами (в частности, алкилирующими средствами, ингибиторами синтеза ДНК или ингибиторами ДНК-гиразы), или повреждения, связанного с антиметаболитами, клеточной или гуморальной иммунотерапией или лучевой терапией), аутоиммунного

заболевания (например, рассеянного склероза или ревматоидного артрита), заболевания, обусловленного реакцией "трансплантат против хозяина" (GVHD), роста волос, остеопороза, заболевания уха (например, потери слуха, шума в ушах, головокружения и нарушения равновесия), заболевания глаз (например, глаукомы и сухости глаз), нейтропении, диабета, гипоактивного мочевого пузыря, продвижения имплантата при трансплантации стволовых клеток или костного мозга или трансплантации органов, нейрогенеза и гибели нейрональных клеток (например, нервно-психического расстройства, нейропатии, нейротоксического заболевания, нейропатической боли и нейродегенеративного заболевания), регенерации печени, регенерации мышц (например, мышечной атрофии, мышечной дистрофии и повреждения мышц) и заболевания шейки матки.

**[0175]** Предпочтительно повреждение ткани представляет собой повреждение печени и/или повреждение мышц (например, мышечную атрофию и мышечную дистрофию).

**[0176]** Предпочтительно заболевание, связанное с 15-PGDH, включает без ограничения идиопатический фиброз легких (IPF).

**[0177]** Предпочтительно предупреждение и/или лечение заболевания, связанного с 15-PGDH, включает без ограничения регенерацию печени.

**[0178]** Предпочтительно заболевание, связанное с 15-PGDH, включает без ограничения повреждение печени.

**[0179]** Предпочтительно заболевание, связанное с 15-PGDH, включает без ограничения IBD.

**[0180]** В пятом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ применения соединения формулы I, его сольвата, фармацевтически приемлемой соли, сольвата фармацевтически приемлемой соли или пролекарства на его основе в получении лекарственного средства для предупреждения или лечения заболевания, как описано далее; при этом заболевание представляет собой одно или более чем одно из фиброзного заболевания, воспалительного заболевания или повреждения ткани.

[0181] Фиброзное заболевание, воспалительное заболевание и повреждение ткани могут быть такими, как описано выше.

[0182] В шестом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ ингибирования 15-PGDH или предупреждения и/или лечения заболевания, связанного с 15-PGDH, включающий стадии: введения нуждающемуся в этом субъекту соединения формулы I, его сольвата, фармацевтически приемлемой соли, сольвата фармацевтически приемлемой соли или пролекарства на его основе согласно первому аспекту настоящего изобретения.

[0183] Заболевание, связанное с 15-PGDH, описано выше.

[0184] В седьмом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ предупреждения или лечения заболевания, включающий стадии: введения нуждающемуся в этом субъекту соединения формулы I, его сольвата, фармацевтически приемлемой соли, сольвата фармацевтически приемлемой соли или пролекарства на его основе согласно первому аспекту настоящего изобретения; при этом заболевание представляет собой одно или более чем одно из фиброзного заболевания, воспалительного заболевания или повреждения ткани.

[0185] Фиброзное заболевание и воспалительное заболевание могут быть такими, как описано выше.

[0186] Дополнительные аспекты и преимущества настоящего изобретения будут частично представлены в следующем описании, а часть из них станет очевидной из следующего описания или может быть понята посредством реализации настоящего изобретения.

**[0187] Определения и пояснения терминов**

[0188] Если не указано иное, определения групп и терминов, описанные в описании и формуле изобретения, включают их определения в качестве примеров, иллюстративных определений, предпочтительных определений, определений, приведенных в таблицах, и

определений конкретных соединений в примерах и т. д., которые можно произвольно комбинировать и интегрировать друг с другом. Такие комбинированные и интегрированные определения групп и составных структур должны входить в объем описания настоящего изобретения.



**[0189]** Если не указано иное, все научные и технологические термины настоящего изобретения имеют те же значения, что и те, которые обычно понимаются специалистами в области техники, к которой принадлежит объект формулы изобретения. Если не указано иное, то все патенты, заявки на патенты и опубликованные материалы, процитированные в настоящем изобретении, включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Если термин имеет несколько определений в настоящем изобретении, определения в данном разделе имеют преимущественную силу.

**[0190]** Следует понимать, что приведенное выше краткое описание и последующее подробное описание являются иллюстративными и предназначены только для пояснительных целей и никоим образом не ограничивают объект настоящего изобретения. В настоящем изобретении применение единственного числа также включает множественное число, если конкретно не указано иное. Необходимо отметить, что форма единственного числа, используемая в настоящем описании и формуле изобретения, включает форму множественного числа упомянутого объекта, если явно не указано иное. Следует также отметить, что использование слов "или" и "альтернативно" означает "и/или", если не указано иное. Кроме того, использование термина "предусматривающий", а также других форм, таких как "предусматривает", "включает" и "содержит", не является ограничивающим.

**[0191]** Определения стандартных химических терминов можно найти в литературных источниках (включая Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4THED". тома А (2000) и В (2001), Plenum Press, New York). Если не указано иное, то применяются способы, общепринятые в пределах уровня техники в данной области, такие как масс-спектрометрия, ЯМР, ИК-спектроскопия и спектроскопия в УФ/видимом диапазонах, а также фармакологические способы. Если не даны конкретные определения, термины,



используемые в данном документе в соответствующих описаниях аналитической химии, синтетической органической химии, фармацевтической и медицинской химии, являются известными из уровня техники. Стандартные методы могут применяться в химическом синтезе, химическом анализе, получении, составлении и доставке лекарственных средств и лечении пациентов. Например, реакция и очистка могут проводиться в соответствии с инструкциями по применению набора от его изготовителя, или таким способом, который известен из уровня техники или из описания настоящего изобретения. Как правило, вышеуказанные методики и способы могут быть реализованы согласно описаниям в ряде кратких и более конкретных документов, цитируемых и обсуждаемых в настоящем раскрытии, в соответствии с общепринятыми способами в уровне техники. В настоящем описании соответствующие группы и заместители могут быть выбраны специалистами в данной области, чтобы обеспечить устойчивые структурные фрагменты и соединения.

**[0192]** Если заместитель описан традиционной химической формулой, написанной слева направо, то заместитель также охватывает химически эквивалентный заместитель, полученный при написании структурной формулы справа налево. Например,  $\text{CH}_2\text{O}$  является эквивалентом  $\text{OCH}_2$ . Используемые в данном документе  или  обозначают сайт соединения группы. Используемые в данном документе "R<sub>1</sub>", "R1" и "R<sup>1</sup>" имеют одно и то же значение и могут быть взаимозаменяемыми. Для других символов, таких как R<sub>2</sub>, похожие определения имеют то же значение.

**[0193]** Заголовки разделов, используемые в данном документе, предназначены только для упорядочивания данной публикации, и не должны истолковываться как ограничивающие описанный объект настоящего изобретения. Все документы или части документов, цитируемые в настоящем раскрытии, включая без ограничения патенты, заявки на патенты, публикации, книги, руководства и трактаты, включены в данный документ посредством ссылки в их полном объеме.

**[0194]** В дополнение к вышеуказанному, при применении в описании и формуле изобретения настоящего изобретения следующие термины имеют значения, показанные ниже, если не указано иное.

[0195] Если числовой диапазон, описанный в описании и формуле изобретения настоящего изобретения, понимается как «целые числа», его следует понимать как запись двух конечных точек диапазона и всех целых чисел в диапазоне. Например, под "целым числом от 1 до 6" следует понимать запись каждого целого числа из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6. Если числовой диапазон понимается как "числа", его следует понимать как запись двух конечных точек диапазона, а также всех целых чисел в диапазоне и всех десятичных чисел в диапазоне. Например, под "числом от 1 до 10" следует понимать не только запись каждого целого числа из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10, но также по меньшей мере сумму каждого из этих целых чисел с 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8 и 0,9 соответственно; например, 1-3 следует понимать как 1, 2 и 3.

[0196] В настоящем изобретении термин "галоген" отдельно или как часть другого заместителя относится к фтору, хлору, бромю или йоду; предпочтительно фтору или хлору.

[0197] Термин "алкил" отдельно или как часть другого заместителя относится к группе углеводородов с линейной или разветвленной цепью, состоящей только из атомов углерода и атомов водорода, не содержащей ненасыщенных связей, содержащей, например, 1-6 атомов углерода и соединенной с остальной частью молекулы одинарной связью. Примеры алкила включают без ограничения метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, пентил, изопентил, неопентил и гексил. Используемый в данном документе термин "алкенил" относится к неразветвленной или разветвленной одновалентной углеводородной цепи, которая содержит одну или более чем одну углерод-углеродную двойную связь. Используемый в данном документе термин "алкинил" относится к неразветвленной или разветвленной одновалентной углеводородной цепи, которая содержит одну или более чем одну углерод-углеродную тройную связь.

[0198] Термин " $C_1$ - $C_6$ алкил" отдельно или как часть другого заместителя следует понимать как означающий линейную или разветвленную насыщенную одновалентную углеводородную группу, содержащую 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Алкил представляет собой, например, метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, изопропил,

изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, изопентил, 2-метилбутил, 1-метилбутил, 1-этилпропил, 1,2-диметилпропил, неопентил, 1,1-диметилпропил, 4-метилпентил, 3-метилпентил, 2-метилпентил, 1-метилпентил, 2-этилбутил, 1-этилбутил, 3,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,1-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 1,3-диметилбутил или 1,2-диметилбутил или их изомеры. В частности, группа содержит 1, 2 или 3 атома углерода ("C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил"), например, метил, этил, *n*-пропил или изопропил.

**[0199]** Термин "циклоалкил" отдельно или как часть другого заместителя относится к циклической алкильной группе. Термин "*m-n*-членный циклоалкил" или "C<sub>*m*</sub>-C<sub>*n*</sub>циклоалкил" следует понимать как означающий насыщенное карбоциклическое кольцо, содержащее *m-n* атомов. Например, "3-15-членный циклоалкил" или "C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>циклоалкил" относится к циклической алкильной группе, содержащей 3-15, 3-9, 3-6 или 3-5 атомов углерода, которая может содержать 1-4 колец. "3-10-членный циклоалкил" содержит 3-10 атомов углерода. Он включает моноциклическое, бициклическое, трициклическое, спиро- или мостиковое кольцо. Примеры циклоалкила включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и адамантил или бициклический гидрокарбил, такой как декагидронафталиновое кольцо. Термины "циклоалкил" и "карбоциклил" могут использоваться взаимозаменяемо.

**[0200]** Термин "гетероциклоалкил" отдельно или как часть другого заместителя относится к циклоалкилу, в котором один или более чем один (в некоторых вариантах осуществления 1-3) атом углерода замещен гетероатомами, такими как без ограничения N, O, S и P. Термин "*m-n*-членный гетероциклоалкил" или "C<sub>*m*</sub>-C<sub>*n*</sub>гетероциклоалкил" следует понимать как означающий насыщенное кольцо, содержащее *m-n* атомов, где гетероциклические атомы выбраны из N, O, S или P, предпочтительно выбраны из N, O или S. Например, термин "4-8-членный гетероциклоалкил" или "C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>гетероциклоалкил" следует понимать как означающий насыщенное кольцо, содержащее 4-8 атомов кольца, где 1, 2, 3 или 4 атома кольца выбраны из N, O, S или P, предпочтительно выбраны N, O или S. "4-10-членный гетероциклил" относится к насыщенному кольцу, содержащему 4-10 атомов кольца. Если для обозначения гетероциклоалкила используется такой префикс, как 4-8-членный или 4-10-членный, подразумевается, что число атомов углерода также

включает гетероатомы. Он включает моноциклическое, бициклическое, трициклическое, спиро- или мостиковое кольцо. Примерами гетероциклоалкила являются: пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиридил, тетрагидропирролил, азетидинил, тиазолидинил, оксазолидинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, азепанил, диазепанил, оксазепанил и т. д. Термины "гетероциклоалкил" и "гетероалкильное кольцо" могут использоваться взаимозаменяемо.

**[0201]** Термин "алкенил" отдельно или как часть другого заместителя относится к линейной или разветвленной одновалентной углеводородной группе (например, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил; в качестве другого примера C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкенил) с 2-40 атомами углерода, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную sp<sup>2</sup>-связь, и включает группы, содержащие "*цис*-" и "*транс*-"ориентации или "*E*-" и "*Z*-"ориентации. Примеры алкенила включают без ограничения винил и аллил.

**[0202]** Термин "алкинил" отдельно или как часть другого заместителя относится к линейной или разветвленной одновалентной углеводородной группе (например, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил; в качестве другого примера C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкинил) с 2-40 атомами углерода, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную sp-связь. Примеры алкинила включают без ограничения этинил и пропинил.

**[0203]** Термин "алкокси" отдельно или как часть другого заместителя относится к группе -O-R<sup>X</sup>, где R<sup>X</sup> представляет собой "алкил", как определено выше.

**[0204]** Термин "оксо" отдельно или как часть другого заместителя означает, что два H в метиле замещены O, то есть метилен замещен карбонилем.

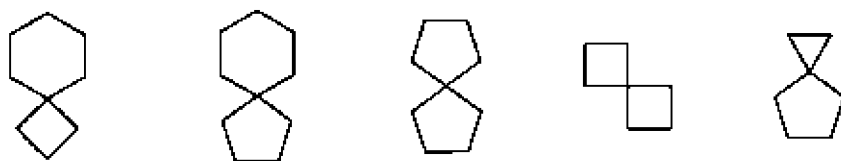
**[0205]** Термин "арил" отдельно или как часть другого заместителя относится к моноциклическому или полициклическому карбоциклическому кольцу, содержащему 6-20 атомов углерода, где по меньшей мере одно из колец представляет собой ароматическое кольцо. Если одно из колец представляет собой неароматическое кольцо, группа может быть присоединена посредством ароматического кольца или

неароматического кольца. Примеры арила включают без ограничения фенил, нафтил, тетрагидронафтил, 2,3-дигидроинденил, бифенил, фенантрин, антраценил и аценафтил.

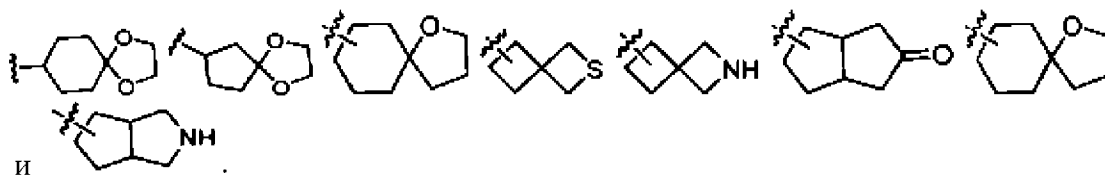
**[0206]** Термин "гетероароматическое кольцо" отдельно или как часть другого заместителя относится к моноциклическому или полициклическому карбоциклическому кольцу, где по меньшей мере один атом кольца представляет собой гетероатом, независимо выбранный O, S и N, а остальные атомы кольца представляют собой C, и где по меньшей мере одно кольцо представляет собой ароматическое кольцо. Группа может представлять собой углеродную группу или гетероатомную группу (т. е. она может быть C-связанной или N-связанной, насколько это возможно). Если одно из колец представляет собой неароматическое кольцо, группа может быть присоединена посредством ароматического кольца или неароматического кольца. Примеры гетероарила включают без ограничения имидазолил, акридинил, карбазолил, циннолинил, хиноксалинил, пиазолил, индолил, бензотриазолил, фурил, тиенил, бензотиенил, бензофурил, хинолил, изохинолил, оксазолил, изоксазолил, индолил, пиазинил, пиридазинил, пиридил, пиримидинил, пирролил, *N*-метилпирролил и тетрагидрохинолил. Термины "гетероароматическое кольцо", "гетероарил" или "гетероароматическая кольцевая группа" могут использоваться взаимозаменяемо.

**[0207]** Термин "гетероалкенильное кольцо" отдельно или как часть другого заместителя относится к моноциклической группе, содержащей гетероатом (моноциклическая группа содержит двойную связь, но не является ароматической), предпочтительно моноциклическому кольцу, содержащему 1, 2 или 3 гетероатома кольца, независимо выбранных из N, O и S. Примерами гетероциклоалкенила являются: дигидрофурил, дигидротиенил, дигидропирролил, диоксолил, дигидроимидазолил, дигидропиазолил, дигидротиазолил, дигидроизотиазолил, дигидрооксадиазолил, дигидротиадиазолил, дигидротриазолил, дигидротетразолил, тетрагидропиридил, 3,4-дигидро-2*H*-пиран, пиранил, тиопиранил, дигидропиридил, дигидропиазинил, дигидропиримидинил, оксазинил, дигидротетразолил и т. д. Термин "гетероалкенильное кольцо" и термин "гетероциклоалкенил" могут использоваться взаимозаменяемо.

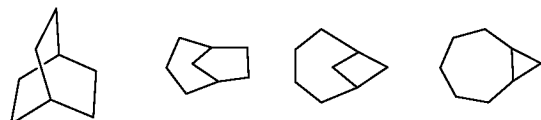
**[0208]** Термин "спирокольцо" отдельно или как часть другого заместителя относится к полициклической группе, которая имеет один общий атом углерода (называемый спироатомом) между моноциклическими кольцами, которые могут содержать одну или более чем одну двойную связь, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной системы  $\pi$ -электронов. Spirocycloalkyl можно подразделять на моноспироциклоалкил, биспироциклоалкил или мультиспироциклоалкил в соответствии с числом общих спироатомов между кольцами, предпочтительно моноспироциклоалкил и биспироциклоалкил. Неограничивающие примеры спироциклоалкила включают



**[0209]** Также включен спироциклоалкил, в котором моноспироциклоалкил имеет общий спироатом с гетероциклоалкилом. Неограничивающие примеры включают:



**[0210]** Термин "мостиковое кольцо" относится к циклическому углеводороду, в котором любые два кольца в соединении имеют общие два атома углерода, которые не связаны напрямую, и могут быть разделены на бициклический углеводород, трициклический углеводород, тетрациклический углеводород и т. д. в зависимости от количества содержащихся колец. Неограничивающие примеры включают:



**[0211]** "Галогеналкил" отдельно или как часть другого заместителя относится к разветвленной и линейной насыщенным алифатической углеводородной группе,

содержащей определенное количество атомов углерода и замещенной одним или более чем одним галогеном (например,  $-C_vF_w$ , где значение  $v$  составляет от 1 до 3, и значение  $w$  составляет от 1 до  $(2v + 1)$ ). Примеры галогеналкила включают без ограничения трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил, пентахлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, гептафторпропил и гептахлорпропил.

[0212] "Дейтероалкил" отдельно или как часть другого заместителя относится к алкилу, замещенному одним или более чем одним атомом дейтерия, где алкил определен выше.

[0213] В настоящем изобретении "необязательный" или "необязательно" означает, что описываемое впоследствии событие или обстоятельство может произойти или может не произойти, и описание включает как наличие, так и отсутствие события или обстоятельства. Например, "необязательно замещенный арил" означает, что арил является замещенным или незамещенным, и при этом описание охватывает как замещенный, так и незамещенный арил.

[0214] В настоящем изобретении термин "соль" или "фармацевтически приемлемая соль" включает фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты и фармацевтически приемлемую соль присоединения основания. Термин "фармацевтически приемлемый" относится к тому, что эти соединения, материалы, композиции и/или лекарственные формы подходят для применения в контакте с тканями человека и животного без избыточной токсичности, раздражения, аллергических реакций или других проблем или осложнений в пределах надежного медицинского заключения, и в соответствии с разумным соотношением польза/риск.

[0215] "Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты" относится к соли, которая сохраняет биологическую эффективность свободного основания без других побочных эффектов и образуется с помощью неорганической или органической кислоты. "Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания" относится к соли, которая сохраняет биологическую эффективность свободной кислоты без других побочных эффектов и образуется с помощью неорганического или органического основания. В дополнение к фармацевтически приемлемым солям в настоящем

изобретении могут быть использованы и другие соли. Другие соли могут служить промежуточными продуктами при очистке соединений или при получении других фармацевтически приемлемых солей или могут использоваться для идентификации, характеристики или очистки соединений по настоящему изобретению.

[0216] Термин "сольват" относится к соединению по настоящему изобретению или его соли, включая стехиометрический или нестехиометрический растворитель, связанный посредством межмолекулярной нековалентной силы. Если растворителем является вода, сольват представляет собой гидрат.

[0217] Термин "сольват фармацевтически приемлемой соли" означает вещество, образованное путем объединения соединения с фармацевтически приемлемыми кислотой или основанием и растворителем, который включает без ограничения воду, метанол, этанол и т. д. Количество растворителя может быть стехиометрическим или нестехиометрическим. Сольват фармацевтически приемлемой соли включает без ограничения моногидрат моногидрохлорида.

[0218] Термин "пролекарство" можно преобразовать в соединение по настоящему изобретению, обладающее биологической активностью в физиологических условиях или посредством сольволиза. Пролекарство по настоящему изобретению получают путем модификации функциональных групп в соединении, и модификацию можно удалять традиционными операциями или *in vivo*, чтобы получать исходное соединение. Пролекарство включает соединение, образованное путем присоединения гидроксильной или аминогруппы в соединении по настоящему изобретению к любой группе. Если пролекарство соединения по настоящему изобретению вводят млекопитающему, пролекарство диссоциирует с образованием свободной гидроксильной группы и свободной аминогруппы соответственно.

[0219] Термин "фармацевтическая композиция" по настоящему изобретению относится к составу соединения по настоящему изобретению со средой, общепринятой в уровне техники, для доставки биологически активного соединения млекопитающему (например, человеку). При этом среда включает фармацевтически приемлемый носитель. Целью



фармацевтической композиции является способствованию введению в организм, облегчению всасывания активного ингредиента и, таким образом, проявление его биологической активности.

[0220] В настоящем изобретении "фармацевтически приемлемый носитель" включает без ограничения любые приемлемые вспомогательные средства, носители, вспомогательные вещества, вещества, способствующие скольжению, подсластители, разбавители, консерванты, красители/окрашивающие средства, ароматизирующие средства, поверхностно-активные вещества, смачивающие средства, диспергирующие средства, суспендирующие средства, стабилизаторы, изотонические средства, растворители или эмульгаторы для людей или домашнего скота, лицензированные соответствующими государственными учреждениями.

[0221] Термин "вспомогательное вещество" относится к фармацевтически приемлемому инертному ингредиенту. Примеры категорий термина "вспомогательное вещество" включают без ограничения связующие средства, разрыхлители, смазочные средства, вещества, способствующие скольжению, стабилизаторы, наполнители, разбавители и т. д. Вспомогательные вещества могут улучшать эксплуатационные свойства фармацевтического состава, т. е. обеспечивать более подходящее состояние состава для прямого прессования за счет повышения текучести и/или адгезии.

[0222] Термин "лечение" относится к терапевтическому лечению. Когда речь идет о конкретном нарушении, лечение относится к: (1) облегчению одного или более чем одного биологического проявления заболевания или нарушения, (2) вмешательству в (a) одну или более чем одну точку биологического каскада, приводящего к нарушению или вызывающего его, или (b) одно или более чем одно биологическое проявление нарушения, (3) облегчению одного или более чем одного симптома, эффекта или побочного эффекта, связанных с нарушением, или одного или более чем одного симптома, эффекта или побочного эффекта, связанных с нарушением или его лечением, или (4) замедлению прогрессирования нарушения или одного или более чем одного биологического проявления нарушения.

[0223] Термин "предупреждение" относится к снижению риска приобретения или развития заболевания или нарушения.

[0224] Термин "пациент" относится к любому животному, которое будет получать или получало введение соединения или композиции согласно примеру настоящего изобретения, предпочтительно млекопитающему. Термин "млекопитающее" включает любое млекопитающее. Примеры млекопитающих включают без ограничения коров, лошадей, овец, свиней, котов, собак, мышей, крыс, кроликов, морских свинок, обезьян, людей и т. д., предпочтительно людей.

[0225] Термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения, которое является достаточным для эффективного лечения заболевания или нарушения, описанных в данном документе, при введении пациенту. "Терапевтически эффективное количество" будет варьироваться в соответствии с соединением, заболеванием и его тяжестью и возрастом пациента, подлежащего лечению, но при необходимости оно может быть отрегулировано специалистом в данной области техники.

[0226] Термин "воспалительное заболевание кишечника" относится к IBD и используется для описания заболеваний, связанных с хроническим воспалением пищеварительного тракта. В основном к нему относятся: язвенный колит и болезнь Крона. Язвенный колит вызывает воспаление и язвы на поверхностной оболочке толстой и прямой кишки. Болезнь Крона характеризуется воспалением слизистой оболочки пищеварительного тракта, и воспаление обычно влияет на более глубокие слои пищеварительного тракта.

[0227] Для обеспечения реакции на каждой стадии температура реакции может быть выбрана соответствующим образом в зависимости от растворителя, исходного материала, реагента и т. д., и время реакции также может быть выбрано соответствующим образом в соответствии с температурой реакции, растворителем, исходным материалом, реагентом и т. д. После обеспечения реакции на каждой стадии целевое соединение может быть отделено и очищено из реакционной системы традиционными способами, такими как фильтрация, экстракция, перекристаллизация, промывание, хроматография

на колонке с силикагелем, и другими способами. Не затрагивая следующую стадию реакции, целевое соединение также может быть непосредственно использовано на следующей стадии реакции без разделения и очистки.

[0228] Вышеуказанные предпочтительные условия можно произвольно объединять для получения предпочтительных примеров настоящего изобретения без нарушения общеизвестных сведений в уровне техники.

[0229] Положительный и прогрессивный эффект настоящего изобретения заключается в том, что после обширных и углубленных исследований авторы настоящего изобретения неожиданно разработали гетероциклическое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, способ его получения и его применения. Соединение формулы I по настоящему изобретению обладает по меньшей мере одним из следующих преимуществ:

[0230] (1) В настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы I, его сольват, фармацевтически приемлемая соль, сольват фармацевтически приемлемой соли или пролекарство на его основе, и соединение формулы I обладает значительным ингибирующим эффектом в отношении 15-PGDH.

[0231] (2) Оно может значительно увеличить выработку PGE<sub>2</sub> дозозависимым образом при концентрации от 2,5 нМ до 2500 нМ и обладает значительным эффектом в отношении IPF и регенерации печени.

[0232] (3) В сочетании с фармакокинетическими данными на мышах можно увидеть, что соединения по настоящему изобретению демонстрируют превосходные фармакокинетические свойства у мышей и обладают высокой безопасностью и пригодностью для применения в качестве лекарственного средства.

[0233] (4) В настоящем изобретении предусмотрен способ получения соединения формулы I, его сольвата, фармацевтически приемлемой соли, сольвата фармацевтически приемлемой соли или пролекарства на его основе и его промежуточного соединения. Способ прост в эксплуатации, характеризуется высоким выходом и высокой чистотой и может быть использован в промышленном производстве медицинских препаратов.

[0234] Вышеупомянутые и/или дополнительные аспекты и преимущества настоящего изобретения станут очевидными и легко понятными из описания примеров в сочетании со следующими графическими материалами.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0235] На фигуре 1 показан график баллов распространения фиброза у животных в каждой группе в тесте на эффективность модели предупреждения IPF тестового примера 3 по настоящему изобретению; где используется однофакторный дисперсионный анализ: "\*\*\*\*" означает  $p < 0,001$  по сравнению с плацебо, "#" означает  $p < 0,05$  по сравнению с модельной группой G2.

[0236] На фигуре 2 показан график баллов распространения фиброза у животных в каждой группе в тесте на эффективность модели лечения IPF тестового примера 4 по настоящему изобретению; где "\*\*\*\*" означает  $p < 0,001$  по сравнению с G1-плацебо; Т-критерий: "#" означает  $p < 0,05$  по сравнению с модельной группой; "###" означает  $p < 0,01$  по сравнению с модельной группой.

[0237] На фигуре 3 показан график показателей DAI для каждой группы тестового примера 7 по настоящему изобретению; где "\*\*\*\*" означает  $p < 0,001$  по сравнению с контрольной модельной группой G2.

[0238] На фигуре 4 показан график веса толстой кишки/длины толстой кишки/индекса массы тела для каждой группы тестового примера 7 по настоящему изобретению; где используется однофакторный дисперсионный анализ: "\*\*\*\*" означает  $p < 0,001$  по сравнению с контрольной модельной группой G2.

[0239] На фигуре 5 показан график показателей повреждения толстой кишки для каждой группы тестового примера 7 по настоящему изобретению; где "\*\*\*\*" означает  $p < 0,001$  по сравнению с контрольной модельной группой G2, и "\*\*\*" означает  $p < 0,01$  по сравнению с контрольной модельной группой G2.

[0240] На фигуре 6 показан график показателей инфильтрации воспалительными

клетками толстой кишки для каждой группы тестового примера 7 по настоящему изобретению; где "\*\*\*" означает  $p < 0,001$  по сравнению с контрольной модельной группой G2, и "\*" означает  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной модельной группой G2.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНОГО ВАРИАНТА ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

**[0241]** Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано ниже с помощью примеров, однако при этом настоящее изобретение не ограничивается объемом описанных примеров.

**[0242]** Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано ниже в сочетании с конкретными примерами. Следует понимать, что следующее описание представляет собой лишь наиболее предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения и не должно рассматриваться как ограничивающее объем защиты настоящего изобретения. На основе полного понимания настоящего изобретения экспериментальные способы без указания конкретных условий в следующих примерах обычно должны быть реализованы в соответствии с традиционными условиями или условиями, предложенными производителем. Специалисты в данной области техники могут вносить несущественные модификации в технические решения настоящего изобретения, и такие модификации следует рассматривать как включенные в объем охраны настоящего изобретения.

**[0243]** Сокращения в настоящем изобретении определяются следующим образом

**[0244]** Символы или единицы измерения

**[0245]** IC<sub>50</sub>: концентрация полумаксимального ингибирования, которая относится к концентрации, при которой достигается половина максимального ингибирующего эффекта;

**[0246]** М: моль/л, например, *n*-бутиллитий (14,56 мл, 29,1 ммоль, 2,5 М *n*-гексан) означает раствор *n*-бутиллития в *n*-гексане с молярной концентрацией 2,5 моль/л;

[0247] н.: эквивалентная концентрация, например, 2 н. хлористоводородная кислота означает раствор хлористоводородной кислоты с концентрацией 2 моль/л.

[0248] Реагенты

[0249] NBS: *N*-бромсукцинимид;

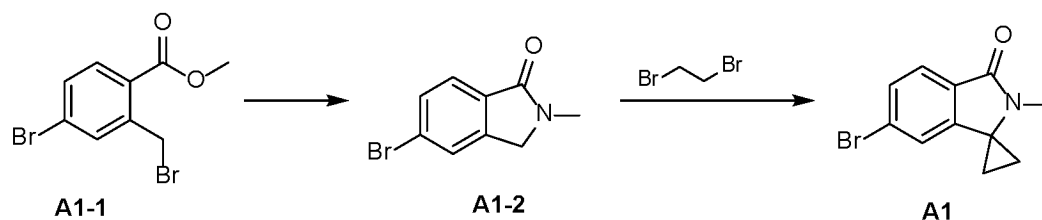
[0250] DMF: *N,N*-диметилформаид;

[0251] IPA: изопропиловый спирт;

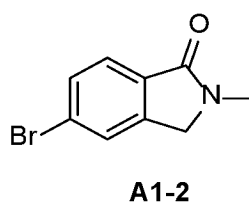
[0252] DEA: диэтиламин.

[0253] Промежуточное соединение **A1**. Получение 6'-бром-2'-метилспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-она

[0254] Путь синтеза промежуточного соединения **A1** являлся следующим.



[0255] Стадия 1. Синтез 5-бром-2-метилизиндолин-1-она (**A1-2**)

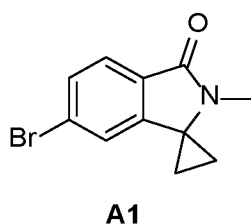


[0256] К смеси метиламина (1,95 мл, 3,9 ммоль) и триэтиламина (0,9 мл, 6,52 ммоль) в 2 М тетрагидрофуране добавляли метил-4-бром-2-(бромметил)бензоат (1 г, 3,26 ммоль) в герметично закрытой пробирке и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 12 часов. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой

высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с гексаном с получением 5-бром-2-метилизоиндолин-1-она (500 мг, выход: 68%).

[0257] LC-MS, масса/заряд (ESI): 225,9 [M+H]<sup>+</sup>.

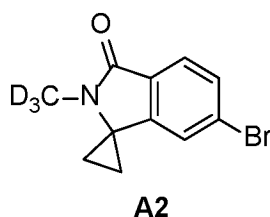
[0258] Стадия 2. Синтез 6'-бром-2'-метилспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-она (A1)



[0259] 5-Бром-2-метилизоиндолин-1-он (500 мг, 2,21 ммоль) растворяли в DMF (20 мл), затем к нему добавляли 1,2-дибромэтан (499 мг, 2,65 ммоль) и карбонат цезия (1,44 г, 4,42 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 12 часов. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат (об./об.) = от 20:1 до 6:1) с получением 6'-бром-2'-метилспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-она (250 мг, выход: 44,8%).

[0260] LC-MS, масса/заряд (ESI): 251,9 [M+H]<sup>+</sup>.

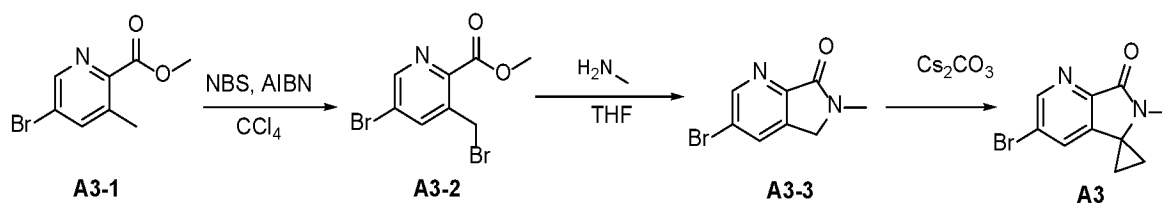
[0261] Промежуточное соединение A2. Получение 6'-бром-2'-(дейтерометил)-спиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-она



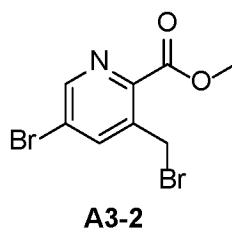
[0262] Промежуточное соединение A2 синтезировали со ссылкой на синтез промежуточного соединения A1 путем замены метиламина на дейтерометиламин. LC-MS, масса/заряд (ESI): 255,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0263] Промежуточное соединение A3. Получение 3'-бром-6'-метилспиро[циклопропан-1,5'-пирроло[3,4-*b*]пиридин]-7'(6'*H*)-она

[0264] Путь синтеза промежуточного соединения A3 являлся следующим.



[0265] Стадия 1. Синтез метил-5-бром-3-(бромметил)пиридин-2-карбоксилата (A3-2)

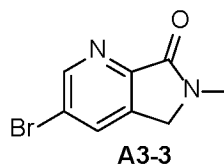


[0266] Метил-5-бром-3-метилпиридин-2-карбоксилат (A3-1) (5 г, 21,73 ммоль) растворяли в тетрахлориде углерода (50 мл), затем к полученному добавляли азобисизобутиронитрил (0,71 г, 4,35 ммоль) и NBS (4,64 г, 26,1 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 80°C в течение 5 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат (об./об.) = от 5:1 до 1:1) с получением соединения 5-бром-3-(бромметил)пиридин-2-карбоксилата (A3-2) (4,5 г, выход: 67%).



[0267] LC-MS, масса/заряд (ESI): 307,8 [M+H]<sup>+</sup>.

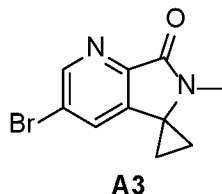
[0268] Стадия 2. Синтез 3-бром-6-метил-5,6-дигидро-7H-пирроло[3,4-*b*]пиридин-7-она (A3-3)



[0269] К смеси метиламина (1,95 мл, 3,9 ммоль) и триэтиламина (0,9 мл, 6,52 ммоль) в 2 М тетрагидрофуране добавляли 5-бром-3-(бромметил)пиридин-2-карбоксилат (1 г, 3,24 ммоль) в герметично закрытой пробирке и реакцию смесь нагревали при 100°C в течение 12 часов. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с гексаном с получением 3-бром-6-метил-5,6-дигидро-7H-пирроло[3,4-*b*]пиридин-7-она (500 мг, выход: 68%).

[0270] LC-MS, масса/заряд (ESI): 226,9 [M+H]<sup>+</sup>.

[0271] Стадия 3. Синтез 3'-бром-6'-метилспиро[циклопропан-1,5'-пирроло[3,4-*b*]пиридин]-7'(6'*H*)-она (A3)



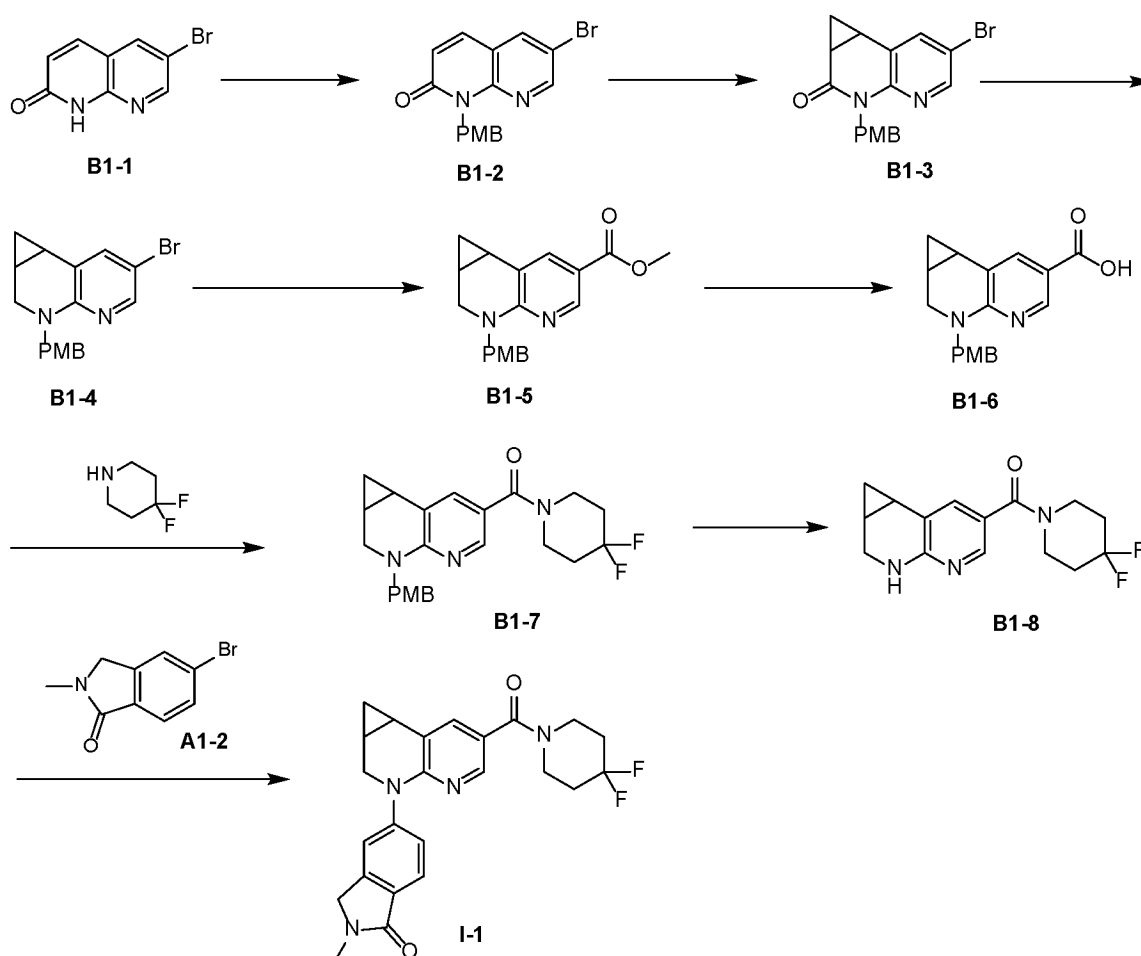
[0272] 3-Бром-6-метил-5,6-дигидро-7H-пирроло[3,4-*b*]пиридин-7-он (500 мг, 2,20 ммоль) растворяли в DMF (20 мл), затем к полученному добавляли 1,2-дибромэтан (496 мг, 2,64 ммоль) и карбонат цезия (1,43 г, 4,40 ммоль) и реакцию смесь нагревали до 100°C в течение 12 часов. После завершения реакции смесь концентрировали при

пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат (об./об.) = от 10:1 до 3:1) с получением 3'-бром-6'-метилспиро[циклопропан-1,5'-пирроло[3,4-*b*]пиридин]-7'(6'*H*)-она (250 мг, выход: 44,9%).

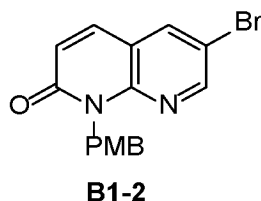
[0273] LC-MS, масса/заряд (ESI): 253,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0274] **Пример 1.** Получение 5-(6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-1,1а,2,7б-тетрагидро-3*H*-циклопропа[*c*][1,8]нафтиридин-3-ил)-2-метилизоиндолин-1-она (**I-1**)

[0275] Путь синтеза целевого **соединения I-1** являлся следующим.



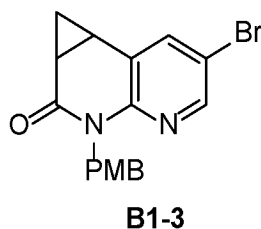
[0276] Стадия 1. Синтез 6-бром-1-(4-метоксибензил)-1,8-нафтиридин-2(1*H*)-она (**B1-2**)



[0277] 6-Бром-1,8-нафтиридин-2(1*H*)-он (500 мг, 2,22 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл), затем к полученному добавляли гидрид натрия (133 мг, 3,33 ммоль, содержание: 60%) при 0-5°C в атмосфере азота и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 0-5°C в течение 1 часа. К полученному добавляли 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (522 мг, 3,33 ммоль) при 0-10°C, а затем обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 25°C в течение 5 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный хлорид аммония (50 мл) для гашения при температуре 0-10°C в атмосфере азота, а затем экстрагировали этилацетатом (50 мл \* 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 6-бром-1-(4-метоксибензил)-1,8-нафтиридин-2(1*H*)-она (**B1-2**) (700 мг, желтый неочищенный продукт), который непосредственно применяли на следующей стадии.

[0278] LC-MS, масса/заряд (ESI): 345,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0279] Стадия 2. Синтез 6-бром-3-(4-метоксибензил)-1,1a,3,7b-тетрагидро-2*H*-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-2-она (**B1-3**)

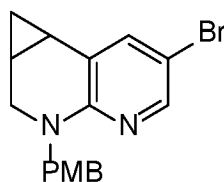


[0280] Гидрид натрия (118 мг, 2,95 ммоль, чистота: 60%) диспергировали в тетрагидрофуране (5 мл) в атмосфере азота, затем к полученному порциями добавляли иодид триметилсульфония (574 мг, 2,61 ммоль) при 0-10°C, а затем обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 0-10°C в течение 1 часа. К полученному

порциями добавляли 6-бром-1-(4-метоксибензил)-1,8-нафтиридин-2(1*H*)-он (600 мг, 1,74 ммоль) при 25°C в атмосфере азота, а затем обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 90°C в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный хлорид аммония (30 мл) для гашения при температуре 0-10°C в атмосфере азота, а затем экстрагировали этилацетатом (50 мл \* 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат (об./об.) = от 20:1 до 6:1) с получением соединения 6-бром-3-(4-метоксибензил)-1,1a,3,7b-тетрагидро-2*H*-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-2-она (**B1-3**) (желтое твердое вещество, 350 мг, выход: 56,1%).

[0281] LC-MS, масса/заряд (ESI): 359,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0282] Стадия 3. Синтез 6-бром-3-(4-метоксибензил)-1a,2,3,7b-тетрагидро-1*H*-циклопропа[с][1,8]нафтиридина (**B1-4**)



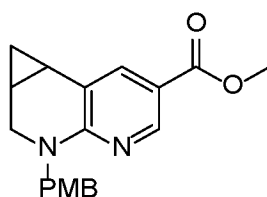
**B1-4**

[0283] К тетрагидрофурану (4 мл) добавляли 6-бром-3-(4-метоксибензил)-1,1a,3,7b-тетрагидро-2*H*-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-2-он (500 мг, 1,39 ммоль) в атмосфере азота, затем к полученному по каплям добавляли раствор диметилсульфида борана (10 М, 1,39 мл, 13,9 ммоль) при 0-10°C, а затем реакционную смесь перемешивали и обеспечивали протекание реакции при 60°C в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл) для гашения при температуре при 0-5°C в атмосфере азота, а затем экстрагировали дихлорметаном (50 мл \* 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного

продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат (об./об.) = от 200:1 до 20:1) с получением соединения 6-бром-3-(4-метоксибензил)-1а,2,3,7b-тетрагидро-1*H*-циклопропа[с][1,8]нафтиридина (**B1-4**) (400 мг, выход: 69,4%) в виде бесцветной жидкости.

[0284] LC-MS, масса/заряд (ESI): 345,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0285] Стадия 4. Синтез метил-3-(4-метоксибензил)-1а,2,3,7b-тетрагидро-1*H*-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-6-карбоксилата (**B1-5**)

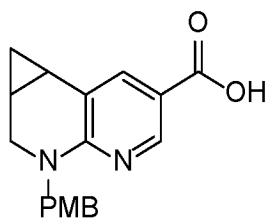


**B1-5**

[0286] В реактор высокого давления добавляли 6-бром-3-(4-метоксибензил)-1а,2,3,7b-тетрагидро-1*H*-циклопропа[с][1,8]нафтиридин (400 мг, 1,16 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (169 мг, 232 мкмоль), триэтиламин (352 мг, 3,48 ммоль) и метанол (10 мл) при 25°C в атмосфере азота, затем атмосферу в реакционной смеси заменяли азотом и к полученному добавляли CO. Реакционную смесь перемешивали и обеспечивали протекание реакции при 120°C, давлении 4 МПа в течение 48 часов, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат (об./об.) = от 200:1 до 20:1) с получением соединения метил-3-(4-метоксибензил)-1а,2,3,7b-тетрагидро-1*H*-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-6-карбоксилата (**B1-5**) (350 мг, выход: 93,1%) в виде белого твердого вещества.

[0287] LC-MS, масса/заряд (ESI): 325,1 [M+H]<sup>+</sup>.

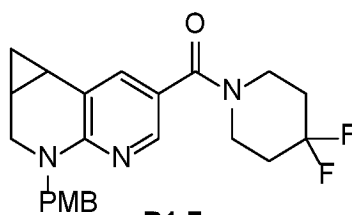
[0288] Стадия 5. Синтез 3-(4-метоксибензил)-1а,2,3,7b-тетрагидро-1*H*-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-6-карбоновой кислоты (**B1-6**)

**B1-6**

**[0289]** К тетрагидрофурану (3 мл) и воде (1 мл) добавляли метил-3-(4-метоксибензил)-1a,2,3,7b-тетрагидро-1H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-6-карбоксилат (340 мг, 1,05 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (176 мг, 4,19 ммоль) в атмосфере азота и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 60°C в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл), затем добавляли 1 М разбавленную хлористоводородную кислоту для регулирования значения pH до 3-4 при 0-10°C и экстрагировали дихлорметаном (50 мл \* 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 3-(4-метоксибензил)-1a,2,3,7b-тетрагидро-1H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-6-карбоновой кислоты (**B1-6**) (320 мг, неочищенный продукт в виде желтого твердого вещества).

**[0290]** LC-MS, масса/заряд (ESI): 310,9 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0291]** Стадия 6. Синтез (4,4-дифторпиперидин-1-ил)(3-(4-метоксибензил)-1a,2,3,7b-тетрагидро-1H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-6-ил)метанона (**B1-7**)

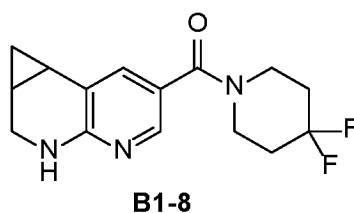
**B1-7**

**[0292]** К *N,N*-диметилформамиду (4 мл) добавляли 3-(4-метоксибензил)-1a,2,3,7b-тетрагидро-1H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-6-карбоновую кислоту (320 мг, 1,03 ммоль), 4,4-дифторпиперидин (249 мг, 2,06 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (399 мг, 3,09 ммоль) и гексафторфосфат 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-

тетраметилурония (784 мг, 2,06 ммоль) в атмосфере азота, а затем реакционную смесь перемешивали и обеспечивали протекание реакции при 25°C в течение 16 часов. К реакционной смеси добавляли воду (30 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (50 мл \* 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат (об./об.) = от 50:1 до 6:1) с получением соединения (4,4-дифторпиперидин-1-ил)(3-(4-метоксибензил)-1а,2,3,7b-тетрагидро-1H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-6-ил)метанона (**B1-7**) (350 мг, выход за две стадии: 82,1%) в виде белого твердого вещества.

[0293] LC-MS, масса/заряд (ESI): 414,3 [M+H]<sup>+</sup>.

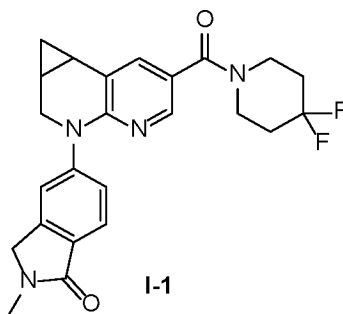
[0294] Стадия 7. Синтез (4,4-дифторпиперидин-1-ил)(1а,2,3,7b-тетрагидро-1H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-6-ил)метанона (**B1-8**)



[0295] К трифторуксусной кислоте (0,2 мл) добавляли (4,4-дифторпиперидин-1-ил)(3-(4-метоксибензил)-1а,2,3,7b-тетрагидро-1H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-6-ил)метанон (50 мг, 121 мкмоль) в атмосфере азота, а затем реакционную смесь перемешивали и обеспечивали протекание реакции при 60°C в течение 4 часов и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (4,4-дифторпиперидин-1-ил)(1а,2,3,7b-тетрагидро-1H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-6-ил)метанона (**B1-8**) (35,0 мг) в виде желтого твердого вещества.

[0296] LC-MS, масса/заряд (ESI): 294,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0297] Стадия 8. 5-(6-(4,4-Дифторпиперидин-1-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-2-метилизоиндолин-1-он (**I-1**)



[0298] К диоксану (1 мл) добавляли (4,4-дифторпиперидин-1-ил)(1а,2,3,7b-тетрагидро-1H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-6-ил)метанон (35,0 мг, 119 мкмоль), карбонат цезия (155 мг, 477 мкмоль), 2-метил-5-бромизоиндолин-1-он (40,4 мг, 179 мкмоль), бис(дибензилиденацетон)палладий (6,86 мг, 11,9 мкмоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (69,0 мг, 119 мкмоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали и обеспечивали протекание реакции при 100°C в течение 12 часов, а затем концентрировали с получением неочищенного продукта. Затем неочищенный продукт подвергали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Synergi C<sub>18</sub> 150 \* 25 мм \* 5 мкм; растворитель: А = вода + 0,1 об. % трифтормуравьиной кислоты (99%), В = ацетонитрил; градиент: от 23% до 53% В, 9 мин.) с получением целевого соединения 5-(6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-2-метилизоиндолин-1-она (I-1) (13,0 мг, выход: 23,5%).

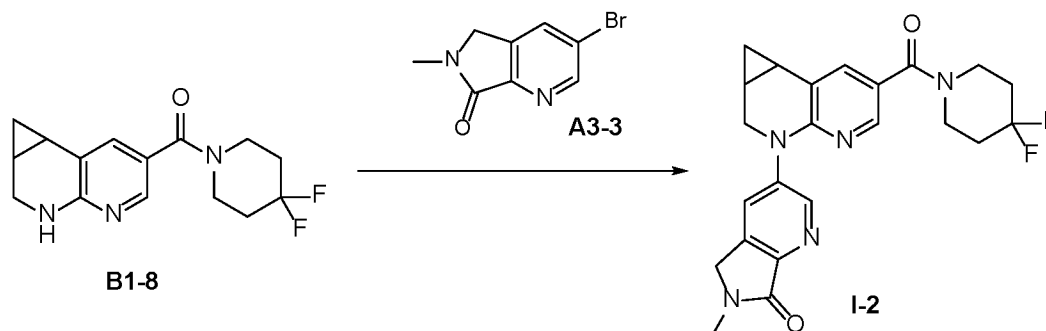
[0299] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,98 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,34 (d, 2H), 3,84-3,92 (m, 2H), 3,74 (br, 4H), 3,18 (s, 3H), 2,00-2,06 (m, 6H), 1,24-1,26 (m, 1H), 1,07-1,10 (m, 1H).

[0300] LC-MS, масса/заряд (ESI): 439,3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0301] **Пример 2.** Получение 3-(6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-6-метил-5,6-дигидро-7H-пирроло[3,4-b]пиридин-7-она (I-2)

[0302] Путь синтеза целевого соединения I-2 являлся следующим.





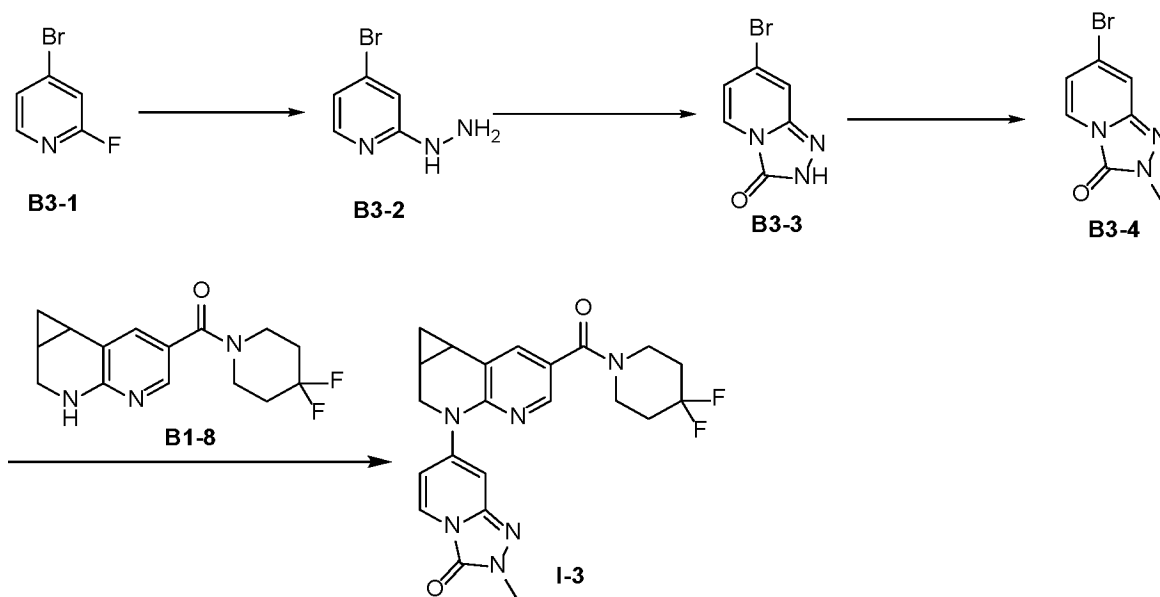
[0303] К диоксану (1 мл) добавляли (4,4-дифторпиперидин-1-ил)(1а,2,3,7b-тетрагидро-1H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-6-ил)метанон (35,0 мг, 119 мкмоль), карбонат цезия (155 мг, 477 мкмоль), 3-бром-6-метил-5,6-дигидро-7H-пирроло[3,4-*b*]пиридин-7-он (40,6 мг, 179 мкмоль), бис(дибензилиденацетон)палладий (6,86 мг, 11,9 мкмоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (69,0 мг, 119 мкмоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали и обеспечивали протекание реакции при 100°C в течение 12 часов, а затем концентрировали с получением неочищенного продукта. Затем неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат (об./об.) = от 5:1 до 1:1) с получением целевого соединения 3-(6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-6-метил-5,6-дигидро-7H-пирроло[3,4-*b*]пиридин-7-она (**I-2**) (15,0 мг, выход: 28,6%).

[0304] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,60 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,60 (br, 4H), 3,10 (s, 3H), 2,18-2,50 (m, 1H), 2,00-2,09 (m, 3H), 1,22-1,23 (m, 2H), 1,06-1,08 (m, 1H), 0,83-0,86 (m, 1H).

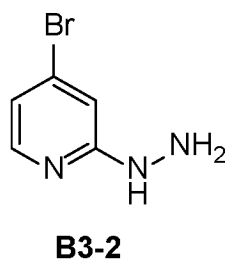
[0305] LC-MS, масса/заряд (ESI): 440,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0306] **Пример 3.** Получение 7-(6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2H)-она (**I-3**)

[0307] Путь синтеза целевого соединения **I-3** являлся следующим.



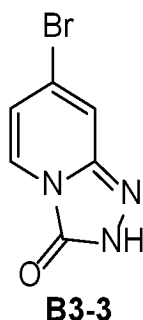
**[0308]** Стадия 1. 4-Бром-2-гидразинопиридин (**B3-2**)



**[0309]** К раствору 4-бром-2-фторпиридина (5 г, 28,4 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли 80% раствор гидразингидрата (17 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов и концентрировали. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл \* 3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и подвергали выпариванию на роторном испарителе до сухого состояния с получением 4-бром-2-гидразинопиридина (3,7 г, выход: 69,3%).

**[0310]** LC-MS, масса/заряд (ESI): 187,9 [M+H]<sup>+</sup>.

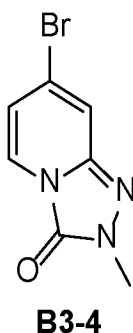
**[0311]** Стадия 2. 7-Бром-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-он (**B3-3**)



[0312] 4-Бром-2-гидразинопиридин (3,2 г, 17,02 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (30 мл) и к полученному добавляли карбонилдиимидазол (5,52 г, 34,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл \* 3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, подвергали выпариванию на роторном испарителе до сухого состояния и суспендировали в этилацетате (10 мл) с получением 7-бром-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-она (2,2 г, выход: 60,4%).

[0313] LC-MS, масса/заряд (ESI): 213,9 [M+H]<sup>+</sup>.

[0314] Стадия 3. 7-Бром-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-он (**B3-4**)

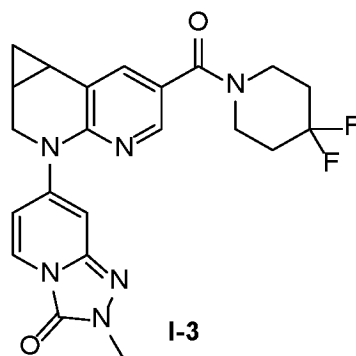


[0315] К смеси 7-бром-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-она (500 мг, 2,33 ммоль) и карбоната цезия (1,14 г, 3,50 ммоль) в DMF (5 мл) по каплям добавляли йодметан (995 мг, 7,01 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл \* 3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным

сульфатом натрия, фильтровали, подвергали выпариванию на роторном испарителе до сухого состояния и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат (об./об.) = от 5:1 до 1:1) с получением 7-бром-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-она (400 мг, выход: 75%).

[0316] LC-MS, масса/заряд (ESI): 227,9 [M+H]<sup>+</sup>.

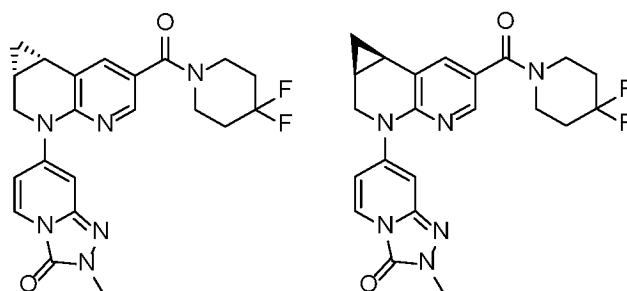
[0317] Стадия 4. 7-(6-(4,4-Дифторпиперидин-1-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3*H*-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-он (I-3)



[0318] К диоксану (1 мл) добавляли (4,4-дифторпиперидин-1-ил)(1а,2,3,7b-тетрагидро-1*H*-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-6-ил)метанон (35,0 мг, 119 мкмоль), карбонат цезия (155 мг, 477 мкмоль), 7-бром-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-он (40,8 мг, 179 мкмоль), бис(добензилиденацетон)палладий (6,86 мг, 11,9 мкмоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (69,0 мг, 119 мкмоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали и обеспечивали протекание реакции при 100°C в течение 12 часов, а затем концентрировали с получением неочищенного продукта. Затем неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат (об./об.) = от 5:1 до 1:1) с получением целевого соединения 7-(6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3*H*-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-она (I-3) (20,0 мг, выход: 38,1%).

[0319] Полученный в результате продукт разделяли посредством SFC (хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза: подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>, подвижная фаза В: IPA + ACN (0,05 об. % DEA); изократическое элюирование: 50 об. % IPA + ACN (0,05 об. % DEA) в CO<sub>2</sub>; скорость потока: 3 мл/мин.; детектор: PDA, температура колонки: 35°C; давление колонки: 100 бар).

[0320] Были получены изомер **I-3A** (RT = 0,743 мин.) и изомер **I-3B** (RT = 1,670 мин.).

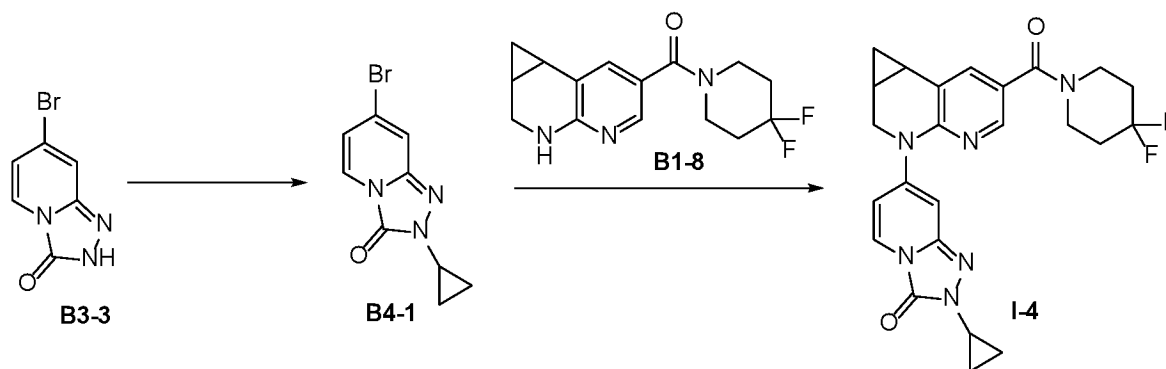


[0321] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,04 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,58 (dd, 2,0 Гц, 1H), 3,90 (d, 1H), 3,70-3,52 (m, 5H), 3,48 (s, 3H), 2,18 (dt, 1H), 2,13-1,93 (m, 5H), 1,06 (dd, 2H).

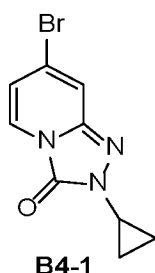
[0322] LC-MS, масса/заряд (ESI): 441,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0323] **Пример 4.** Получение 2-циклопропил-7-(6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-1,1a,2,7b-тетрагидро-3H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2H)-она (**I-4**)

[0324] Путь синтеза целевого соединения **I-4** являлся следующим.



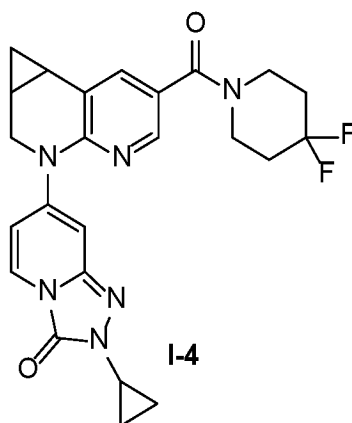
[0325] Стадия 1. 7-Бром-2-циклопропил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-он (**B4-1**)



[0326] К смеси 7-бром-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-она (500 мг, 2,33 ммоль) и карбоната цезия (1,14 г, 3,50 ммоль) в DMF (5 мл) по каплям добавляли циклопропилбромид (848 мг, 7,01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл \* 3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, подвергали выпариванию на роторном испарителе до сухого состояния и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат (об./об.) = от 5:1 до 1:1) с получением 7-бром-2-циклопропил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-она (**B4-1**) (200 мг, выход: 37,5%).

[0327] LC-MS, масса/заряд (ESI): 253,9 [M+H]<sup>+</sup>.

[0328] Стадия 4. 2-Циклопропил-7-(6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3*H*-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-он (**I-4**)

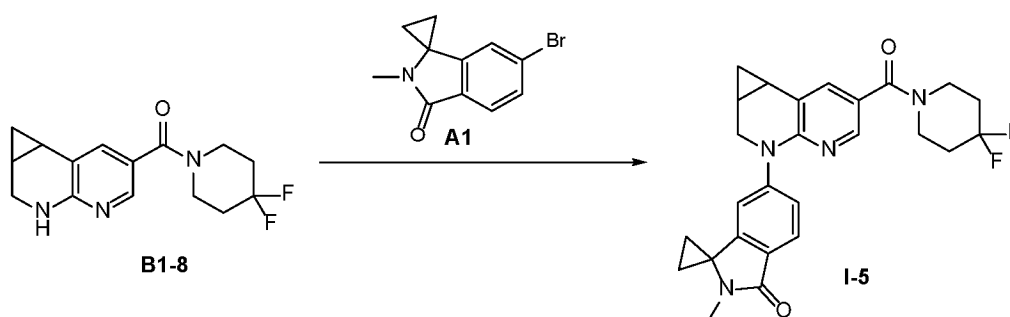


[0329] К диоксану (1 мл) добавляли (4,4-дифторпиперидин-1-ил)(1а,2,3,7b-тетрагидро-1*H*-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-6-ил)метанон (35,0 мг, 119 мкмоль), карбонат цезия (155 мг, 477 мкмоль), 7-бром-2-циклопропил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-он (45,5 мг, 179 мкмоль), бис(добензилиденацетон)палладий (6,86 мг, 11,9 мкмоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (69,0 мг, 119 мкмоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали и обеспечивали протекание реакции при 100°C в течение 12 часов, а затем концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат (об./об.) = от 5:1 до 1:1) с получением целевого соединения 2-циклопропил-7-(6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3*H*-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-она (**I-4**) (20,0 мг, выход: 55,7%).

[0330] LC-MS, масса/заряд (ESI): 467,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0331] **Пример 5.** Получение 6'-(6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3*H*-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-2'-метилспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-она (**I-5**)

[0332] Путь синтеза целевого соединения **I-5** являлся следующим.



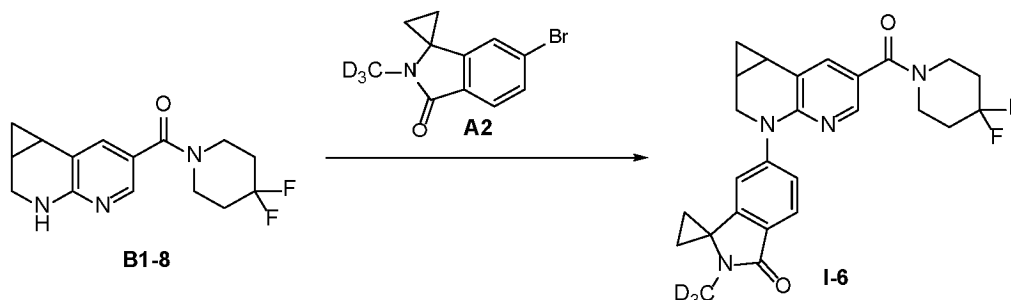
[0333] К диоксану (1 мл) добавляли (4,4-дифторпиперидин-1-ил)(1а,2,3,7b-тетрагидро-1*H*-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-6-ил)метанон (35,0 мг, 119 мкмоль), карбонат цезия (155 мг, 477 мкмоль), 6'-бром-2'-метилспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он (45,1 мг, 179 мкмоль), бис(добензилиденацетон)палладий (6,86 мг, 11,9 мкмоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (69,0 мг, 119 мкмоль) в атмосфере азота.

Реакционную смесь перемешивали и обеспечивали протекание реакции при 100°C в течение 12 часов, а затем концентрировали с получением неочищенного продукта. Затем неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат (об./об.) = от 5:1 до 1:1) с получением целевого соединения 6'-(6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-1,1a,2,7b-тетрагидро-3H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-2'-метилспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-она (**I-5**) (25,0 мг, выход: 45,1%).

[0334] LC-MS, масса/заряд (ESI): 465,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0335] **Пример 6.** Получение 6'-(6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-1,1a,2,7b-тетрагидро-3H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-2'-(дейтерометил)спиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-она (**I-6**)

[0336] Путь синтеза целевого соединения **I-6** являлся следующим.



[0337] К диоксану (1 мл) добавляли (4,4-дифторпиперидин-1-ил)(1a,2,3,7b-тетрагидро-1H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-6-ил)метанон (35,0 мг, 119 мкмоль), карбонат цезия (155 мг, 477 мкмоль), 6'-бром-2'-(дейтерометил)спиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он (45,7 мг, 179 мкмоль), бис(добензилиденацетон)палладий (6,86 мг, 11,9 мкмоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (69,0 мг, 119 мкмоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали и обеспечивали протекание реакции при 100°C в течение 12 часов, а затем концентрировали с получением неочищенного продукта. Затем неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат (об./об.) = от 5:1 до 1:1) с получением целевого соединения 6'-(6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-1,1a,2,7b-тетрагидро-3H-

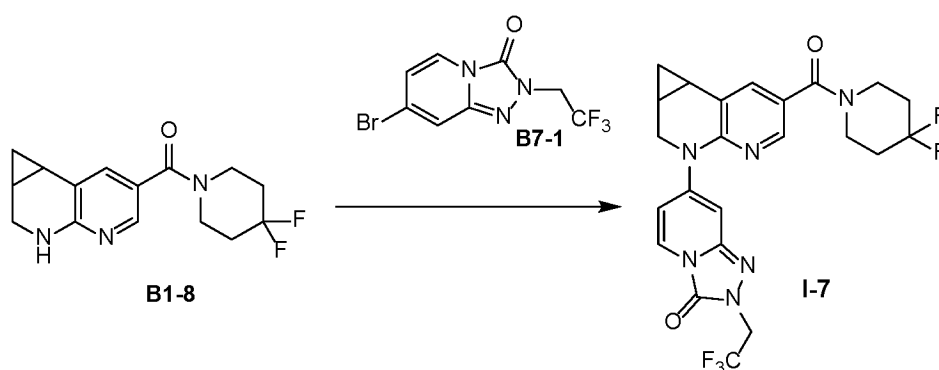


циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-2'-(дейтерометил)спиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-она (**I-6**) (26,0 мг, выход: 46,6%).

[0338] LC-MS, масса/заряд (ESI): 468,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0339] **Пример 7.** Получение 7-(6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-она (**I-7**)

[0340] Путь синтеза целевого соединения **I-7** являлся следующим.

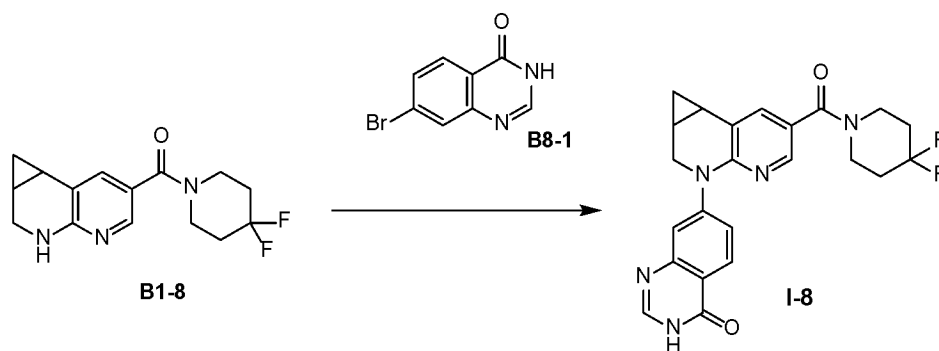


[0341] К диоксану (1 мл) добавляли (4,4-дифторпиперидин-1-ил)(1а,2,3,7b-тетрагидро-1H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-6-ил)метанон (50,0 мг, 170 мкмоль), карбонат цезия (166 мг, 510 мкмоль), 7-бром-2-(2,2,2-трифторэтил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (**B7-1** синтезировали со ссылкой на WO2020145250A1) (60,6 мг, 205 мкмоль), бис(дибензилиденацетон)палладий (9,8 мг, 1,70 мкмоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (98,6 мг, 1,70 мкмоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали и обеспечивали протекание реакции при 100°C в течение 12 часов, а затем концентрировали с получением неочищенного продукта. Затем неочищенный продукт подвергали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Synergi C<sub>18</sub> 150 \* 25 мм \* 5 мкм; растворитель: А = вода + 0,1 об. % трифтормуравьиной кислоты (99%), В = ацетонитрил; градиент: от 25% до 56% В, 8 мин.) с получением целевого соединения 7-(6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-она (**I-7**) (18,8 мг, выход: 21,6%).

[0342] LC-MS, масса/заряд (ESI): 509,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0343] **Пример 8.** Получение 7-(6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-она (**I-8**)

[0344] Путь синтеза целевого соединения **I-8** являлся следующим.

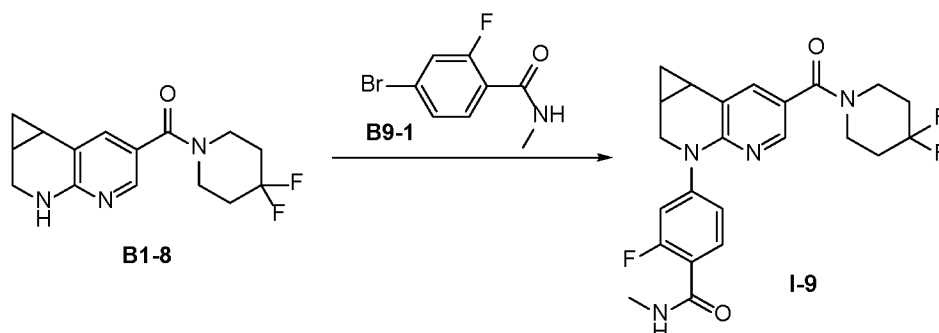


[0345] К диоксану (1 мл) добавляли (4,4-дифторпиперидин-1-ил)(1а,2,3,7b-тетрагидро-1H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-6-ил)метанон (50,0 мг, 170 мкмоль), карбонат цезия (166 мг, 510 мкмоль), 7-бромхиназолин-4(3H)-он (46,0 мг, 205 мкмоль), бис(дибензилиденацетон)палладий (9,8 мг, 1,70 мкмоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (98,6 мг, 1,70 мкмоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали и обеспечивали протекание реакции при 100°C в течение 12 часов, а затем концентрировали с получением неочищенного продукта. Затем неочищенный продукт подвергали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Synergi C<sub>18</sub> 150 \* 25 мм \* 5 мкм; растворитель: А = вода + 0,1 об. % трифтормуравьиной кислоты (99%), В = ацетонитрил; градиент: от 29% до 60% В, 7 мин.) с получением целевого соединения 7-(6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-она (**I-8**) (25,0 мг, выход: 33,0%).

[0346] LC-MS, масса/заряд (ESI): 438,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0347] **Пример 9.** Получение 4-(6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-2-фтор-N-метилбензамида (**I-9**)

[0348] Путь синтеза целевого соединения **I-9** являлся следующим.

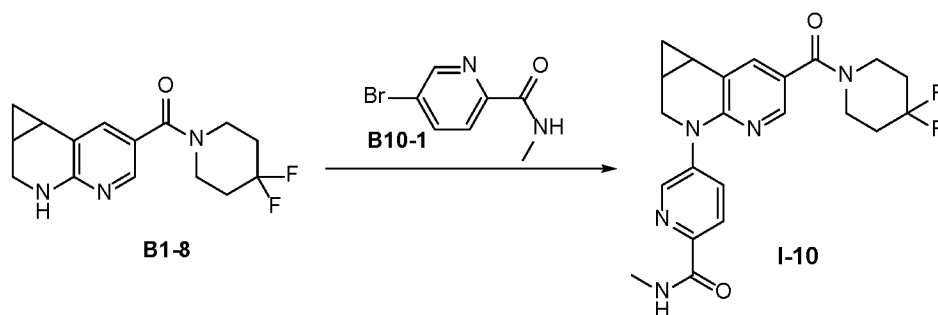


[0349] К диоксану (1 мл) добавляли (4,4-дифторпиперидин-1-ил)(1а,2,3,7b-тетрагидро-1*H*-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-6-ил)метанон (50,0 мг, 170 мкмоль), карбонат цезия (166 мг, 510 мкмоль), 4-бром-2-фтор-*N*-метилбензамид (47,5 мг, 205 мкмоль), бис(дипенилиден)ацетон)палладий (9,8 мг, 1,70 мкмоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (98,6 мг, 1,70 мкмоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали и обеспечивали протекание реакции при 100°C в течение 12 часов, а затем концентрировали с получением неочищенного продукта. Затем неочищенный продукт подвергали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Synergi C<sub>18</sub> 150 \* 25 мм \* 5 мкм; растворитель: А = вода + 0,1 об. % трифтормуравьиной кислоты (99%), В = ацетонитрил; градиент: от 20% до 70% В, 9 мин.) с получением целевого соединения 4-(6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3*H*-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-2-фтор-*N*-метилбензамида (**I-9**) (30,5 мг, выход: 40,3%).

[0350] LC-MS, масса/заряд (ESI): 445,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0351] **Пример 10.** Получение 5-(6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3*H*-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-*N*-метилпиколинамида (**I-10**)

[0352] Путь синтеза целевого соединения **I-10** являлся следующим.

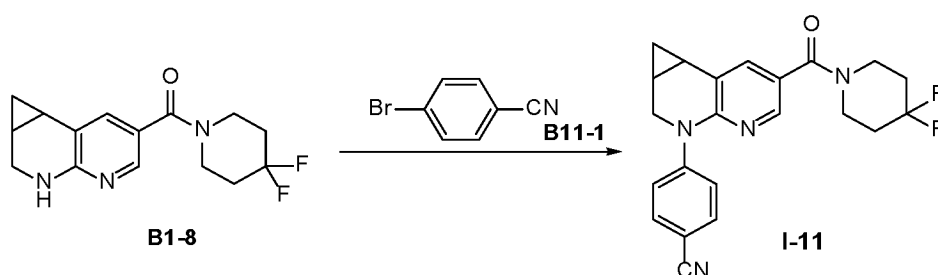


[0353] К диоксану (1 мл) добавляли (4,4-дифторпиперидин-1-ил)(1а,2,3,7b-тетрагидро-1*H*-циклопропа[*c*][1,8]нафтиридин-6-ил)метанон (50,0 мг, 170 мкмоль), карбонат цезия (166 мг, 510 мкмоль), 5-бром-*N*-метилпиколинамид (44,0 мг, 205 мкмоль), бис(добензилиденацетон)палладий (9,8 мг, 1,70 мкмоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (98,6 мг, 1,70 мкмоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали и обеспечивали протекание реакции при 100°C в течение 12 часов, а затем концентрировали с получением неочищенного продукта. Затем неочищенный продукт подвергали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Synergi C<sub>18</sub> 150 \* 25 мм \* 5 мкм; растворитель: А = вода + 0,1 об. % трифтормуравьиной кислоты (99%), В = ацетонитрил; градиент: от 18% до 75% В, 10 мин.) с получением целевого соединения 5-(6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3*H*-циклопропа[*c*][1,8]нафтиридин-3-ил)-*N*-метилпиколинамида (**I-10**) (26,5 мг, выход: 36,4%).

[0354] LC-MS, масса/заряд (ESI): 428,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0355] **Пример 11.** Получение 4-(6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3*H*-циклопропа[*c*][1,8]нафтиридин-3-ил)бензонитрила (**I-11**)

[0356] Путь синтеза целевого соединения **I-11** являлся следующим.



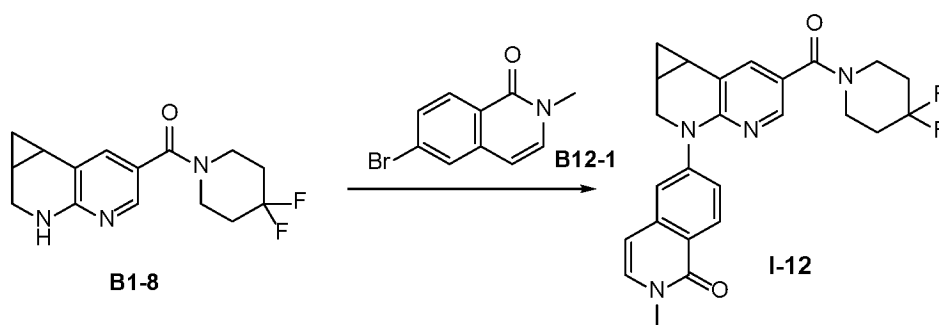
[0357] К диоксану (1 мл) добавляли (4,4-дифторпиперидин-1-ил)(1а,2,3,7b-тетрагидро-1H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-6-ил)метанон (50,0 мг, 170 мкмоль), карбонат цезия (166 мг, 510 мкмоль), 4-бромбензонитрил (37,2 мг, 205 мкмоль), бис(добензилиденацетон)палладий (9,8 мг, 1,70 мкмоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (98,6 мг, 1,70 мкмоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали и обеспечивали протекание реакции при 100°C в течение 12 часов, а затем концентрировали с получением неочищенного продукта. Затем неочищенный продукт подвергали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Synergi C<sub>18</sub> 150 \* 25 мм \* 5 мкм; растворитель: А = вода + 0,1 об. % трифтормуравьиной кислоты (99%), В = ацетонитрил; градиент: от 30% до 80% В, 12 мин.) с получением целевого соединения 4-(6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)бензонитрила (28,8 мг, выход: 42,8%).

[0358] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,01 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,94 (d, 1H), 3,85-3,63 (m, 5H), 2,04 (ddd, 6H), 1,18 (q, 1H), 1,11 (td, 1H).

[0359] LC-MS, масса/заряд (ESI): 395,2 [M+H]<sup>+</sup>.

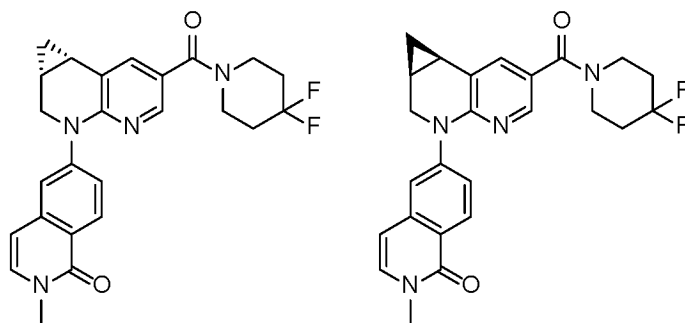
[0360] **Пример 12.** Получение 6-(6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-2-метилизохинолин-1(2H)-она (**I-12**)

[0361] Путь синтеза целевого соединения **I-12** являлся следующим.



[0362] К диоксану (1 мл) добавляли (4,4-дифторпиперидин-1-ил)(1а,2,3,7b-тетрагидро-1H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-6-ил)метанон (50,0 мг, 170 мкмоль), карбонат цезия (166 мг, 510 мкмоль), 6-бром-2-метилизохинолин-1(2H)-он (48,7 мг, 205 мкмоль), бис(дибензилиденацетон)палладий (9,8 мг, 1,70 мкмоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (98,6 мг, 1,70 мкмоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали и обеспечивали протекание реакции при 100°C в течение 12 часов, а затем концентрировали с получением неочищенного продукта. Затем неочищенный продукт подвергали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Synergi C<sub>18</sub> 150 \* 25 мм \* 5 мкм; растворитель: А = вода + 0,1 об. % трифтормуравьиной кислоты (99%), В = ацетонитрил; градиент: от 30% до 70% В, 10 мин.) с получением целевого соединения 6-(6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-2-метилизохинолин-1(2H)-она (**I-12**) (21,1 мг, выход: 27,5%).

[0363] Полученный в результате продукт разделяли посредством SFC (хроматографическая колонка: Chiralpak AS-3 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза: подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>, подвижная фаза В: IPA + ACN (0,05 об. % DEA); изократическое элюирование: 40 об. % IPA (0,05 об. % DEA) в CO<sub>2</sub>; скорость потока: 3 мл/мин.; детектор: PDA, температура колонки: 35°C; давление колонки: 100 бар). Были получены изомер **I-12А** (RT = 0,816 мин.) и изомер **I-12В** (RT = 1,477 мин.).

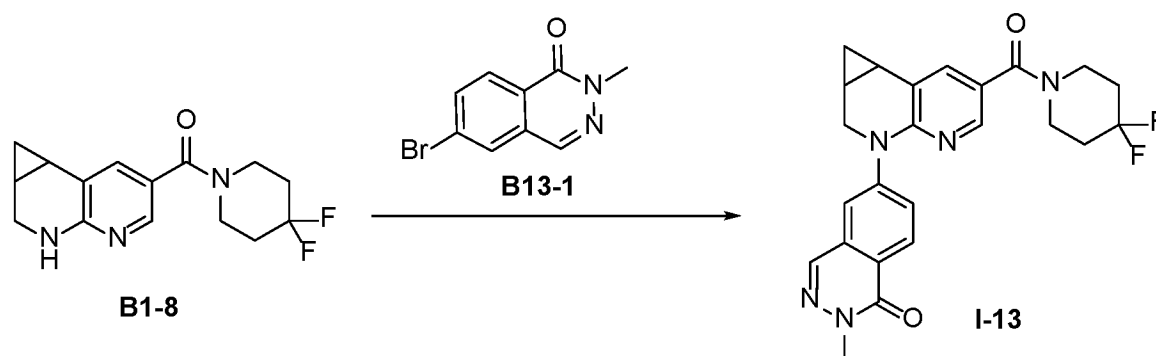


[0364] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,33 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 3,91 (dd, 2H), 3,81-3,62 (m, 4H), 3,58 (s, 3H), 2,09-1,95 (m, 6H), 1,25 (s, 1H), 1,09 (s, 1H).

[0365] LC-MS, масса/заряд (ESI): 451,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0366] **Пример 13.** Получение 6-(6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3H-циклопропа[с]хинолин-3-ил)-2-метилфталазин-1(2H)-она (**I-13**)

[0367] Путь синтеза целевого соединения **I-13** являлся следующим.



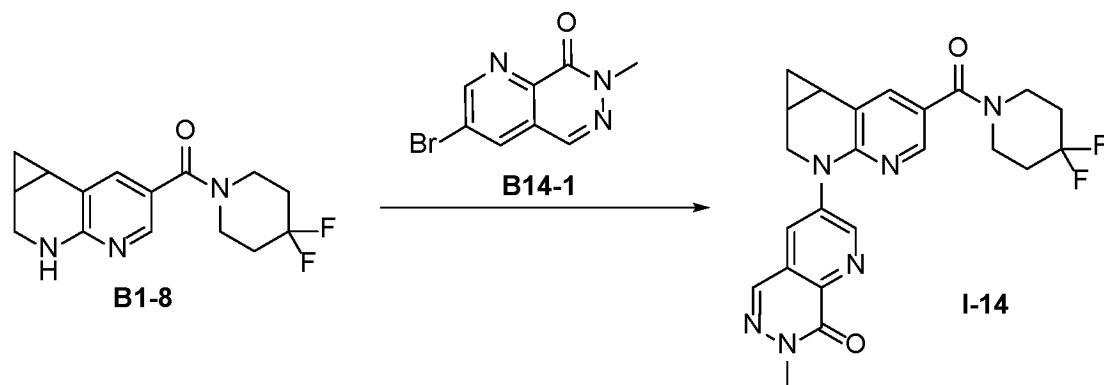
[0368] Соединение **I-13** синтезировали со ссылкой на соединение **I-1** путем замены **A1-2** промежуточным соединением **B13-1**, которое синтезировали со ссылкой на патент WO2021016333.

[0369] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,33 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 3,91 (dd, 2H), 3,81-3,62 (m, 4H), 3,58 (s, 3H), 2,09-1,95 (m, 6H), 1,25 (s, 1H), 1,09 (s, 1H).

[0370] LC-MS, масса/заряд (ESI): 451,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0371] **Пример 14.** Получение 3-(6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3H-циклопропа[с]хинолин-3-ил)-7-метилпиридо[2,3-*d*]пиридазин-8(7H)-она (**I-14**)

[0372] Путь синтеза целевого соединения **I-14** являлся следующим.



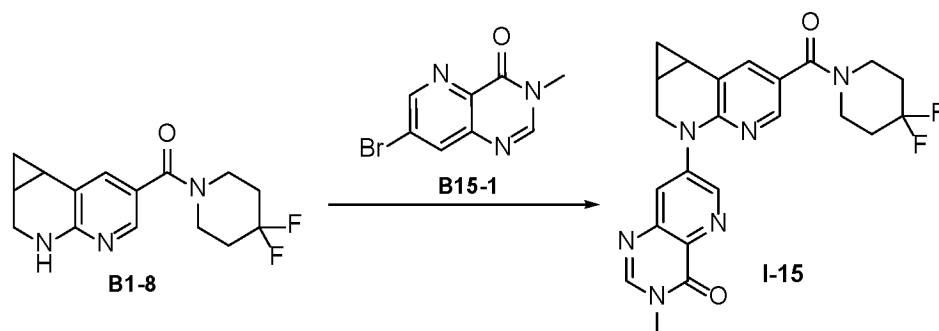
[0373] Соединение **I-14** синтезировали со ссылкой на **соединение I-1** путем замены **A1-2** промежуточным соединением **B14-1**, которое синтезировали со ссылкой на патент WO2021016333.

[0374]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,07 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 3,75-4,04 (m, 9H), 2,03-2,13 (m, 5H), 1,18-1,25 (m, 3H).

[0375] LC-MS, масса/заряд (ESI): 452,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0376] **Пример 15.** Получение 7-(6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3H-циклопропа[с]хинолин-3-ил)-3-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4(3H)-она (**I-15**)

[0377] Путь синтеза целевого **соединения I-15** являлся следующим.



[0378] Соединение **I-15** синтезировали со ссылкой на **соединение I-1** путем замены **A1-2** промежуточным соединением **B15-1**, которое синтезировали со ссылкой на патент WO2021016333.

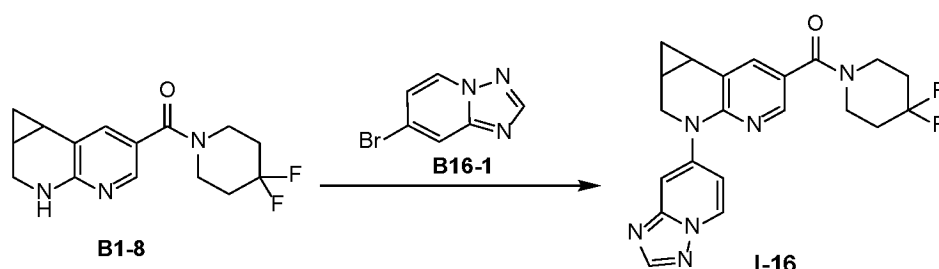


[0379]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,89 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,66-3,85 (m, 8H), 2,03-2,13 (m, 5H), 1,25-1,31 (m, 3H).

[0380] LC-MS, масса/заряд (ESI): 452,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0381] **Пример 16.** Получение (3-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-ил)-1а,2,3,7b-тетрагидро-1*H*-циклопропа[*c*][1,8]нафтиридин-6-ил)(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метанона (**I-16**)

[0382] Путь синтеза целевого соединения **I-16** являлся следующим.



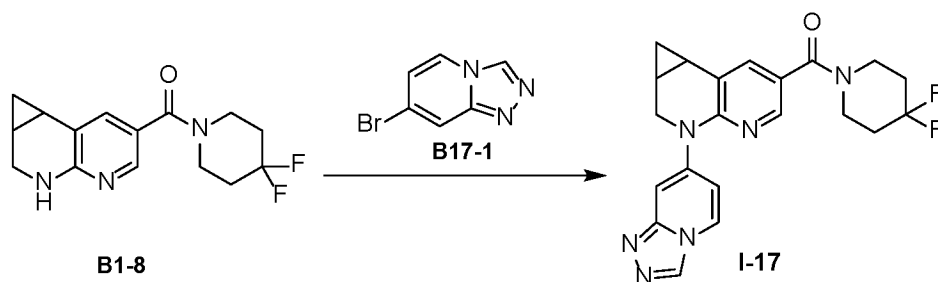
[0383] Соединение **I-16** синтезировали со ссылкой на соединение **I-1** путем замены **A1-2** промежуточным соединением **B16-1**.

[0384]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,37 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 4,03 (d, 1H), 3,82 (d, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,10 (dd, 2H), 2,02 (s, 4H), 1,22 (dd, 1H), 1,15 (td, 1H).

[0385] LC-MS, масса/заряд (ESI): 411,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0386] **Пример 17.** Получение (3-([1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ил)-1а,2,3,7b-тетрагидро-1*H*-циклопропа[*c*][1,8]нафтиридин-6-ил)(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метанона (**I-17**)

[0387] Путь синтеза целевого соединения **I-17** являлся следующим.



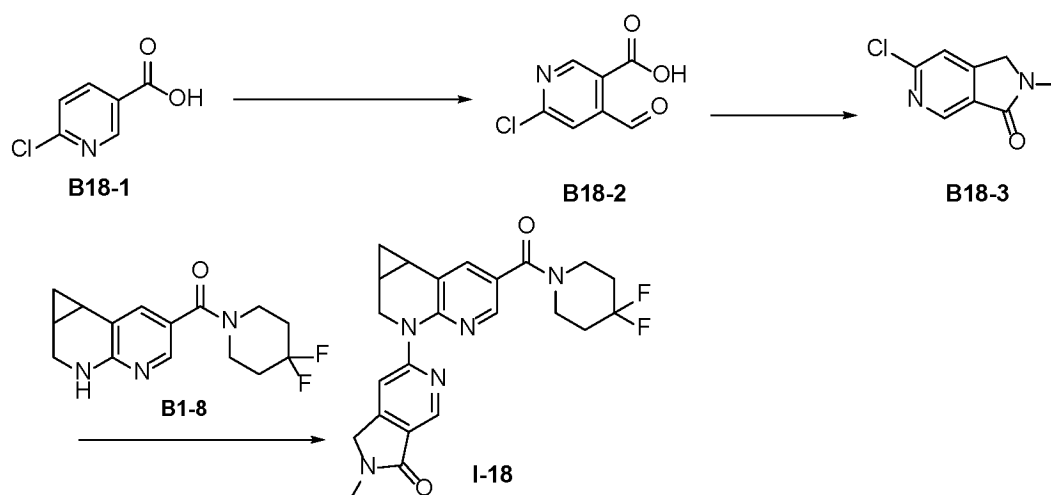
[0388] Соединение **I-17** синтезировали со ссылкой на соединение **I-1** путем замены **A1-2** промежуточным соединением **B17-1**.

[0389]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,67 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,03 (d, 1H), 3,81 (d, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,11 (dd, 2H), 2,02 (s, 4H), 1,18 (ddd, 2H).

[0390] LC-MS, масса/заряд (ESI): 411,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0391] **Пример 18.** Получение 6-(6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-1,1a,2,7b-тетрагидро-3H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-2-метил-1,2-дигидро-3H-пирроло[3,4-с]пиридин-3-она (**I-18**)

[0392] Путь синтеза целевого соединения **I-18** являлся следующим.



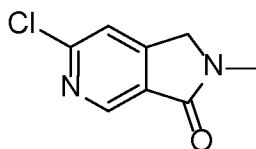
[0393] Стадия 1. Синтез 6-хлор-4-формилникотиновой кислоты (**B18-2**)

**B18-2**

[0394] К раствору 2,2,6,6-тетраметилпиперидина в тетрагидрофуране (50 мл) по каплям добавляли *n*-бутиллитий (40,6 мл, 102 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . После завершения добавления по каплям, реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 30 минут, а затем перемешивали при  $-50^{\circ}\text{C}$  в течение 30 минут. Затем к полученному по каплям добавляли раствор 6-хлорникотиновой кислоты (4 г, 25,4 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . После завершения добавления по каплям, реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 30 минут, а затем перемешивали при  $-50^{\circ}\text{C}$  в течение 30 минут. Затем к полученному по каплям добавляли *N,N*-диметилформаид (12 мл, 155,2 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  и реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли 2 н. HCl для гашения при  $0^{\circ}\text{C}$  и регулирования значения pH до 7, подвергали выпариванию на ротаторном испарителе для удаления большей части тетрагидрофуранового растворителя, затем добавляли 2 н. HCl для регулирования значения pH до 3 и осаждения большого количества твердого вещества и фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (40 мл), высушивали при пониженном давлении, а затем высушивали с получением 1,61 г соединения 6-хлор-4-формилникотиновой кислоты (**B18-2**) (1,61 г, выход: 34,2%) в виде светло-серого твердого вещества.

[0395] LC-MS, масса/заряд (ESI): 183,8 [M-H]<sup>-</sup>.

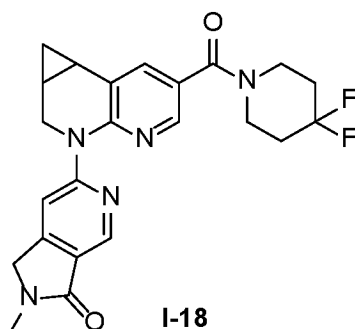
[0396] Стадия 2. Синтез 6-хлор-2-метил-1,2-дигидро-3*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-3-она (**B18-3**)

**B18-3**

[0397] К суспензии 6-хлор-4-формилникотиновой кислоты (520 мг, 2,8 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (1,12 мл, 19,6 ммоль) добавляли 40% водный раствор метиламина (0,36 мл, 3,22 ммоль), раствор HCl в диоксане (4 М, 0,77 мл, 3,08 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (891 мг, 4,2 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, а затем перемешивали при 60°C в течение 5 часов. Затем к полученному добавляли 40% водный раствор метиламина (0,25 мл, 2,24 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (475 мг, 2,24 ммоль) при комнатной температуре и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при комнатной температуре в течение дополнительных 18 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат (30 мл), промывали 1 М раствором карбоната натрия (30 мл), промывали водой (30 мл), промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением соединения 6-хлор-2-метил-1,2-дигидро-3*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-3-она (**B18-3**) (желтое твердое вещество, 312,2 мг, выход: 61%).

[0398] LC-MS, масса/заряд (ESI): 183,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0399] Стадия 3. Синтез 6-(6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3*H*-циклопропа[*c*][1,8]нафтиридин-3-ил)-2-метил-1,2-дигидро-3*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-3-она (**I-18**)

**I-18**

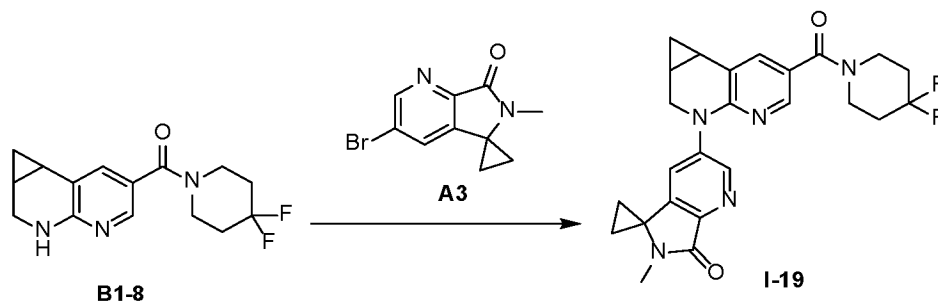
[0400] Соединение **I-18** синтезировали со ссылкой на синтез соединения **I-1** путем замены **A1-2** промежуточным соединением **B18-3**.

[0401]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,58 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,41 (dd, 2H), 3,63 (s, 4H), 3,34 (s, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,19 (td, 1H), 2,15-1,99 (m, 5H), 1,09-1,01 (m, 1H), 0,90 (d, 1H).

[0402] LC-MS, масса/заряд (ESI): 440,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0403] **Пример 19.** Получение 3'-(6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-6'-метилспиро[циклопропан-1,5'-пирроло[3,4-b]пиридин]-7'(6'H)-она (**I-19**)

[0404] Путь синтеза целевого соединения **I-19** являлся следующим.



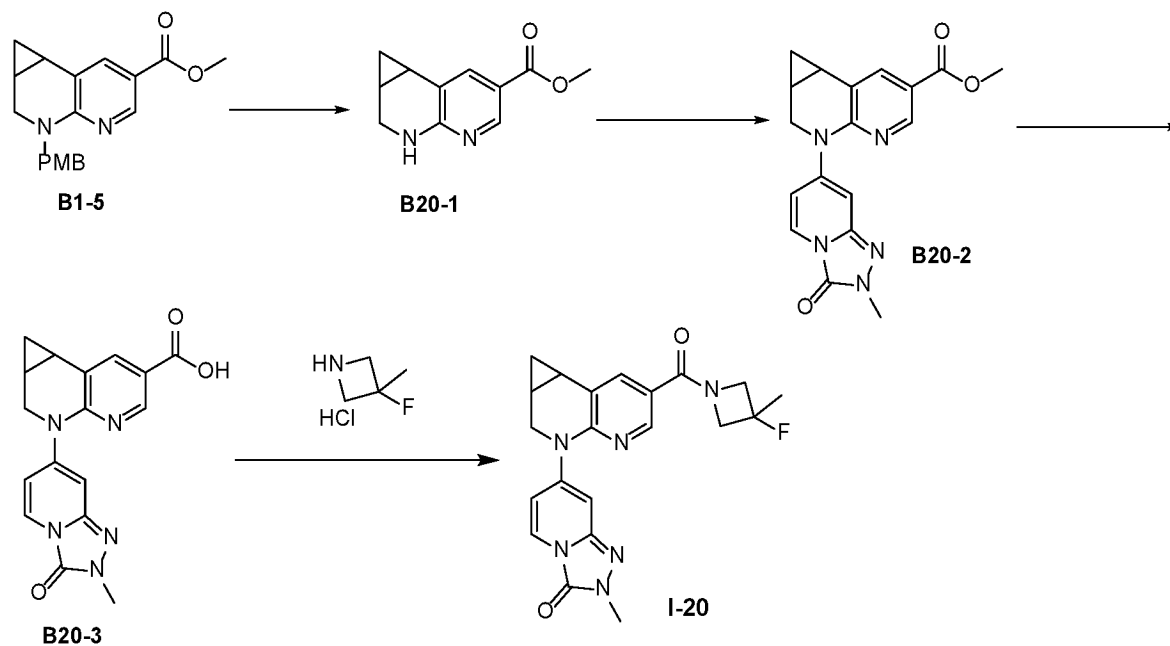
[0405] Соединение **I-19** синтезировали со ссылкой на соединение **I-1** путем замены **A1-2** промежуточным соединением **A3**.

[0406]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,64 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 3,94-3,91 (m, 2H), 3,81-3,76 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,07-2,04 (m, 3H), 1,73-1,62 (m, 6H), 1,37 (s, 1H), 1,28-1,23 (m, 3H), 1,19-1,17 (m, 1H).

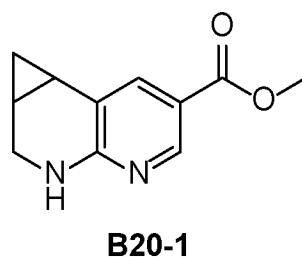
[0407] LC-MS, масса/заряд (ESI): 466,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0408] **Пример 20.** Получение 7-(6-(3-фтор-3-метилазетидин-1-карбонил)-1а,2-дигидро-1H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3(7bH)-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-она (**I-20**)

[0409] Путь синтеза целевого соединения **I-20** являлся следующим.



[0410] Стадия 1. Метил-1a,2,3,7b-тетрагидро-1H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-6-карбоксилат (**B20-1**)

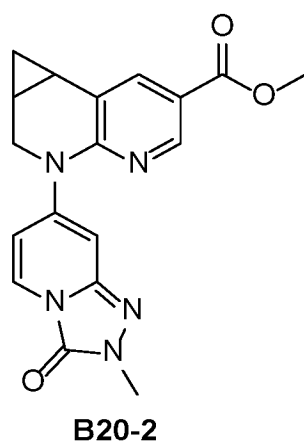


[0411] Метил-3-(4-метоксибензил)-1a,2,3,7b-тетрагидро-1H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-6-карбоксилат (35 г, 108 ммоль) помещали в одnogорлую колбу (500 мл), затем к полученному добавляли трифторуксусную кислоту (83 мл) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 часов. После завершения реакции реакционную смесь подвергали выпариванию на роторном испарителе для удаления трифторуксусной кислоты. К остатку медленно добавляли воду (500 мл), затем добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту для регулирования значения pH до 1 и экстрагировали этилацетатом (300 мл \* 3). Затем к водной фазе добавляли порошок карбоната натрия для регулирования значения pH до 9 и

экстрагировали дихлорметаном (500 мл \* 3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением метил-1а,2,3,7b-тетрагидро-1*H*-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-6-карбоксилата (20,3 г, выход: 92%).

[0412] LC-MS, масса/заряд (ESI): 205,1 [M+H]<sup>+</sup>.

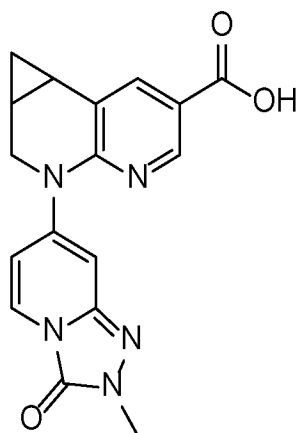
[0413] Стадия 2. Метил-3-(2-метил-3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ил)-1а,2,3,7b-тетрагидро-1*H*-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-6-карбоксилат (**B20-2**)



[0414] К диоксану (200 мл) добавляли метил-1а,2,3,7b-тетрагидро-1*H*-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-6-карбоксилат (19,4 г, 95 ммоль), карбонат цезия (77 г, 237 ммоль), 7-бром-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-он (23,83 г, 104 ммоль), бис(добензилиденацетон)палладий (8,7 г, 9,5 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (5,5 г, 19,5 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали и обеспечивали протекание реакции при 85°C в течение 12 часов, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. К неочищенному продукту добавляли этилацетат (90 мл) и петролейный эфир (180 мл), перемешивали и суспендировали в течение 2 часов и фильтровали с получением метил-3-(2-метил-3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ил)-1а,2,3,7b-тетрагидро-1*H*-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-6-карбоксилата (44 г, неочищенный продукт).

[0415] LC-MS, масса/заряд (ESI): 352,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0416] Стадия 3. 3-(2-Метил-3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ил)-1а,2,3,7b-тетрагидро-1*H*-циклопропа[*c*][1,8]нафтиридин-6-карбоновая кислота (**B20-3**)



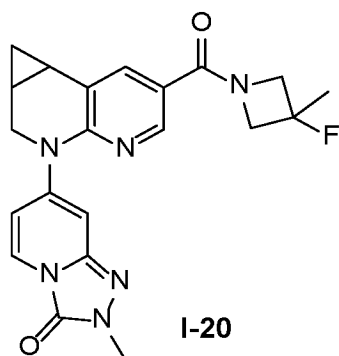
**B20-3**

[0417] Неочищенный продукт, представляющий собой метил-3-(2-метил-3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ил)-1а,2,3,7b-тетрагидро-1*H*-циклопропа[*c*][1,8]нафтиридин-6-карбоксилат (41,3 г, 118 ммоль), растворяли в смешанном растворе тетрагидрофурана (300 мл), метанола (60 мл) и воды (60 мл), затем к полученному добавляли моногидрат гидроксида лития (24,66 г, 588 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который растворяли в воде (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (300 мл \* 3). Затем к водной фазе по каплям добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту при перемешивании для регулирования значения рН до 1 и фильтровали с получением 3-(2-метил-3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ил)-1а,2,3,7b-тетрагидро-1*H*-циклопропа[*c*][1,8]нафтиридин-6-карбоновой кислоты (27 г, выход за две стадии: 87%).

[0418] LC-MS, масса/заряд (ESI): 338,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0419] Стадия 4. 7-(6-(3-Фтор-3-метилазетидин-1-карбонил)-1а,2-дигидро-1*H*-циклопропа[*c*][1,8]нафтиридин-3(7b*H*)-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-он (**I-20**)





**[0420]** К *N,N*-диметилформамиду (5 мл) добавляли 3-(2-метил-3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ил)-1а,2,3,7b-тетрагидро-1*H*-циклопропа[*c*][1,8]нафтиридин-6-карбоновую кислоту (280 мг, 830 мкмоль), гидрохлорид 3-фтор-3-метилазетидина (148 мг, 1,18 ммоль), гексафторфосфат 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония (316 мг, 830 мкмоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (107 мг, 830 мкмоль) в атмосфере азота и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 25°C в течение 8 часов в атмосфере азота. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли воду (50 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (60 мл \* 2). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии и использовали следующий способ разделения (колонка: Phenomenex Synergi C<sub>18</sub> 150 \* 50 мм \* 10 мкм; растворитель: А = вода + 0,1 об. % бикарбоната аммония (99%), В = ацетонитрил; градиент: от 16% до 46%, 10 мин.) с получением целевого соединения 7-(6-(3-фтор-3-метилазетидин-1-карбонил)-1а,2-дигидро-1*H*-циклопропа[*c*][1,8]нафтиридин-3(7b*H*)-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-она (**I-20**) (218 мг, выход: 62,9%).

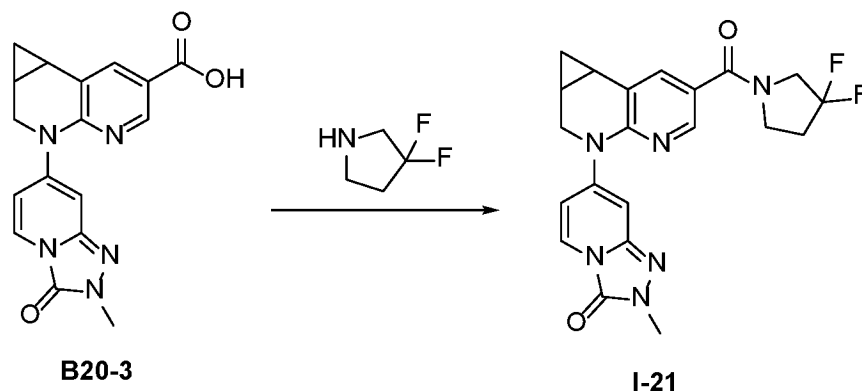
**[0421]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,23 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,52-6,54 (m, 2H), 4,39-4,46 (m, 2H), 4,21-4,25 (m, 2H), 3,92-3,95 (m, 1H), 3,71-3,73 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,05-2,14 (m, 2H), 1,63-1,68 (m, 3H), 1,11-1,16 (m, 2H).

**[0422]** LC-MS, масса/заряд (ESI): 409,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0423] Пример 21.** Получение 7-(6-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-1,1а,2,7b-

тетрагидро-3*H*-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-она (**I-21**)

[0424] Путь синтеза целевого соединения **I-21** являлся следующим.



[0425] 3-(2-Метил-3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ил)-1*a*,2,3,7*b*-тетрагидро-1*H*-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-6-карбоновую кислоту (200 мг, 0,6 ммоль), 3,3-дифторпирролидин (62 мг, 0,7 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (155 мг, 1,2 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (10 мл), затем к полученному добавляли гексафторфосфат 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония (270 мг, 0,7 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 25°C в течение 1 часа. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и трижды экстрагировали этилацетатом (90 мл). Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли посредством обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии и использовали следующий способ разделения (колонка: Phenomenex C<sub>18</sub> 75 \* 30 мм \* 3 мкм; растворитель: А = вода + 1 об. % муравьиной кислоты (99%) + вода, В = ацетонитрил; градиент: от 28% до 58%, 7 мин.) с получением 7-(6-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-1,1*a*,2,7*b*-тетрагидро-3*H*-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-она (**I-21**) (170 мг, выход: 50,4%).

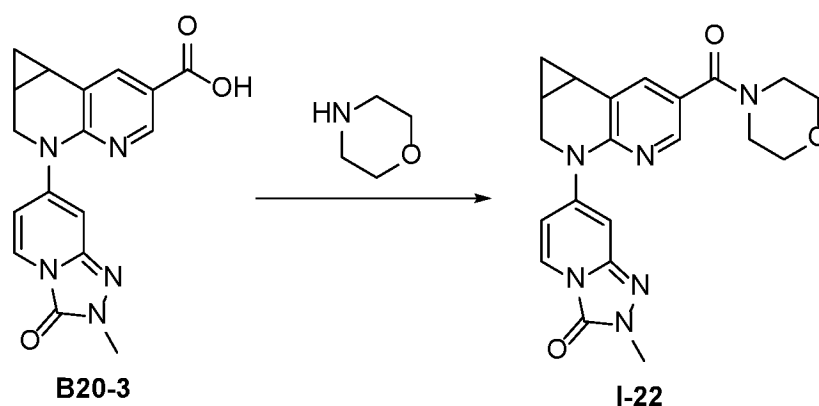
[0426] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,14 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 6,70 (s, 1H),

6,57 (d, 1H), 3,88-3,91 (m, 3H), 3,65-3,68 (m, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,40-2,45 (m, 2H), 2,20-2,23 (m, 1H), 2,06-2,08 (m, 1H), 1,04-1,09 (m, 2H).

[0427] LC-MS, масса/заряд (ESI): 427,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0428] **Пример 22.** Получение 2-метил-7-(6-(морфолин-4-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-она (**I-22**)

[0429] Путь синтеза целевого соединения **I-22** являлся следующим.



[0430] 3-(2-Метил-3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-1а,2,3,7b-тетрагидро-1H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-6-карбоновую кислоту (200 мг, 0,6 ммоль), морфолин (62 мг, 0,7 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (155 мг, 1,2 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (10 мл), затем к полученному добавляли гексафторфосфат 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония (270 мг, 0,7 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 25°C в течение 1 часа. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и трижды экстрагировали этилацетатом (90 мл). Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли посредством обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии и использовали следующий способ разделения (колонка: Phenomenex C<sub>18</sub> 75 \* 30 мм \* 3 мкм; растворитель: А = вода

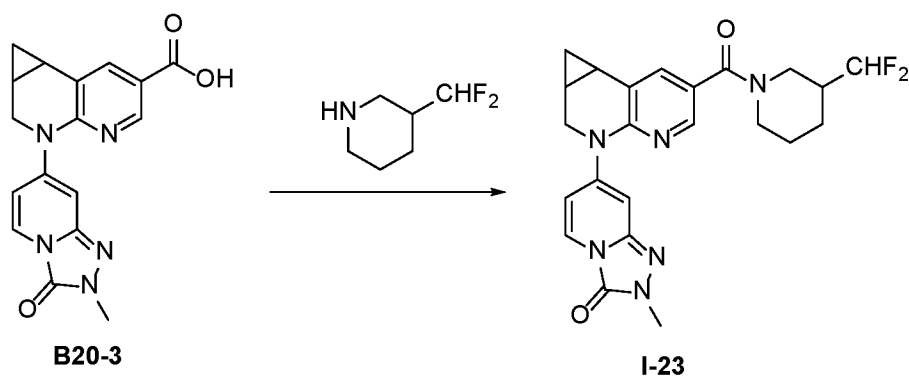
+ 1 об. % муравьиной кислоты (99%) + вода, В = ацетонитрил; градиент: от 28% до 58%, 7 мин.) и лиофилизировали с получением 2-метил-7-(6-(морфолин-4-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-она (**I-22**) (170 мг, выход: 50,4%).

[0431] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 6,55-6,50 (d, 2H), 3,95 (d, 1H), 3,71-3,63 (m, 12H), 2,01-2,06 (m, 2H), 1,18-1,13 (m, 2H).

[0432] LC-MS, масса/заряд (ESI): 407,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0433] **Пример 23.** Получение 7-(6-(3-(дифторметил)пиперидин-1-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-она (**I-23**)

[0434] Путь синтеза целевого соединения **I-23** являлся следующим.



[0435] 3-(2-Метил-3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-1а,2,3,7b-тетрагидро-1H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-6-карбоновую кислоту (200 мг, 0,6 ммоль), 3-(дифторметил)пиперидин (96 мг, 0,7 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (155 мг, 1,2 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (10 мл), затем к полученному добавляли гексафторфосфат 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония (270 мг, 0,7 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 25°C в течение 1 часа. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и трижды экстрагировали этилацетатом (90 мл). Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (30 мл), высушивали над

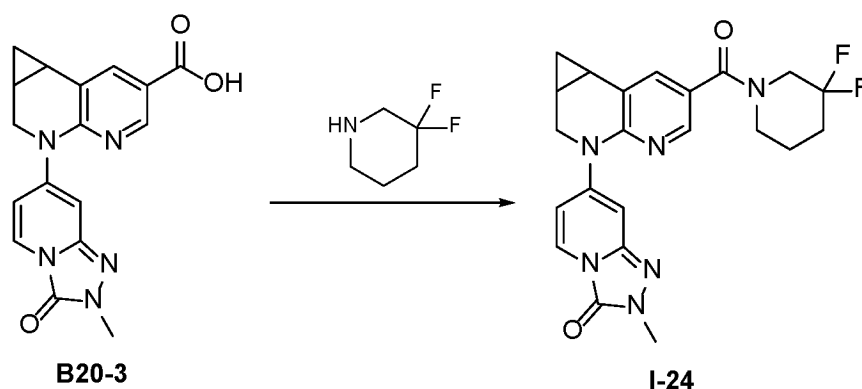
безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли посредством обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии и использовали следующий способ разделения (колонок: Phenomenex C<sub>18</sub> 75 \* 30 мм \* 3 мкм; растворитель: А = вода + 1 об. % муравьиной кислоты (99%) + вода, В = ацетонитрил; градиент: от 28% до 58%, 7 мин.) с получением 7-(6-(3-(дифторметил)пиперидин-1-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-она (**I-23**) (144 мг, выход: 53,5%).

[0436] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07 (t, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,58 (d, 1H), 6,55-6,50 (m, 2H), 5,69 (t, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,70 (d, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,01 (b, 2H), 2,09-2,01 (m, 4H), 1,60 (b, 1H), 1,58-1,49 (m, 4H), 1,18-1,12 (m, 2H).

[0437] LC-MS, масса/заряд (ESI): 455,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0438] **Пример 24.** Получение 7-(6-(3,3-дифторпиперидин-1-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-она (**I-24**)

[0439] Путь синтеза целевого соединения **I-24** являлся следующим.



[0440] 3-(2-Метил-3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-1а,2,3,7b-тетрагидро-1H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-6-карбоновую кислоту (200 мг, 593 мкмоль), 3,3-дифторпиперидин (108 мг, 889 мкмоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (153 мг, 1,18 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (10 мл), затем к полученному

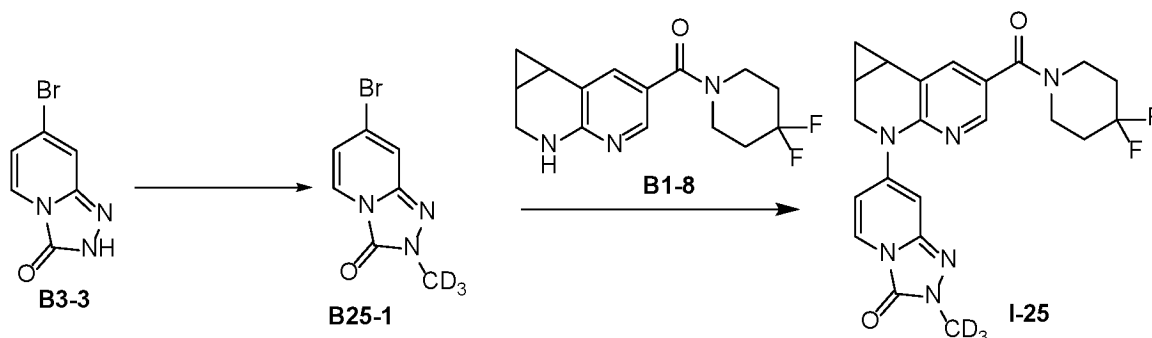
добавляли гексафторфосфат 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония (271 мг, 711 мкмоль) и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 25°C в течение 1 часа. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и трижды экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии (DCM/MeOH (об./об.) = 15/1) с получением целевого соединения 7-(6-(3,3-дифторпиперидин-1-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3*H*-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-она (**I-24**) (120 мг, выход: 46%).

[0441] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,09 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,55 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Гц, 1H), 6,51 (d, *J* = 1,5 Гц, 1H), 3,94 (d, *J* = 11,1 Гц, 1H), 3,79 (d, *J* = 9,2 Гц, 2H), 3,70 (dd, *J* = 10,9, 1,4 Гц, 2H), 3,63 (s, 4H), 2,14-2,04 (m, 4H), 1,89-1,81 (m, 2H), 1,19-1,10 (m, 2H).

[0442] LC-MS, масса/заряд (ESI): 441,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0443] **Пример 25.** Получение 7-(6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3*H*-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-2-(метил-*d*<sub>3</sub>)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-она (**I-25**)

[0444] Путь синтеза целевого соединения **I-25** являлся следующим.

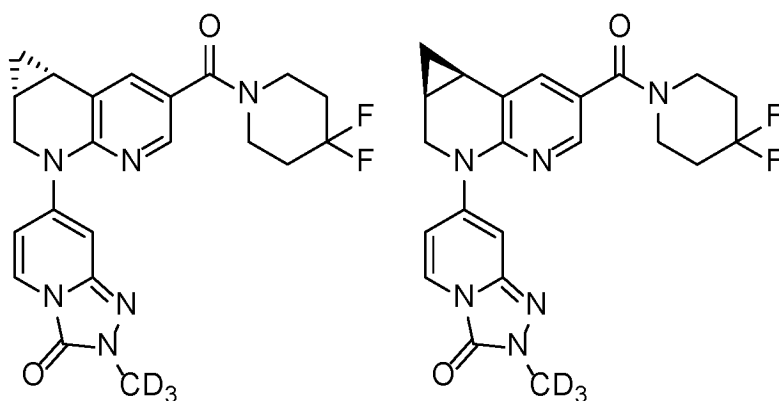


[0445] Соединение **I-25** синтезировали со ссылкой на соединение **I-3** путем замены

иодметана дейтерированным иодметаном, LC-MS, масса/заряд (ESI): 444,2 [M+H]<sup>+</sup>.

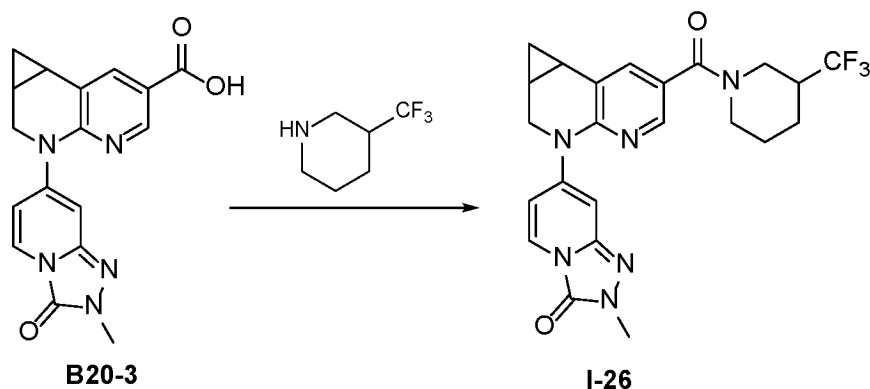
[0446] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,03 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,58 (dd, 1H), 3,90 (d, 1H), 3,66-3,59 (m, 5H), 2,18-2,16 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 5H), 1,06 (t, 2H).

[0447] Продукт **I-25** разделяли посредством SFC (хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза: подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>, подвижная фаза В: IPA + ACN (0,05 об. % DEA); изократическое элюирование: 50 об. % IPA + ACN (0,05 об. % DEA) (в CO<sub>2</sub>); скорость потока: 3 мл/мин.; детектор: PDA, температура колонки: 35°C; давление колонки: 100 бар). Были получены изомер **I-25A** (RT = 0,764 мин.) и изомер **I-25B** (RT = 1,702 мин.).



[0448] **Пример 26.** Получение 2-метил-7-(6-(3-(трифторметил)пиперидин-1-карбонил)-1,1a,2,7b-тетрагидро-3H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-она (**I-26**)

[0449] Путь синтеза целевого соединения **I-26** являлся следующим.



**[0450]** 3-(2-Метил-3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ил)-1а,2,3,7b-тетрагидро-1*H*-циклопропа[*c*][1,8]нафтиридин-6-карбоновую кислоту (200 мг, 593 мкмоль), 3-(трифторметил)пиперидин (136 мг, 889 мкмоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (153 мг, 1,18 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (10 мл), затем к полученному добавляли гексафторфосфат 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония (271 мг, 711 мкмоль) и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 25°C в течение 1 часа. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и трижды экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии (DCM/MeOH (об./об.) = 15/1) с получением целевого соединения (**I-26**) (130 мг, выход: 50%).

**[0451]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06 (t, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,68 (t, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,58 (dd, *J* = 7,6, 0,5 Гц, 1H), 6,54 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Гц, 1H), 6,51 (d, *J* = 1,4 Гц, 1H), 3,94 (d, *J* = 11,0 Гц, 1H), 3,70 (d, *J* = 10,4 Гц, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,98 (s, 2H), 2,32 (s, 1H), 2,09 (ddd, *J* = 11,7, 10,3, 7,3 Гц, 3H), 1,84 (s, 1H), 1,68 (d, *J* = 10,3 Гц, 1H), 1,66-1,45 (m, 3H), 1,19-1,10 (m, 2H).

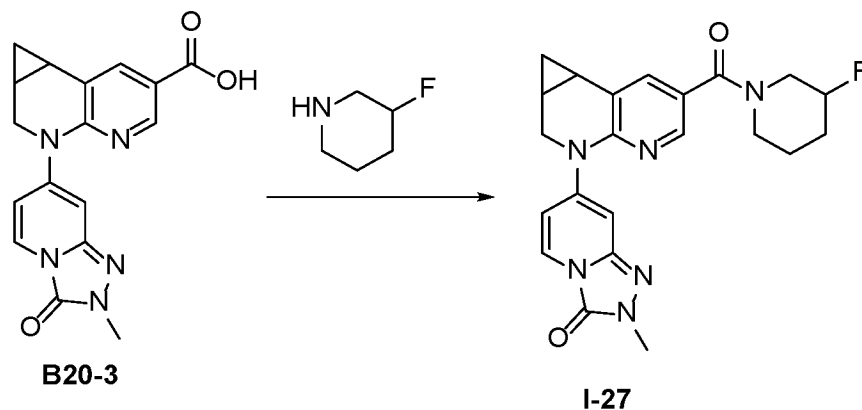
**[0452]** LC-MS, масса/заряд (ESI): 473,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0453] Пример 27.** Получение 7-(6-(3-фторпиперидин-1-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3*H*-циклопропа[*c*][1,8]нафтиридин-3-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-



*a*]пиридин-3(2*H*)-она (**I-27**)

[0454] Путь синтеза целевого соединения **I-27** являлся следующим.



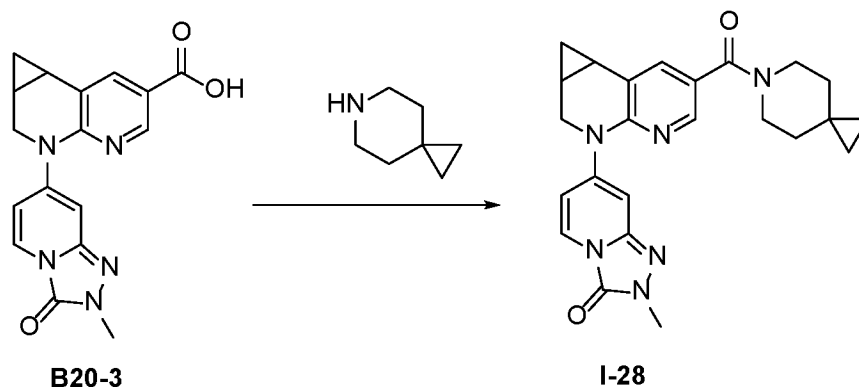
[0455] К *N,N*-диметилформамиду (6 мл) добавляли 3-(2-метил-3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ил)-1*a*,2,3,7*b*-тетрагидро-1*H*-циклопропа[*c*][1,8]нафтиридин-6-карбоновую кислоту (200 мг, 0,59 ммоль), гидрохлорид 3-фторпиперидина (83 мг, 0,59 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (307 мг, 2,37 ммоль) и гексафторфосфат 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония (271 мг, 0,71 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при комнатной температуре в течение 2 часов, добавляли воду (30 мл), а затем экстрагировали дихлорметаном (50 мл \* 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат:метанол (об./об.) = 20:1) с получением соединения 7-(6-(3-фторпиперидин-1-карбонил)-1,1*a*,2,7*b*-тетрагидро-3*H*-циклопропа[*c*][1,8]нафтиридин-3-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-она (**I-27**) (196 мг, выход: 78,4%).

[0456] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,96 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,59 (ddd, 1H), 4,77 (d, 1H), 3,91 (d, 2H), 3,65 (dd, 1H), 3,49 (s, 5H), 3,15 (s, 1H), 2,19 (dt, 1H), 2,08 (dd, 1H), 1,90 (d, 2H), 1,77-1,66 (m, 1H), 1,54 (s, 1H), 1,12-1,03 (m, 2H).

[0457] LC-MS, масса/заряд (ESI): 423,3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0458] **Пример 28.** Получение 7-(6-(6-азаспиро[2.5]октан-6-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-она (**I-28**)

[0459] Путь синтеза целевого соединения **I-28** являлся следующим.



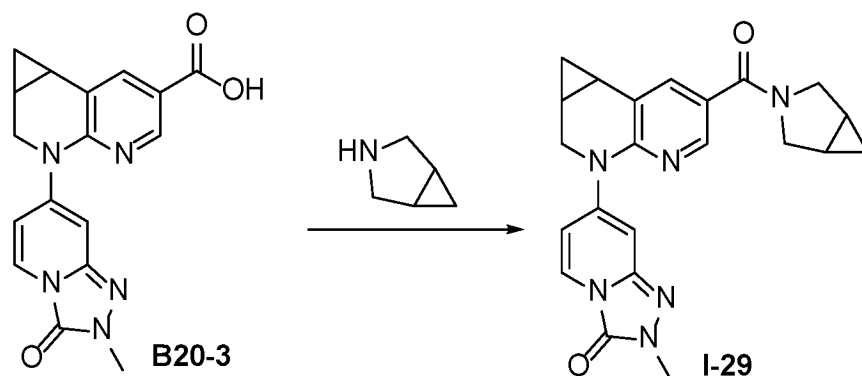
[0460] К *N,N*-диметилформамиду (5 мл) добавляли 3-(2-метил-3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ил)-1а,2,3,7b-тетрагидро-1H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-6-карбоновую кислоту (120 мг, 0,36 ммоль), 6-азаспиро[2.5]октан (40 мг, 0,36 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (184 мг, 1,42 ммоль) и гексафторфосфат 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония (162 мг, 0,43 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при комнатной температуре в течение 2 часов, добавляли воду (30 мл), а затем экстрагировали дихлорметаном (50 мл \* 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол (об./об.) = 30:1) с получением соединения 7-(6-(6-азаспиро[2.5]октан-6-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2H)-она (**I-28**) (82 мг, выход: 53,6%).

[0461] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,98 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,59 (dd, 1H), 3,90 (d, 1H), 3,64 (dd, 2H), 3,48 (s, 5H), 2,19 (dd, 1H), 2,07 (dd, 1H), 1,35 (s, 4H), 1,25 (dd, 1H), 1,06 (t, 2H), 0,34 (s, 4H).

[0462] LC-MS, масса/заряд (ESI): 431,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0463] **Пример 29.** Получение 7-(6-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-она (**I-29**)

[0464] Путь синтеза целевого соединения **I-29** являлся следующим.



[0465] К *N,N*-диметилформамиду (5 мл) добавляли 3-(2-метил-3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ил)-1а,2,3,7b-тетрагидро-1H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-6-карбоновую кислоту (200 мг, 0,59 ммоль), 3-азабицикло[3.1.0]гексан (49 мг, 0,59 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (307 мг, 2,37 ммоль) и гексафторфосфат 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония. Обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при комнатной температуре в течение 2 часов, добавляли воду (30 мл), а затем экстрагировали дихлорметаном (50 мл \* 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат:метанол (об./об.) = 25:1) с получением соединения 7-(6-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3H-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2H)-она (**I-29**) (158 мг, выход: 66,1%).

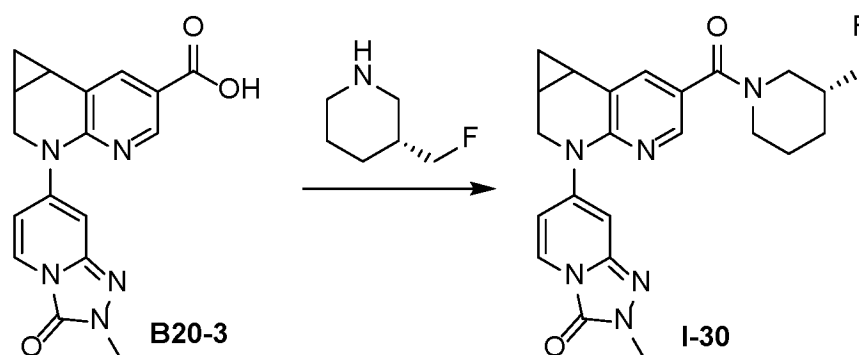
[0466] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,06 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,68 (d, 1H),

6,57 (dd, 1H), 3,93 (dd, 2H), 3,80-3,61 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,43 (d, 2H), 2,18 (dd, 1H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,54 (d, 2H), 1,11-0,99 (m, 2H), 0,64 (dd, 1H), 0,07 (s, 1H).

[0467] LC-MS, масса/заряд (ESI): 403,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0468] **Пример 30.** Получение 7-(6-((*R*)-3-(фторметил)пиперидин-1-карбонил)-1,1a,2,7b-тетрагидро-3*H*-циклопропа[*c*][1,8]нафтиридин-3-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-она (**I-30**)

[0469] Путь синтеза целевого соединения **I-30** являлся следующим.



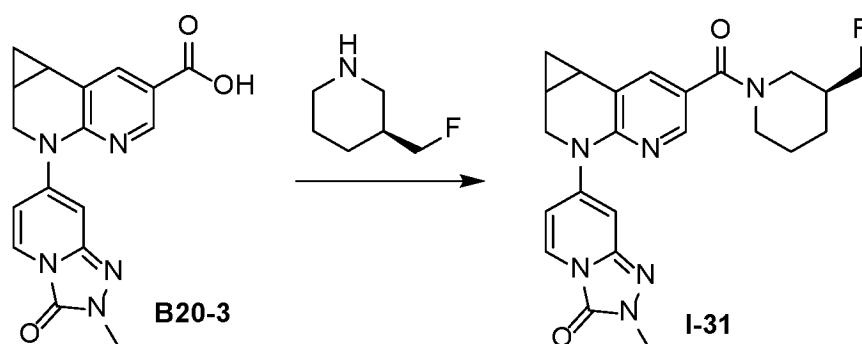
[0470] 3-(2-Метил-3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ил)-1a,2,3,7b-тетрагидро-1*H*-циклопропа[*c*][1,8]нафтиридин-6-карбоновую кислоту (200 мг, 0,6 ммоль), (*R*)-3-(фторметил)пиперидин (70 мг, 0,6 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (155 мг, 1,2 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (10 мл), затем к полученному добавляли гексафторфосфат 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетрамилурония (270 мг, 0,7 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 25°C в течение 1 часа. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и трижды экстрагировали этилацетатом (90 мл). Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли посредством обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии и использовали следующий способ разделения (колонок: Phenomenex C<sub>18</sub> 75 \* 30 мм \* 3 мкм; растворитель: А = вода + 1 об. % муравьиной кислоты (99%) + вода, В = ацетонитрил; градиент: от 28% до 58%,

7 мин.) с получением 7-(6-((*R*)-3-(фторметил)пиперидин-1-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3*H*-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-она (**I-30**) (183 мг, выход: 70,7%).

[0471] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07 (t, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 6,56-6,54 (m, 1H), 6,45 (t, 1H), 4,36 (d, 3H), 3,95 (d, 1H), 3,69 (d, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,01 (b, 2H), 2,09-1,78 (m, 6H), 1,60 (b, 1H), 1,40 (b, 1H), 1,19-1,10 (m, 2H).

[0472] LC-MS, масса/заряд (ESI): 437,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0473] **Пример 31.** Получение 7-(6-((*S*)-3-(фторметил)пиперидин-1-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3*H*-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-она (**I-31**)



[0474] 3-(2-Метил-3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ил)-1а,2,3,7b-тетрагидро-1*H*-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-6-карбоновую кислоту (200 мг, 0,6 ммоль), (*S*)-3-(фторметил)пиперидин (70 мг, 0,6 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (155 мг, 1,2 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (10 мл), затем к полученному добавляли гексафторфосфат 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетрамилурония (270 мг, 0,7 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 25°C в течение 1 часа. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и трижды экстрагировали этилацетатом (90 мл). Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли посредством обращенно-

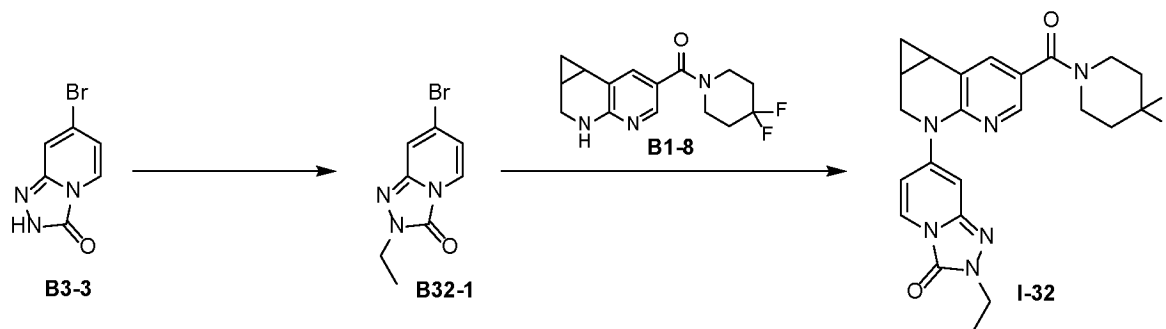
фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии и использовали следующий способ разделения (колонка: Phenomenex C<sub>18</sub> 75 \* 30 мм \* 3 мкм; растворитель: А = вода + 1 об. % муравьиной кислоты (99%) + вода, В = ацетонитрил; градиент: от 28% до 58%, 7 мин.) с получением 7-(6-((*S*)-3-(фторметил)пиперидин-1-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3*H*-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-она (**I-31**) (белое твердое вещество, 206 мг, выход: 79,6%).

[0475] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07 (t, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 6,56-6,54 (m, 1H), 6,45 (t, 1H), 4,36 (d, 3H), 3,95 (d, 1H), 3,69 (d, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,01 (b, 2H), 2,09-1,78 (m, 6H), 1,60 (b, 1H), 1,40 (b, 1H), 1,19-1,10 (m, 2H).

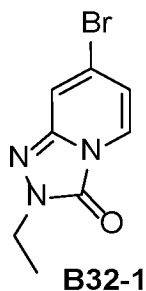
[0476] LC-MS, масса/заряд (ESI): 437,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0477] **Пример 32.** Получение 7-(6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3*H*-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-2-этил-[1,2,4]триазолол[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-она (**I-32**)

[0478] Путь синтеза целевого соединения **I-32** являлся следующим.



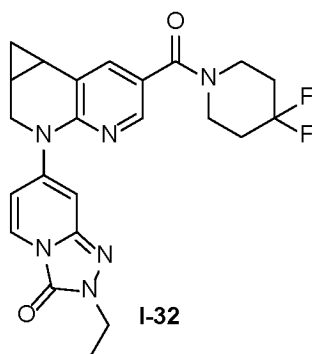
[0479] Стадия 1. Синтез 7-бром-2-этил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-она (**B32-1**)



**[0480]** 7-Бром-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-он (**B3-3**) (100 мг, 467 мкмоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (5 мл), затем к полученному добавляли карбонат цезия (457 мг, 1,40 ммоль) и к полученному добавляли йодэтан (219 мг, 1,40 ммоль) при 0-10°C в атмосфере азота. После завершения добавления обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 25°C в течение 2 часов, выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения 7-бром-2-этил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-она (**B32-1**) (113 мг, выход: 99,4%).

**[0481]** LC-MS, масса/заряд (ESI): 242,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0482]** Стадия 2. Синтез 7-(6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3*H*-циклопропа[*c*][1,8]нафтиридин-3-ил)-2-этил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-она (**I-32**)



**[0483]** К 1,4-диоксану (10 мл) добавляли (4,4-дифторпиперидин-1-ил)(1а,2,3,7b-тетрагидро-1*H*-циклопропа[*c*][1,8]нафтиридин-6-ил)метанон (145 мг, 493 мкмоль), карбонат цезия (201 мг, 477 мкмоль), 7-бром-2-этил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-

3(2*H*)-он (60,0 мг, 247 мкмоль), бис(дибензилиденацетон)палладий (22,6 мг, 24,7 мкмоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (28,5 мг, 49,3 мкмоль) в атмосфере азота и реакционную смесь перемешивали и обеспечивали протекание реакции при 100°C в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Затем неочищенный продукт подвергали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Synergi C<sub>18</sub> 150 \* 25 мм \* 5 мкм; растворитель: А = вода + 0,1 об. % муравьиной кислоты (99%), В = ацетонитрил; градиент: от 30% до 60% В, 7 мин.) с получением соединения 7-(6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-1,1а,2,7b-тетрагидро-3*H*-циклопропа[с][1,8]нафтиридин-3-ил)-2-этил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-она (**I-32**) (80,0 мг, выход: 71,2%).

[0484] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO *d*<sub>6</sub>) δ = 8,04 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,57-6,60 (m, 1H), 3,87-3,93 (m, 3H), 3,61-3,67 (m, 5H), 2,15-2,18 (m, 1H), 2,01-2,09 (m, 5H), 1,28 (t, 3H), 1,06-1,09 (m, 2H).

[0485] LC-MS, масса/заряд (ESI): 455,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0486] Тестовый пример 1. Тест на ингибирование в отношении фермента 15-PGDH для соединений**

[0487] 15-PGDH (R&D Systems, кат. № 5660-DH-010) получали в удвоенной конечной концентрации, т. е. 30 нМ, с использованием буфера для анализа (50 мМ Tris-HCl, pH 7,5, 0,01 об. % Tween 20). Полученную смесь затем добавляли в 384-луночный белый планшет (Cisbio Bioassays, кат. № 66PL384025) по 8 мкл/луночку. Были предусмотрены лунки с отрицательным контролем (только с буфером для анализа и без фермента). Затем соединение получали в 4-кратной конечной концентрации с использованием буфера для анализа, т. е. разбавляли в 3 раза до 10 концентраций, начиная с 4000 нМ. Полученную смесь добавляли в указанный выше белый планшет по 4 мкл/луночку, хорошо



перемешивали, центрифугировали при 1000 об/мин. в течение 1 минуты и инкубировали при 25°C в течение 10 минут. Были предусмотрены как лунки с положительным контролем (только с 15-PGDH), так и лунки с отрицательным контролем (без 15-PGDH). Затем получали смесь NAD<sup>+</sup> (Select, кат. № S2518) и PGE<sub>2</sub> (R&D Systems, кат. № 2296/10) с использованием буфера для анализа. Получали NAD<sup>+</sup> и PGE<sub>2</sub> в их четырехкратных конечных концентрациях, т. е. 2 мМ и 0,12 мМ соответственно, с использованием буфера для анализа. Затем полученную смесь добавляли в указанный выше белый планшет по 4 мкл/лунку, хорошо перемешивали, центрифугировали при 1000 об/мин. в течение 1 минуты и инкубировали при 25°C в течение 30 минут для проведения реакции. Значение флуоресценции регистрировали при длине волны возбуждения 340 нм и длине волны эмиссии 485 нм с использованием прибора TECAN SPARK 20M. Значение IC<sub>50</sub> рассчитывали с использованием четырехпараметрической аппроксимации с помощью GraphPad Prism 8.0.

**[0488]** Таблица 1. Результаты теста на ингибирование в отношении 15-PGDH для соединений

<b>№ соединения</b>	<b>IC<sub>50</sub> (нМ)</b>
Соединение I-1	4,3
Соединение I-2	5,15
Соединение I-19	3,72
Соединение I-3	4,2
Соединение I-3A	12,16
Соединение I-3B	3,58
Соединение I-9	9,51
Соединение I-11	3,8
Соединение I-12	2,1
Соединение I-12A	1,52
Соединение I-12B	7,42
Соединение I-13	4,03
Соединение I-14	8,6
Соединение I-15	5,7
Соединение I-16	5,4
Соединение I-17	4,5
Соединение I-18	19,98
Соединение I-25	2,59
Соединение I-25A	15,8

Соединение I-25B	3,78
Соединение I-20	2,83
Соединение I-21	4,95
Соединение I-22	10,17
Соединение I-23	4,26
Соединение I-24	4,23
Соединение I-26	9,9
Соединение I-27	5,7
Соединение I-28	1,71
Соединение I-29	5,3
Соединение I-30	6,0
Соединение I-31	4,1
Соединение I-32	6,3

[0489] Результаты экспериментов показывают, что соединения по настоящему изобретению обладают значительным ингибирующим эффектом в отношении 15-PGDH.

**[0490] Тестовый пример 2. Эффект соединений на уровне PGE<sub>2</sub> в супернатанте клеток A549**

[0491] Клетки A549 (Procell, Ухань) культивировали в среде F12K + 10% FBS. Клетки с хорошим статусом в лог-фазе отбирали для эксперимента, расщепляли, подсчитывали и инокулировали в 24-луночный планшет по 8000 клеток на лунку. Клетки культивировали в инкубаторе при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в течение ночи. После присоединения клетки переносили в культуральную среду, содержащую 0,5% FBS, и культивировали в течение приблизительно 10 часов. В каждую лунку добавляли IL-1 $\beta$  (конечная концентрация 20 нг/мл, 1 мл на лунку) и обеспечивали контрольную группу (без IL-1 $\beta$ ). После стимуляции с помощью IL-1 $\beta$  в течение приблизительно 24 часов культуральную среду из каждой лунки аспирировали и удаляли, а лунки осторожно промывали свежей культуральной средой, содержащей 0,5% FBS. В каждую лунку добавляли 400 мкл культуральной среды, содержащей соединение в различных концентрациях (20 нМ и 2500 нМ), и культивировали в течение приблизительно 12 часов. Супернатант и PGE<sub>2</sub> регистрировали с помощью набора ELISA (R&D Systems, кат. № KGE004B).

[0492] Таблица 2. Кратное увеличение PGE<sub>2</sub> в супернатанте клеток A549 под воздействием соединений

<b>№ соединения/концентрация</b>	<b>20 нМ</b>
Соединение I-1	4,3
Соединение I-2	5,23
Соединение I-19	4,72
Соединение I-3A	0,9
Соединение I-3B	4,8
Соединение I-11	1,88
Соединение I-12	5,44
Соединение I-13	6,1
Соединение I-14	2,3
Соединение I-15	3,7
Соединение I-16	3,7
Соединение I-17	2,2
Соединение I-25A	0,9
Соединение I-25B	4,4
Соединение I-20	2,0
Соединение I-21	2,3
Соединение I-23	2,93
Соединение I-24	2,95
Соединение I-26	4,82
Соединение I-27	2,60
Соединение I-28	4,05
Соединение I-29	2,3
Соединение I-30	2,72
Соединение I-31	2,90
Соединение I-32	3,7

[0493] Результаты эксперимента показывают, что соединения по настоящему изобретению могут значительно увеличивать продукцию PGE<sub>2</sub>.

**[0494] Тестовый пример 3. Тест эффективности на мышинной модели предупреждения IPF**

[0495] Самцов мышей кормили адаптивно в течение 1-2 недель, и после достижения стандартного веса (25 г) модель IPF (модель идиопатического легочного фиброза) индуцировали определенной дозой блеомицина. В день моделирования животных случайным образом разделяли на модельную группу и группу введения в зависимости от их веса, при этом группам введения вводили нинтеданиб (60 мг/кг, один раз в день (qd)) и соединение I-3B по настоящему изобретению (2,5 мг/кг, дважды в день (bid)) с

помощью зонда для перорального введения в течение 21 дня подряд, в то время как контрольной группе носителя вводили холостую среду-носитель. В течение периода введения животных взвешивали каждые 3 дня. В конце последнего дня введения животных подвергали эвтаназии. Легкие извлекали из щитовидного хряща (без перфузии), медленно перфузировали 10% формалином до заполнения обоих легких и фиксировали в 10% формалине в 5-10-кратном объеме тканей после перевязки трахеи. Ткани левого легкого заливали парафином, делали срезы и окрашивали с помощью HE и трихрома Массона. Срезы подвергали панорамному сканированию с использованием слайд-сканера Hamamatsu NanoZoomer Digital Pathology (S210) для патологического анализа.

**[0496]** Таблица 3. Показатели для патологической оценки фиброза легких

Степень фиброза	Критерии оценки Эшкрофта
0	Альвеолярная перегородка: фиброзные поражения отсутствуют; структура легких: нормальная.
1	Альвеолярная перегородка: изолированные легкие фиброзные изменения (альвеолярная перегородка утолщена, но менее чем в три раза больше, чем в нормальном легком); структура легких: альвеолярная полость частично расширена, небольшое количество экссудата, фиброзный материал отсутствует.
2	Альвеолярная перегородка: выраженные фиброзные изменения (утолщенная альвеолярная перегородка, размер которой превышает размеры нормального легкого более чем в три раза), образование мелких узелков, не соединенных друг с другом; структура легких: альвеолярная полость частично расширена, небольшое количество экссудата, фиброзный материал отсутствует.
3	Альвеолярная перегородка: непрерывный фиброз (утолщенная альвеолярная перегородка, превышающая размеры нормального легкого более чем в три раза) виден почти во всех альвеолярных стенках в каждом поле зрения при большом увеличении; структура легких: альвеолярная полость частично расширена, небольшое количество экссудата, фиброзный материал отсутствует.
4	Альвеолярная перегородка: все еще видна; структура легких: единичные фиброзные узелки в альвеолярной полости (10% или меньше поля зрения при большом увеличении).

5	Альвеолярная перегородка: все еще видна; структура легких: сливающиеся фиброзные узелки в альвеолярной полости (от более 10% до 50% или меньше поля зрения при большом увеличении), строение легких серьезно повреждено, но все еще существует.
6	Альвеолярная перегородка: видна, но почти отсутствует. структура легких: крупные слитые фиброзные узелки (более 50% поля зрения под большим увеличением), строение легких практически отсутствует.
7	Альвеолярная перегородка: отсутствует; структура легких: альвеолярная полость почти заполнена фиброзным материалом, но еще существуют вплоть до пяти вакуолеподобных структур.
8	Альвеолярная перегородка: отсутствует; структура легких: альвеолярная полость, заполненная фиброзной тканью, в поле зрения при большом увеличении.

[0497] Таблица 4. Сводные данные о баллах распространения фиброза (среднее значение)

Группа	Общий балл распространения легочного фиброза
Группа имитации вмешательства G1 (плацебо)	0
Модельная группа G2	4,69
Нинтеданиб G3	3,39
Соединение I-3B	3,34

[0498] Результаты эксперимента показывают, что соединения по настоящему изобретению могут значительно снижать степень фиброза в мышинной модели предупреждения IPF.

[0499] **Тестовый пример 4. Тест эффективности на мышинной модели лечения IPF**

[0500] Самцов мышей кормили адаптивно в течение 1-2 недель, и после достижения стандартного веса (25 г) модель IPF (модель идиопатического легочного фиброза) индуцировали определенной дозой блеомицина. В день моделирования животных случайным образом разделяли на модельную группу и группу введения в зависимости от их веса, при этом группам введения вводили нинтеданиб (60 мг/кг, qd), низкую дозу соединения I-3B по настоящему изобретению (1 мг/кг, bid) и высокую дозу соединения

I-3B по настоящему изобретению (2,5 мг/кг, bid) с помощью зонда для перорального введения в течение 14 дня подряд, начиная с дня 7, в то время как контрольной группе носителя вводили холостую среду-носитель. В течение периода введения животных взвешивали два раза в неделю. В конце последнего дня введения животных подвергали эвтаназии. Легкие извлекали из щитовидного хряща (без перфузии), медленно перфузировали 10% формалином до заполнения обоих легких и фиксировали в 10% формалине в 5-10-кратном объеме тканей после перевязки трахеи. Ткани левого легкого заливали парафином, делали срезы и окрашивали с помощью HE и трихрома Массона. Срезы подвергали панорамному сканированию с использованием слайд-сканера Hamamatsu NanoZoomer Digital Pathology (S210) для патологического анализа.

**[0501]** Таблица 5. Показатели для патологической оценки фиброза легких

Степень фиброза	Критерии оценки Эшкрофта
0	Альвеолярная перегородка: фиброзные поражения отсутствуют; структура легких: нормальная.
1	Альвеолярная перегородка: изолированные легкие фиброзные изменения (альвеолярная перегородка утолщена, но менее чем в три раза больше, чем в нормальном легком); структура легких: альвеолярная полость частично расширена, небольшое количество экссудата, фиброзный материал отсутствует.
2	Альвеолярная перегородка: выраженные фиброзные изменения (утолщенная альвеолярная перегородка, размер которой превышает размеры нормального легкого более чем в три раза), образование мелких узелков, не соединенных друг с другом; структура легких: альвеолярная полость частично расширена, небольшое количество экссудата, фиброзный материал отсутствует.
3	Альвеолярная перегородка: непрерывный фиброз (утолщенная альвеолярная перегородка, превышающая размеры нормального легкого более чем в три раза) виден почти во всех альвеолярных стенках в каждом поле зрения при большом увеличении; структура легких: альвеолярная полость частично расширена, небольшое количество экссудата, фиброзный материал отсутствует.
4	Альвеолярная перегородка: все еще видна; структура легких: единичные фиброзные узелки в альвеолярной полости (10% или меньше поля зрения при большом увеличении).

5	Альвеолярная перегородка: все еще видна; структура легких: сливающиеся фиброзные узелки в альвеолярной полости (от более 10% до 50% или меньше поля зрения при большом увеличении), строение легких серьезно повреждено, но все еще существует.
6	Альвеолярная перегородка: видна, но почти отсутствует. структура легких: крупные слитые фиброзные узелки (более 50% поля зрения под большим увеличением), строение легких практически отсутствует.
7	Альвеолярная перегородка: отсутствует; структура легких: альвеолярная полость почти заполнена фиброзным материалом, но еще существуют вплоть до пяти вакуолеподобных структур.
8	Альвеолярная перегородка: отсутствует; структура легких: альвеолярная полость, заполненная фиброзной тканью, в поле зрения при большом увеличении.

[0502] Таблица 6. Сводные данные о баллах распространения фиброза (среднее значение)

Группа	Общий балл распространения легочного фиброза
Плацебо G1	0
Модельная группа G2	3,68
Нинтеданиб G3	2,84
Группа G4 с низкой дозой соединения I-3B	2,74
Группа G4 с высокой дозой соединения I-3B	2,6

[0503] Результаты эксперимента показывают, что соединения по настоящему изобретению могут значительно снижать степень фиброза в мышинной модели лечения IPF.

**[0504] Тестовый пример 5. Тест эффективности регенерации печени мыши после резекции**

[0505] Самцов мышей C57BL/6J в возрасте 8 недель (20-24 г) анестезировали и фиксировали брюшком вверх. Операционное поле выбривали и продезинфицировали йодоформом. На брюшке проводили поперечный разрез длиной приблизительно 1,5-2 см и пережимали эпигастральные артерии с обеих сторон кровоостанавливающим зажимом.

После вскрытия брюшной полости каждую долю печени освобождали и перевязывали ворота резецируемой доли печени хирургическим швом. Левую наружную долю и среднюю долю печени удаляли, поскольку их цвет стал темнее. После операции остатки крови в брюшной полости очищали и мышечный слой и слой шерсти зашивали послойно. Послеоперационный уход должен быть принят во внимание. Введение начинали в день моделирования, и 8 животных умерщвляли в день 1 и день 3 введения соответственно. Интактные ткани печени собирали и взвешивали для сравнения с модельной группой для оценки влияния препарата на стимуляцию регенерации печени.

**[0506]** Результаты эксперимента показывают, что соединения по настоящему изобретению могут значительно способствовать регенерации печени.

**[0507] Тестовый пример 6. Фармакокинетика в организме мышей**

**[0508]** Фармакокинетические свойства соединений по настоящему изобретению в организме мышей определяли со ссылкой на следующие экспериментальные способы.

**[0509]** Использовали трех самцов мышей CD-1, которым вводили дозу 10 мг/кг, путь введения представлял собой зонд, и среда-носитель представляла собой 5% DMSO + 10% солютол + 85% солевой раствор. Мышей не кормили в течение ночи, и проводили забор крови в моменты времени до введения и через 15 минут, 30 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 8 часов и 24 часа после введения. Образцы крови центрифугировали при 6800 g в течение 6 минут при 2-8°C и плазму собирали и хранили при -80°C. В каждый момент времени отбирали по 10 мкл плазмы крови и добавляли 200 мкл метанола, содержащего 100 нг/мл внутреннего стандарта. Смесь взбалтывали на вортексе, равномерно перемешивали, а затем центрифугировали при 18000 g в течение 7 минут при 2-8°C. 200 мкл смеси переносили в 96-луночный планшет для количественного анализа с помощью LC-MS/MS. Основные фармакокинетические параметры анализировали с использованием программного обеспечения WinNonlin 7.0 с некомпартментной моделью.

**[0510]** Таблица 7. Фармакокинетические данные в организме мышей



№ соединения	C <sub>max</sub> (нг/мл)	AUC <sub>(0-t)</sub> (ч·нг/мл)
Соединение I-3	3710	35502
Соединение I-3В	4480	33173
Соединение I-12	14800	107087
Соединение I-25	3710	35771
Соединение I-28	5040	10661

[0511] Результаты эксперимента показывают, что соединения по настоящему изобретению проявляют превосходные фармакокинетические свойства у мышей.

**[0512] Тестовый пример 7. Эффективность в отношении IBD в организме мышей**

[0513] Самок мышей C57BL/6 в возрасте 6-8 недель разделяли на 5 групп G1 - G5, а именно: контрольную группу здоровых животных, модельную контрольную группу, группу положительного контроля, группу с низкой дозой соединения I-3В и группу с высокой дозой соединения I-3В соответственно. Мышам в группах G2 - G6 давали 2% водный раствор DSS с дня 0 по день 6, обычную воду с дня 0 по день 10, средуноситель/положительный контроль/тестируемое вещество с дня 0 по день 9, и подвергали эвтаназии в день 10 для вскрытия. Измеряли вес толстой кишки (CW) и длину толстой кишки (CL), и ткани толстой кишки (BW) подвергали гистопатологическому исследованию. Результаты испытаний показали, что по сравнению с животными в модельной группе G2 наблюдалось значительное увеличение веса тела у животных в группе G3 положительного контроля (циклоспорин CsA 25 мг/кг-qd); наблюдалось значительное снижение DAI, значительное увеличение CL и значительное снижение CW, CL/CW/BW и CL/CW в животных моделях; результаты гистопатологического исследования тканей толстой кишки в животных моделях показали, что наблюдалось снижение показателей инфильтрации воспалительных клеток и повреждения тканей, но существенная разница отсутствовала. Наблюдалось увеличение веса тела животных как в группе G4 с соединением I-3В (2,5 мг/кг-bid), так и в группе G5 с соединением I-3В (5 мг/кг-bid), со значительным увеличением веса тела животных в группе G5; наблюдалось значительное снижение DAI, значительное увеличение CL и значительное снижение CW, CL/CW/BW и CL/CW у животных обеих групп; результаты гистопатологического исследования тканей толстой кишки показали, что в обеих группах

наблюдалось значительное снижение показателей воспалительной клеточной инфильтрации и повреждения тканей.

[0514] Таблица 8. Сводные данные о длине толстой кишки (CL), весе толстой кишки (CW), CL/CW/BW и CW/CL животных в каждой группе

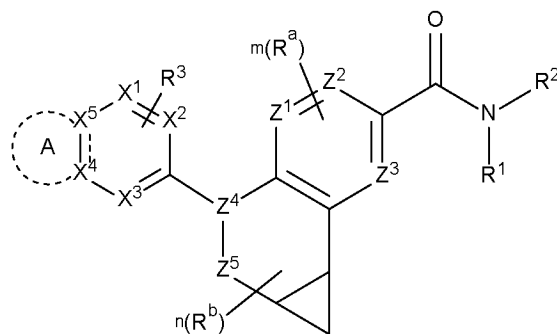
Группа	Длина толстой кишки CL (см)	Вес толстой кишки CW (г)	CW/CL/BW * 1000	CW/CL * 10
Контрольная группа здоровых животных G1	6,90	0,15	1,11	0,21
Модельная контрольная группа G2	5,52	0,21	2,31	0,38
Группа G3 с CsA 25 мг/кг	6,70	0,18	1,42	0,27
Группа G4 с низкой дозой соединения I-3B	6,67	0,17	1,39	0,26
Группа G5 с высокой дозой соединения I-3B	6,50	0,16	1,36	0,24

[0515] Результаты экспериментов показывают, что соединение I-3B (2,5 мг/кг и 5 мг/кг) может значительно улучшать симптомы IBD и повреждение тканей у мышей, причем его эффективность выше, чем у положительного контроля.

[0516] Хотя примеры по настоящему изобретению проиллюстрированы и описаны выше, можно понять, что приведенные выше примеры являются иллюстративными и не должны рассматриваться как ограничивающие настоящее изобретение. Специалисты в данной области техники могут вносить изменения, модификации, замены и вариации на основе приведенных выше примеров в пределах объема настоящего изобретения.

## Формула изобретения

1. Гетероциклическое соединение формулы I, его сольват, фармацевтически приемлемая соль, сольват фармацевтически приемлемой соли или пролекарство на его основе,



I

где

каждый из  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $Z^4$  и  $Z^5$  независимо представляет собой атом кольца;

каждый из  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $Z^4$  и  $Z^5$  независимо представляет собой N, NH, O, S,  $\text{CH}_2$ , CH или C;

каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляет собой водород,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил или  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкил,

или  $R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-11-членное гетероциклоалкильное кольцо; где 3-11-членное гетероциклоалкильное кольцо дополнительно замещено 0, 1 или более чем одной  $R^{1-1}$ ; если присутствует более чем один заместитель, заместители являются одинаковыми или разными;

каждая  $R^{1-1}$  независимо представляет собой галоген, гидроксил, амино, нитро, циано, карбонил, оксо, карбоксил,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкинил, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил, гидрокси- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкилкарбонил,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкокси, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкокси,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкоксикарбонил,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкилкарбонилокси,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкокси- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкоксикарбонил- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкил,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкилкарбонил,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкокси, аминокарбонил, необязательно содержащий 1 или 2  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкильные

группы, C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилсульфонил, аминосульфони́л, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкильные группы, C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилсульфониламино или амино, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкильные группы;

каждый из R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> независимо представляет собой галоген, гидроксил, амино, нитро, циано, карбонил, оксо, карбоксил, C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>дейтероалкил, C<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкинил, галоген-C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкил, гидрокси-C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилкарбонил, C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси или галоген-C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси;

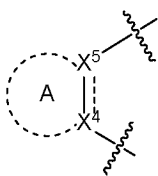
каждый из m и n независимо равняется 0, 1, 2 или 3;

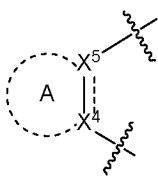
каждый из X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> и X<sup>5</sup> независимо представляет собой атом кольца;

каждый из X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> и X<sup>5</sup> независимо представляет собой N, O, S, CH<sub>2</sub>, CH или C;

связь между X<sup>4</sup> и X<sup>5</sup> представляет собой одинарную или двойную связь;

R<sup>3</sup> представляет собой водород, галоген, гидроксил, амино, нитро, циано, карбонил, оксо, карбоксил, C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>дейтероалкил, C<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкинил, галоген-C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкил, гидрокси-C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилкарбонил, C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси, галоген-C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкоксикарбонил, C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси-C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкоксикарбонил-C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкил, C<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкил, C<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкилкарбонил, C<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкокси, аминакарбонил, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкильные группы, C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилсульфонил, аминосульфони́л, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкильные группы, C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилсульфониламино или амино, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкильные группы;



во фрагменте группы , образованном соединением X<sup>4</sup> и X<sup>5</sup>, A отсутствует или A вместе с атомами кольца X<sup>4</sup> и X<sup>5</sup> образует 3-11-членное гетероциклоалкильное кольцо, 5-членное гетероароматическое кольцо или 6-членное гетероароматическое кольцо; гетероатом независимо выбран из одного или более чем одного из N, O и S;

если А отсутствует, каждый из  $X^4$  и  $X^5$  независимо замещен  $R^4$  или  $R^5$ ;

если А присутствует, А дополнительно замещен  $R^{3-1}$ ; замещение  $R^{3-1}$  представляет собой одно или более чем одно замещение, и если присутствует более чем один заместитель, заместители являются одинаковыми или разными;

каждый из  $R^4$  и  $R^{3-1}$  независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил, амина, нитро, циано, карбонил, оксо, карбоксил,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ дейтероалкил,  $C_2$ - $C_6$ алкинил, галоген- $C_1$ - $C_6$ алкил, гидрокси- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галоген- $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкоксикарбонил,  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонилокси,  $C_1$ - $C_6$ алкокси- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкоксикарбонил- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкилкарбонил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкокси, аминакарбонил, необязательно содержащий 1 или 2  $C_1$ - $C_6$ алкильные группы,  $C_1$ - $C_6$ алкилсульфонил, аминасульфонил, необязательно содержащий 1 или 2  $C_1$ - $C_6$ алкильные группы,  $C_1$ - $C_6$ алкилсульфонамина или амина, необязательно содержащий 1 или 2  $C_1$ - $C_6$ алкильные группы;

$R^5$  представляет собой водород, галоген, гидроксил, амина, нитро, циано, карбонил, оксо, карбоксил,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ дейтероалкил,  $C_2$ - $C_6$ алкинил, галоген- $C_1$ - $C_6$ алкил, гидрокси- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галоген- $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкоксикарбонил,  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонилокси,  $C_1$ - $C_6$ алкокси- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкоксикарбонил- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкилкарбонил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкокси, аминакарбонил, необязательно замещенный 1 или 2 группами  $R^{5-1}$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкилсульфонил, аминасульфонил, необязательно содержащий 1 или 2  $C_1$ - $C_6$ алкильные группы,  $C_1$ - $C_6$ алкилсульфонамина или амина, необязательно содержащий 1 или 2  $C_1$ - $C_6$ алкильные группы;

каждая  $R^{5-1}$  независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил, амина, нитро, циано, карбонил, оксо, карбоксил,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ дейтероалкил,  $C_2$ - $C_6$ алкинил, галоген- $C_1$ - $C_6$ алкил, гидрокси- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галоген- $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкоксикарбонил,  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонилокси,  $C_1$ - $C_6$ алкокси- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкоксикарбонил- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкилкарбонил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкилсульфонил, аминасульфонил,

необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфонамино или амино, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы.

2. Гетероциклическое соединение формулы I, его сольват, фармацевтически приемлемая соль, сольват фармацевтически приемлемой соли или пролекарство на его основе по п. 1, где гетероциклическое соединение формулы I удовлетворяет одному или более чем одному из следующих условий:

(1) R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-11-членное гетероциклоалкильное кольцо, в котором гетероциклоалкильное кольцо представляет собой моноциклическое гетероциклоалкильное кольцо, мостиковое бициклическое гетероциклоалкильное кольцо или спиробициклический гетероциклоалкил;

(2) R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-11-членное гетероциклоалкильное кольцо, в котором гетероатом представляет собой одно или более чем одно из N, O или S, и число гетероатомов составляет 1, 2, 3 или 4;

(3) R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-11-членное гетероциклоалкильное кольцо, в котором 3-11-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой 3-8-членное гетероциклоалкильное кольцо;

(4) в R<sup>1-1</sup> каждый из галогена и галогена в галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкиле независимо представляет собой F, Cl или Br, например F;

(5) в R<sup>1-1</sup> каждый из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила в галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкиле независимо представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил, например метил;

(6) в R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> каждый галоген независимо представляет собой F, Cl или Br, например F;

(7) в R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> каждый C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил в аминокарбониле, необязательно содержащем 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы, независимо представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил, например метил;

(8) А вместе с атомами кольца  $X^4$  и  $X^5$  образует 3-11-членное гетероциклоалкильное кольцо, в котором гетероциклоалкильное кольцо представляет собой моноциклическое гетероциклоалкильное кольцо или спиробициклическое гетероциклоалкильное кольцо;

(9) А вместе с атомами кольца  $X^4$  и  $X^5$  образует 3-11-членное гетероциклоалкильное кольцо, в котором 3-11-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

(10) А вместе с атомами кольца  $X^4$  и  $X^5$  образует 3-11-членное гетероциклоалкильное кольцо, в котором число гетероатомов в гетероциклоалкильном кольце составляет 1, 2, 3 или 4;

(11) А вместе с атомами кольца  $X^4$  и  $X^5$  образует 5-членное гетероароматическое кольцо или 6-членное гетероароматическое кольцо, в котором число гетероатомов составляет 1, 2, 3 или 4;

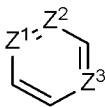
(12) если А присутствует и А дополнительно замещен  $R^{3-1}$ , число  $R^{3-1}$  составляет 2;

(13) в  $R^{3-1}$  галоген в галоген- $C_1$ - $C_6$ алкиле представляет собой F, Cl или Br, например F;

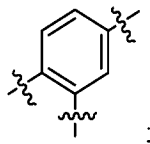
(14) в  $R^{3-1}$  каждый из  $C_1$ - $C_6$ алкила и  $C_1$ - $C_6$ алкила в галоген- $C_1$ - $C_6$ алкиле и  $C_1$ - $C_6$ дейтероалкиле независимо представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил, например метил или этил;

(15) в  $R^{3-1}$  циклоалкил в  $C_3$ - $C_8$ циклоалкиле представляет собой моноциклический циклоалкил;

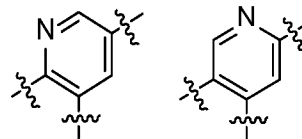
(16) в  $R^{3-1}$  циклоалкил в  $C_3$ - $C_8$ циклоалкиле представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил;

(17)  представляет собой фенил или "6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из одного или более чем одного из N, O и S", например, пиридиновое кольцо;

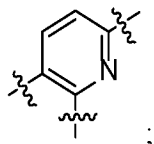
фенил предпочтительно представляет собой

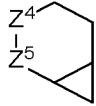


пиридиновое кольцо предпочтительно представляет собой



или



(18)  представляет собой "6-членное гетероалкильное кольцо, замещенное циклопропаном, содержащим 1 гетероатом, выбранный из N и O" или "6-членное гетероалкильное кольцо, замещенное циклопропаном, содержащим 1 гетероатом, выбранный из N", например, пиридиновое кольцо.

3. Гетероциклическое соединение формулы I, его сольват, фармацевтически приемлемая соль, сольват фармацевтически приемлемой соли или пролекарство на его основе по п. 2, где гетероциклическое соединение формулы I удовлетворяет одному или более чем одному из следующих условий:

- (1) 3-8-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой моноциклическое 3-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, мостиковое бициклическое 6-8-членное гетероциклоалкильное кольцо или спиробициклическое 8-членное гетероциклоалкильное кольцо, и гетероциклоалкильное кольцо содержит 1 или 2 гетероатома, представляющие собой N и/или O, например, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, циклопропил, конденсированный с пирролидинином, оксазаспиро[2.5]октил, азазаспиро[2.5]октил или октагидроциклопента[с]пирролидинил;
- (2) 3-8-членное гетероциклоалкильное кольцо дополнительно замещено галогеном и/или галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилом;
- (3) в R<sup>1-1</sup> галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкил представляет собой трифторметил, дифторметил или



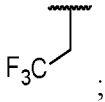
монофторметил, предпочтительно  F или  F;

(4) в R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> каждый аминокарбонил, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные

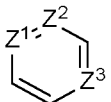
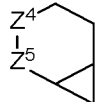
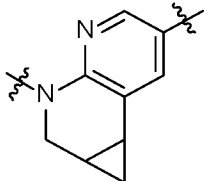
группы, независимо представляет собой  ;

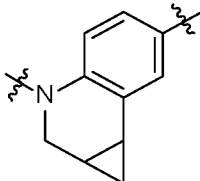
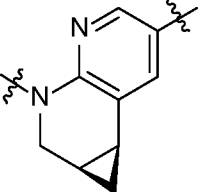
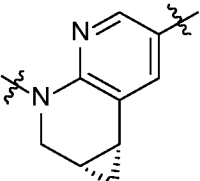
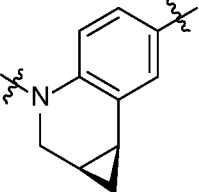
(5) А вместе с атомами кольца X<sup>4</sup> и X<sup>5</sup> образует 3-11-членное гетероциклоалкильное кольцо, в котором 3-11-членное гетероциклоалкильное кольцо представляет собой моноциклическое 3-6-членное гетероциклоалкильное кольцо или спиробикалическое 7-членное гетероциклоалкильное кольцо, и гетероциклоалкильное кольцо содержит 1, 2 или 3 гетероатома, независимо представляющие собой N и/или O, например, пирролидинил или азаспиро[2.4]гептил;

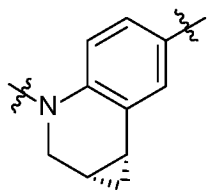
(6) А вместе с атомами кольца X<sup>4</sup> и X<sup>5</sup> образует 5-членное гетероароматическое кольцо или 6-членное гетероароматическое кольцо, и гетероароматическое кольцо содержит 1, 2 или 3 гетероатома, представляющие собой N, например, пиридиновое кольцо, пиримидиновое кольцо или триазольное кольцо;

(7) в R<sup>3-1</sup> галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил представляет собой  ;

(8) в R<sup>3-1</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>дейтероалкил представляет собой -CD<sub>3</sub>;

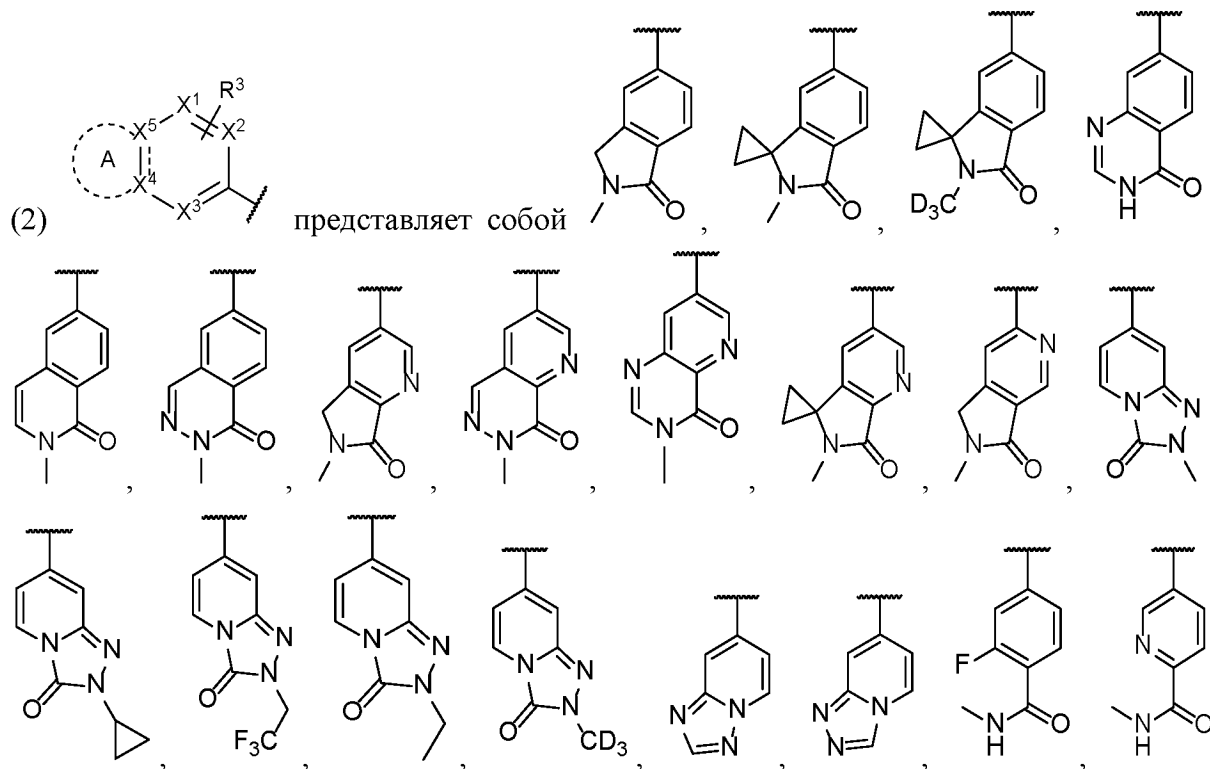
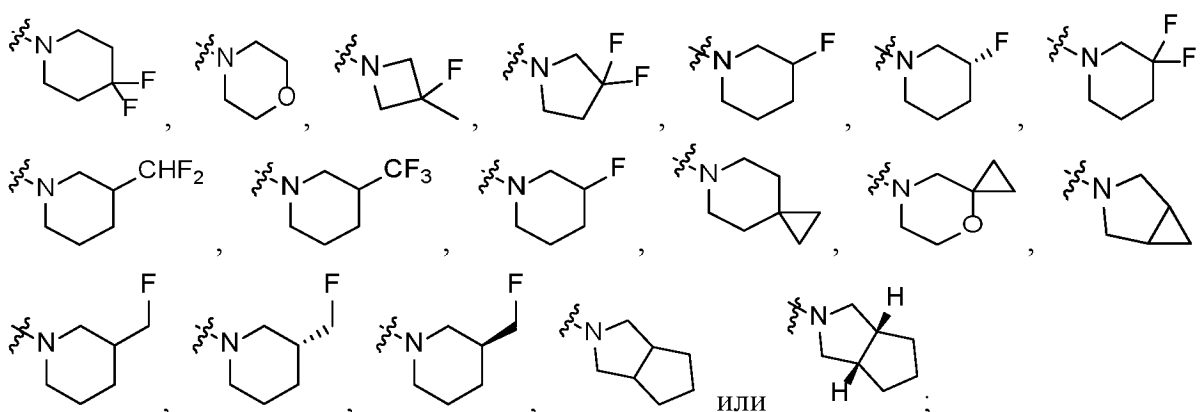
(9) кольца  и  соединены с образованием  или

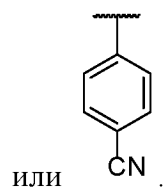
 , например,  ,  ,  или



4. Гетероциклическое соединение формулы I, его сольват, фармацевтически приемлемая соль, сольват фармацевтически приемлемой соли или пролекарство на его основе по п. 1, где гетероциклическое соединение формулы I удовлетворяет (1) и/или (2):

(1) R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют следующие группы:





5. Гетероциклическое соединение формулы I, его сольват, фармацевтически приемлемая соль, сольват фармацевтически приемлемой соли или пролекарство на его основе по п. 1, где гетероциклическое соединение формулы I удовлетворяет одному или более чем одному из следующих условий:

- (1) каждый из  $Z^1$ ,  $Z^2$  и  $Z^3$  независимо представляет собой N, CH или C;
- (2) каждый из  $Z^4$  и  $Z^5$  независимо представляет собой N, NH,  $\text{CH}_2$  или CH;
- (3)  $R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-11-членное гетероциклоалкильное кольцо; где 3-11-членное гетероциклоалкильное кольцо дополнительно замещено 0, 1 или более чем одной  $R^{1-1}$ ;
- (4)  $R^{1-1}$  представляет собой галоген,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил или галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил;
- (5)  $R^4$  и  $R^5$  независимо представляют собой галоген, циано или аминокарбонил, необязательно содержащий 1 или 2  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкильные группы;
- (6)  $R^{3-1}$  независимо представляет собой оксо,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкил или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ дейтероалкил;
- (7) сольват фармацевтически приемлемой соли гетероциклического соединения формулы I представляет собой гидрат;
- (8) гетероциклическое соединение формулы I имеет структуру формулы I-1 или формулы I-2:



карбонил, оксо (=O), карбоксил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, гидроксид-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилкарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксикарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксикарбонил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкилкарбонил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкокси, аминокарбонил, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфонил, аминосульфид, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфониламино или амино, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы;

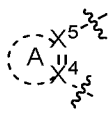
каждый из R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> независимо представляет собой галоген, гидроксил, амино, нитро, циано, карбонил, оксо (=O), карбоксил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>дейтероалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, гидроксид-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилкарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси или галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси;


каждый из m и n независимо равняется 0, 1, 2 или 3;

каждый из X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> и X<sup>5</sup> независимо представляет собой атом кольца;

каждый из X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> и X<sup>5</sup> независимо представляет собой N или C;

R<sup>3</sup> представляет собой галоген, гидроксил, амино, нитро, циано, карбонил, оксо (=O), карбоксил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>дейтероалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, гидроксид-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилкарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси или галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси;



во фрагменте группы , образованном соединением X<sup>4</sup> и X<sup>5</sup>, A отсутствует или A вместе с атомами кольца X<sup>4</sup> и X<sup>5</sup> образует 3-11-членное гетероциклоалкильное кольцо, 5-членное гетероароматическое кольцо или 6-членное гетероароматическое кольцо; гетероатом выбран из одного или более чем одного из N, O и S;

если A отсутствует, каждый из X<sup>4</sup> и X<sup>5</sup> независимо замещен R<sup>4</sup> или R<sup>5</sup>;

если A присутствует, A дополнительно замещен R<sup>3-1</sup>; замещение R<sup>3-1</sup> представляет собой одно или более чем одно замещение, и если присутствует более чем один заместитель,

заместители являются одинаковыми или разными;

каждый из  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^{3-1}$  независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил, амино, нитро, циано, карбонил, оксо (=O), карбоксил,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ дейтероалкил,  $C_2$ - $C_6$ алкинил, галоген- $C_1$ - $C_6$ алкил, гидрокси- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галоген- $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкоксикарбонил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкоксикарбонил- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкилкарбонил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкокси, аминокарбонил, необязательно содержащий 1 или 2  $C_1$ - $C_6$ алкильные группы,  $C_1$ - $C_6$ алкилсульфонил, аминосульфонил, необязательно содержащий 1 или 2  $C_1$ - $C_6$ алкильные группы,  $C_1$ - $C_6$ алкилсульфонамино или амино, необязательно содержащий 1 или 2  $C_1$ - $C_6$ алкильные группы;

схема 2:

в гетероциклическом соединении формулы I:

каждый из  $Z^1$ ,  $Z^2$  и  $Z^3$  независимо представляет собой N или C;

каждый из  $Z^4$  и  $Z^5$  независимо представляет собой N, NH,  $CH_2$  или CH;

$R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-11-членное гетероциклоалкильное кольцо; где 3-11-членное гетероциклоалкильное кольцо дополнительно замещено 0, 1 или более чем одной  $R^{1-1}$ ;

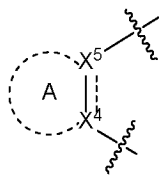
$R^{1-1}$  представляет собой галоген,  $C_1$ - $C_6$ алкил или галоген- $C_1$ - $C_6$ алкил;

m и n равняются 0;

$R^3$  представляет собой водород;

$R^4$  и  $R^5$  независимо представляют собой галоген, циано или аминокарбонил, необязательно содержащий 1 или 2  $C_1$ - $C_6$ алкильные группы;

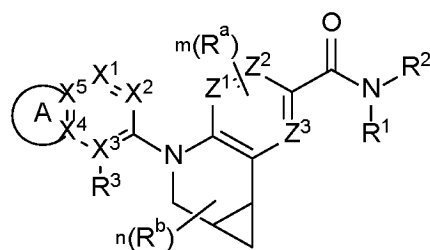
$R^{3-1}$  независимо представляет собой оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкил, галоген- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил или  $C_1$ - $C_6$ дейтероалкил;



фрагмент группы , образованный соединением  $X^4$  и  $X^5$ , определен в п. 1;

схема 3:

гетероциклическое соединение формулы I имеет структуру формулы II-1, как представлено далее:



II-1

каждая группа в формуле II-1 определена следующим образом в случае 3-1 или в случае 3-2:

случай 3-1:

каждый из  $X^4$  и  $X^5$  независимо представляет собой атом кольца;

каждый из  $X^4$  и  $X^5$  независимо представляет собой N, CH или C; A вместе с  $X^4$  и  $X^5$  образует 3-8-членное гетероциклоалкильное кольцо, и 3-8-членное гетероциклоалкильное кольцо дополнительно замещено  $R^{3-1}$ ; замещение  $R^{3-1}$  представляет собой одно или более чем одно замещение, и если присутствует более чем один заместитель, заместители являются одинаковыми или разными;

каждый  $R^{3-1}$  независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил, amino, нитро, циано, карбонил, оксо, карбоксил,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ дейтероалкил,  $C_2$ - $C_6$ алкинил, галоген- $C_1$ - $C_6$ алкил, гидрокси- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галоген- $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкоксикарбонил,  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонилокси,  $C_1$ - $C_6$ алкокси- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкоксикарбонил- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил,  $C_3$ -

C<sub>8</sub>циклоалкилкарбонил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкокси, аминокарбонил, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфонил, аминосульфониламино, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфониламино или амина, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы;

Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, m и n определены в п. 1;

случай **3-2**:

каждый из X<sup>4</sup> и X<sup>5</sup> независимо представляет собой атом кольца;

каждый из X<sup>4</sup> и X<sup>5</sup> независимо представляет собой N или C; A вместе с X<sup>4</sup> и X<sup>5</sup> образует 3-8-членное гетероциклоалкильное кольцо, и 3-8-членное гетероциклоалкильное кольцо дополнительно замещено R<sup>3-1</sup>; замещение R<sup>3-1</sup> представляет собой одно или более чем одно замещение, и если присутствует более чем один заместитель, заместители являются одинаковыми или разными;

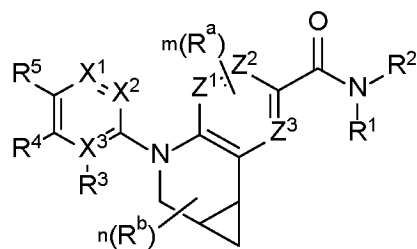
каждый R<sup>3-1</sup> независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил, амина, нитро, циано, карбонил, оксо, карбоксил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>дейтероалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, гидрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилкарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксикарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксикарбонил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкилкарбонил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкокси, аминокарбонил, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфонил, аминосульфониламино, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфониламино или амина, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы;

Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, m и n определены в п. 1;

схема **4**:

гетероциклическое соединение формулы I имеет структуру формулы II-2, как представлено далее:





II-2

каждая группа в формуле II-2 определена следующим образом в случае 4-1 или в случае 4-2:

случай 4-1:

каждый из  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$  независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил, амина, нитро, циано, карбонил, оксо, карбоксил,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ дейтероалкил,  $C_2$ - $C_6$ алкинил, галоген- $C_1$ - $C_6$ алкил, гидрокси- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галоген- $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкоксикарбонил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкоксикарбонил- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкилкарбонил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкокси, аминокарбонил, необязательно содержащий 1 или 2  $C_1$ - $C_6$ алкильные группы,  $C_1$ - $C_6$ алкилсульфонил, аминсульфонил, необязательно содержащий 1 или 2  $C_1$ - $C_6$ алкильные группы,  $C_1$ - $C_6$ алкилсульфониламино и амина, необязательно содержащий 1 или 2  $C_1$ - $C_6$ алкильные группы;

$Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $m$  и  $n$  определены в п. 1;

случай 4-2:

$R^3$  представляет собой галоген, гидроксил, амина, нитро, циано, карбонил, оксо, карбоксил,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ дейтероалкил,  $C_2$ - $C_6$ алкинил, галоген- $C_1$ - $C_6$ алкил, гидрокси- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси или галоген- $C_1$ - $C_6$ алкокси;

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил, амина, нитро, циано, карбонил, оксо, карбоксил,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ дейтероалкил,  $C_2$ - $C_6$ алкинил, галоген- $C_1$ - $C_6$ алкил, гидрокси- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галоген- $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкоксикарбонил,  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонилокси,  $C_1$ - $C_6$ алкокси- $C_1$ -

C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксикарбонил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкилкарбонил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкокси, аминокарбонил, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфонил, аминосульфонила, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфониламино или амино, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы;

Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, m и n определены в п. 1;

случай 4-3:

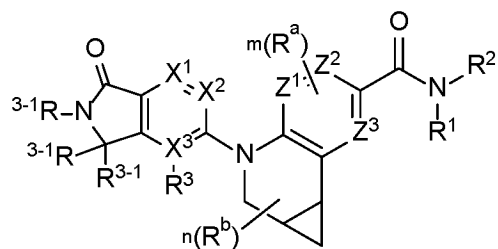
R<sup>3</sup> представляет собой H, галоген, гидроксил, амино, нитро, циано, карбонил, оксо, карбоксил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>дейтероалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, гидрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилкарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси или галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси;

каждый из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил, амино, нитро, циано, карбонил, оксо, карбоксил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>дейтероалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, гидрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилкарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксикарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилкарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксикарбонил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкилкарбонил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкокси, аминокарбонил, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфонил, аминосульфонила, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфониламино или амино, необязательно содержащий 1 или 2 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные группы;

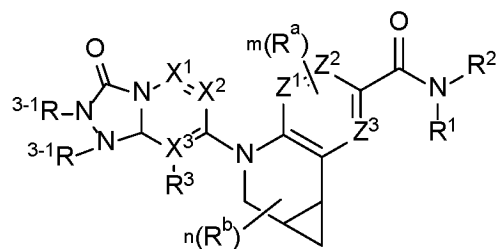
Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, m и n определены в п. 1;

схема 5:

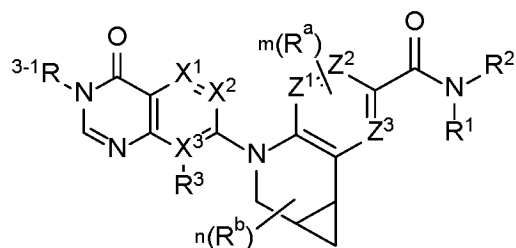
гетероциклическое соединение формулы I имеет структуру формулы III-1, III-2, III-3, III-4, III-5, III-6, III-7 или III-8, как представлено далее:



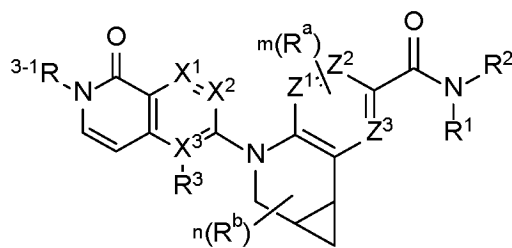
III-1



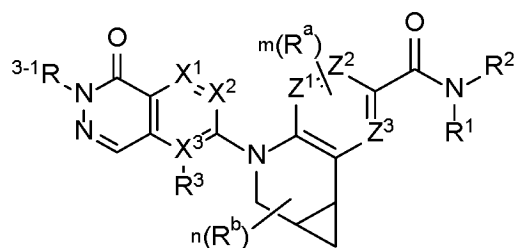
III-2



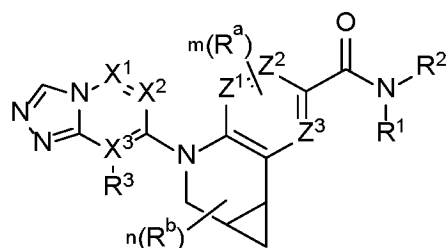
III-3



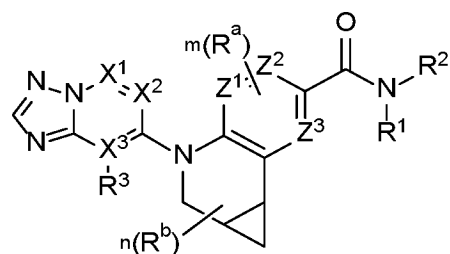
III-4



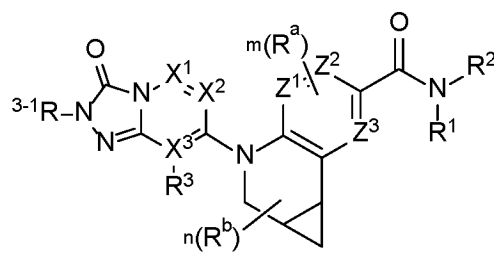
III-5



III-6

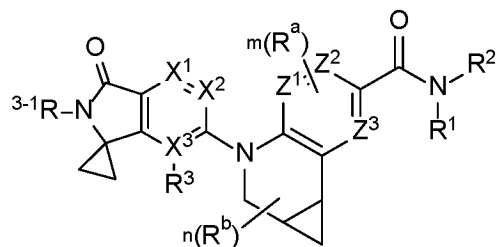


III-7



III-8

или

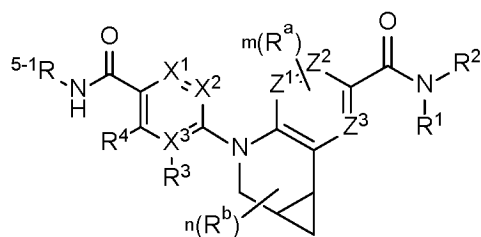


III-9

где  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{3-1}$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $m$  и  $n$  определены в п. 1;

схема 6:

гетероциклическое соединение формулы I имеет структуру формулы IV-1, как представлено далее:



IV-1

каждая группа в формуле IV-1 определена следующим образом в случае **6-1** или в случае **6-2**:

случай **6-1**:

$R^{5-1}$  представляет собой водород, галоген, гидроксил, amino, нитро, циано, карбонил, оксо, карбоксил,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ дейтероалкил,  $C_2$ - $C_6$ алкинил, галоген- $C_1$ - $C_6$ алкил, гидрокси- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галоген- $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкоксикарбонил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкоксикарбонил- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкилкарбонил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкокси, аминокарбонил, необязательно содержащий 1 или 2  $C_1$ - $C_6$ алкильные группы,  $C_1$ - $C_6$ алкилсульфонил, аминосульфониламино, необязательно содержащий 1 или 2  $C_1$ - $C_6$ алкильные группы,  $C_1$ - $C_6$ алкилсульфониламино или amino, необязательно содержащий 1 или 2  $C_1$ - $C_6$ алкильные группы;

$Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ , m и n определены в п. 1;

случай **6-2**:

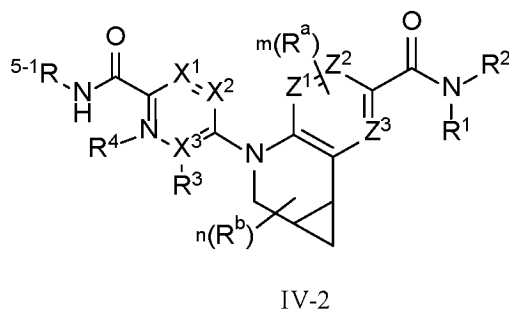
$R^{5-1}$  выбрана из водорода, галогена, гидроксила, amino, нитро, циано, карбонила, оксо, карбоксила,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ дейтероалкила,  $C_2$ - $C_6$ алкинила, галоген- $C_1$ - $C_6$ алкила, гидрокси- $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонила,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галоген- $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкоксикарбонила,  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонилокси,  $C_1$ - $C_6$ алкокси- $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ алкоксикарбонил- $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкилкарбонила,  $C_3$ -

С<sub>8</sub>циклоалкокси, аминокарбонила, необязательно содержащего 1 или 2 С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкильные группы, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилсульфонила, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилсульфониламино или амина, необязательно содержащего 1 или 2 С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкильные группы;

Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, m и n определены в п. 1;

схема 7:

гетероциклическое соединение формулы I имеет структуру формулы IV-2, как представлено далее:



каждая группа в формуле IV-2 определена следующим образом в случае 7-1 или в случае 7-2:

случай 7-1:

R<sup>5-1</sup> представляет собой водород, галоген, гидроксил, амина, нитро, циано, карбонил, оксо (=O), карбоксил, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкил, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>дейтероалкил, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкинил, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкил, гидрокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкил, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилкарбонил, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкоксикарбонил, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкил, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкоксикарбонил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкил, С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкил, С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкилкарбонил, С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкокси, аминокарбонил, необязательно содержащий 1 или 2 С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкильные группы, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилсульфонил, аминсульфонил, необязательно содержащий 1 или 2 С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкильные группы, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилсульфониламино или амина, необязательно содержащий 1 или 2 С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкильные группы;

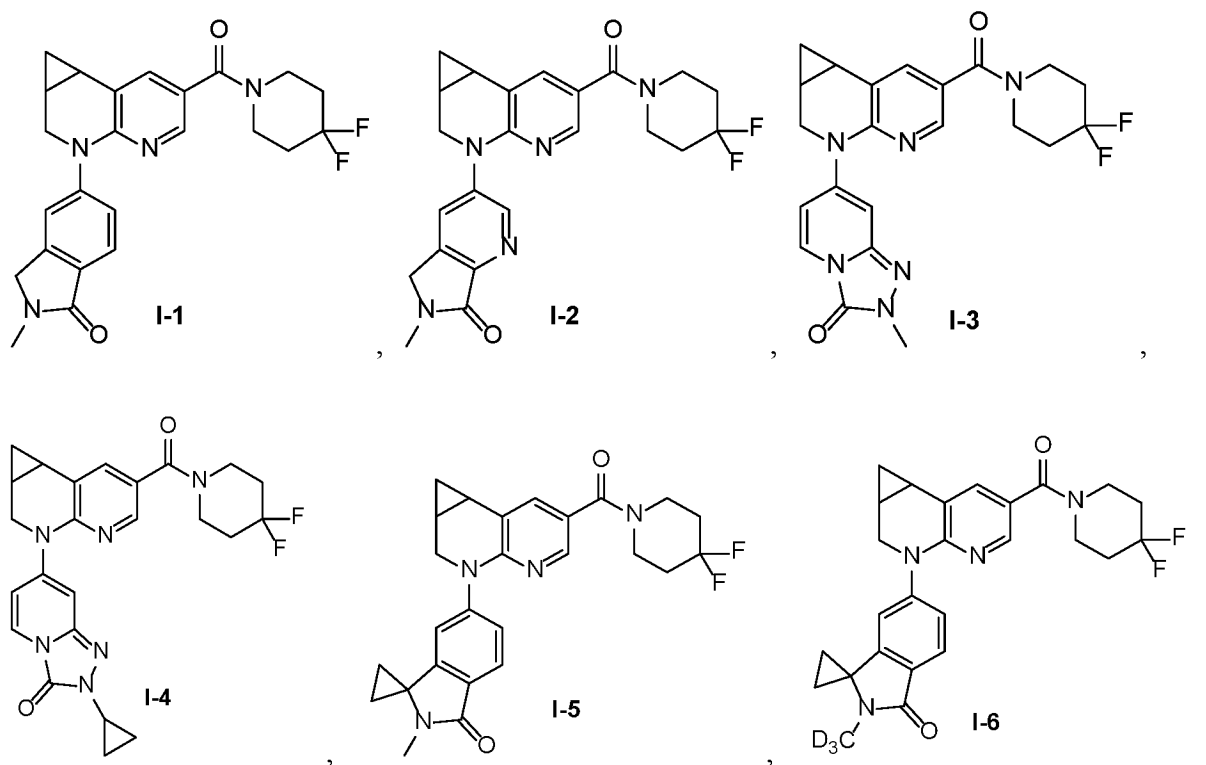
Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, m и n определены в п. 1; R<sup>4</sup> отсутствует;

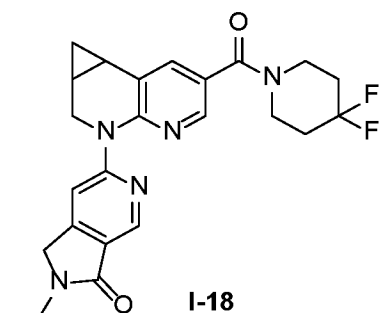
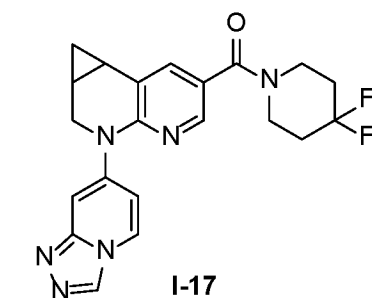
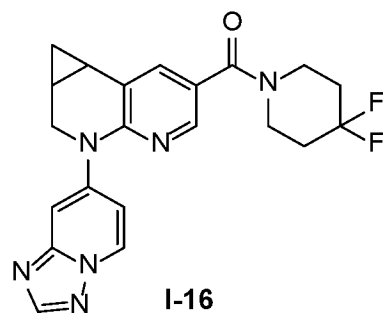
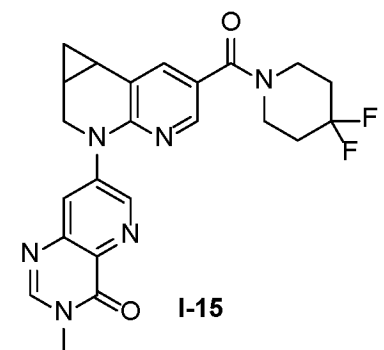
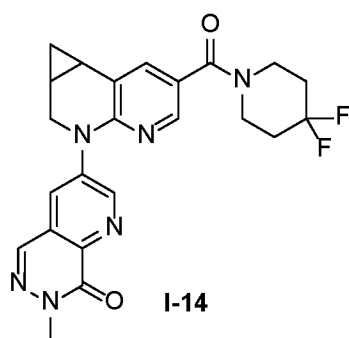
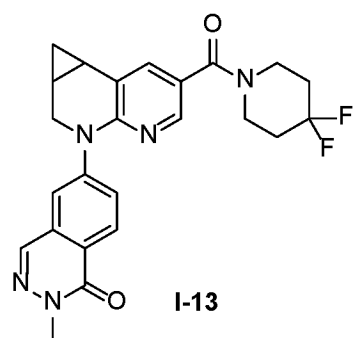
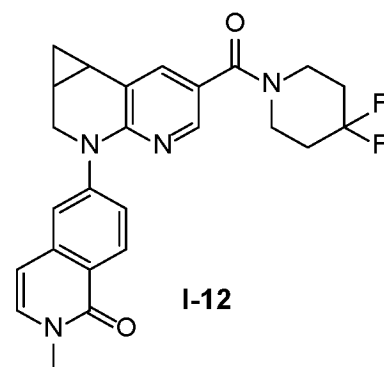
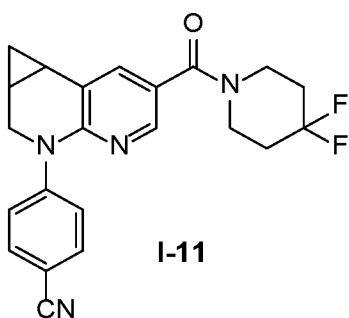
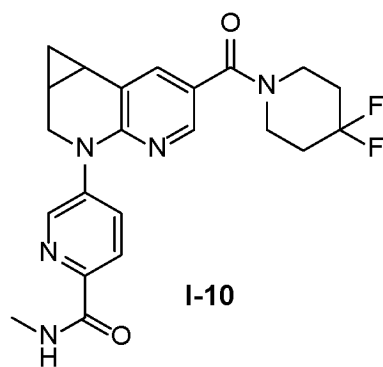
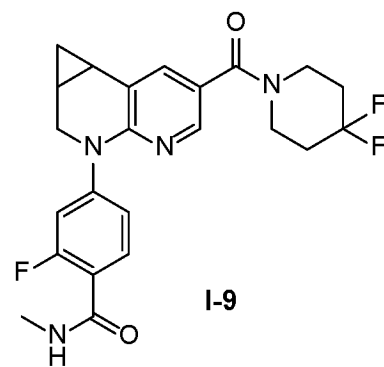
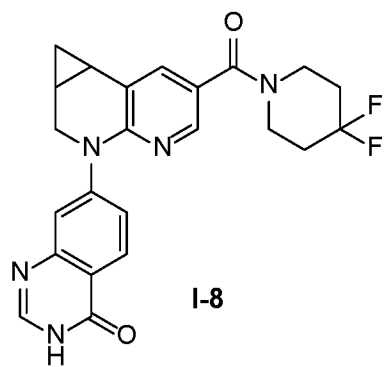
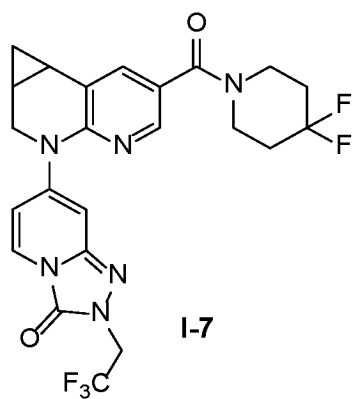
случай 7-2:

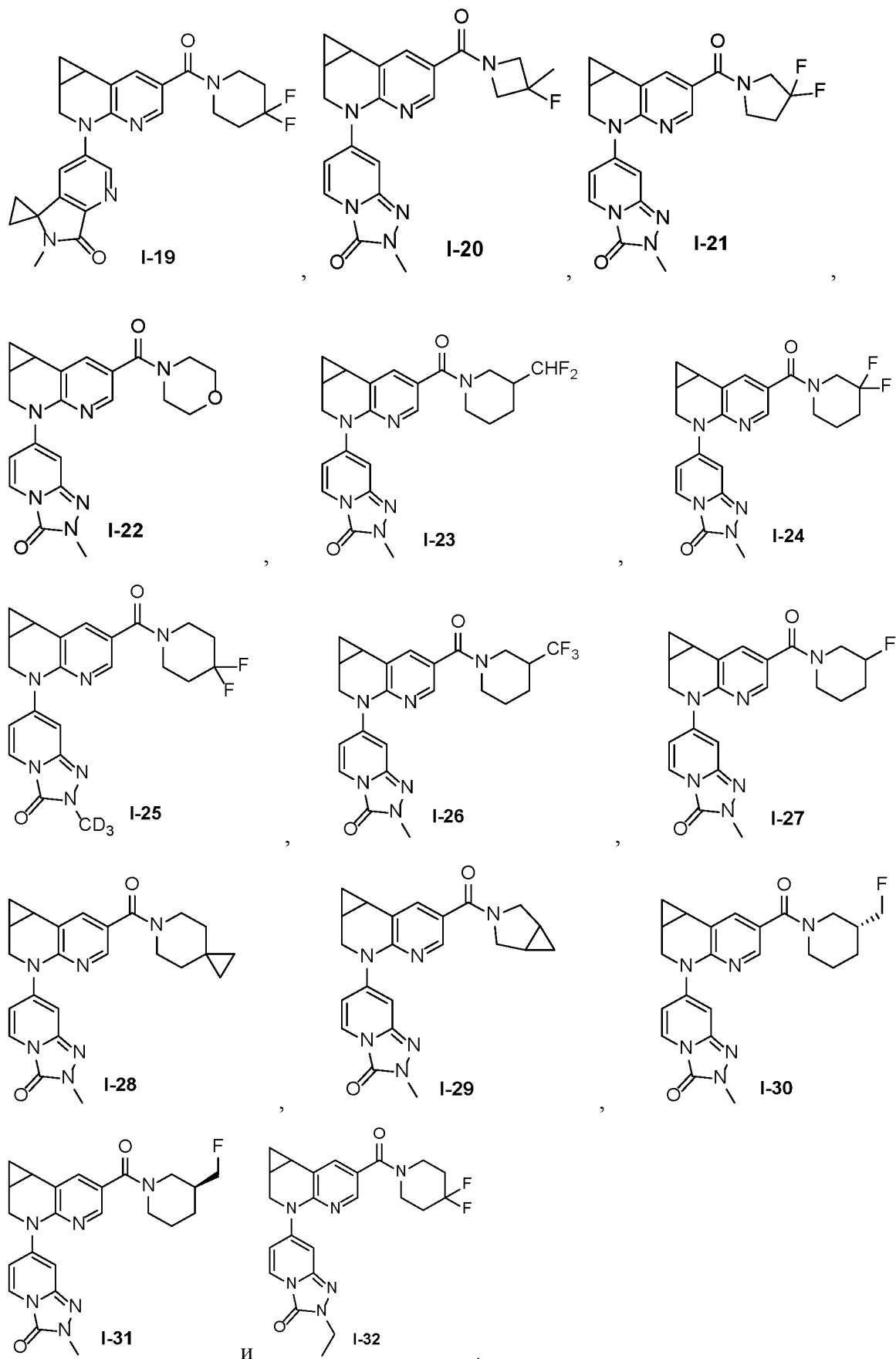
$R^{5-1}$  представляет собой водород, галоген, гидроксил, amino, нитро, циано, карбонил, оксо, карбоксил,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ дейтероалкил,  $C_2$ - $C_6$ алкинил, галоген- $C_1$ - $C_6$ алкил, гидрокси- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галоген- $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкоксикарбонил,  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонилокси,  $C_1$ - $C_6$ алкокси- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкоксикарбонил- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкилкарбонил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкилсульфонил, аминсульфонил, необязательно содержащий 1 или 2  $C_1$ - $C_6$ алкильные группы,  $C_1$ - $C_6$ алкилсульфониламино или amino, необязательно содержащий 1 или 2  $C_1$ - $C_6$ алкильные группы;

$Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ , m и n определены в п. 1;  $R^4$  отсутствует.

7. Гетероциклическое соединение формулы I, его сольват, фармацевтически приемлемая соль, сольват фармацевтически приемлемой соли или пролекарство на его основе по п. 1, где гетероциклическое соединение формулы I выбрано из любого из следующих соединений:



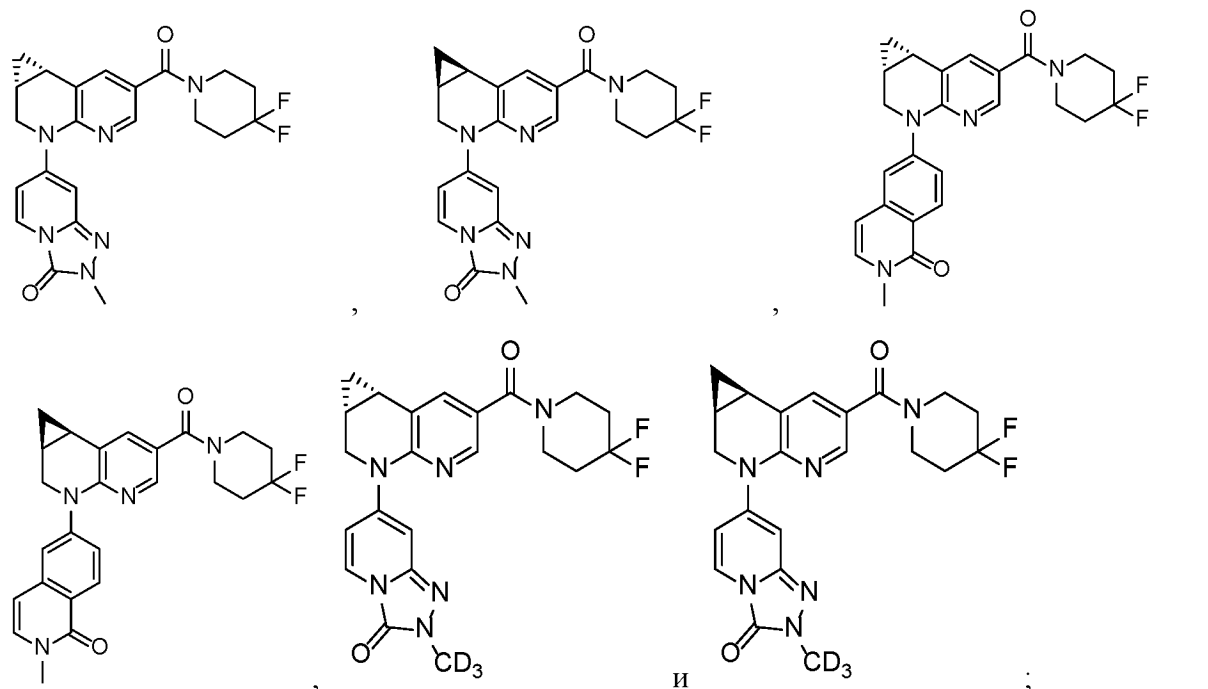




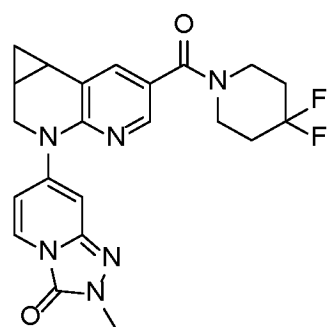
8. Гетероциклическое соединение формулы I, его сольват, фармацевтически приемлемая



соль, сольват фармацевтически приемлемой соли или пролекарство на его основе по п. 7, где гетероциклическое соединение формулы I выбрано из любого из следующих соединений:



или гетероциклическое соединение формулы I выбрано из любого из следующих соединений:

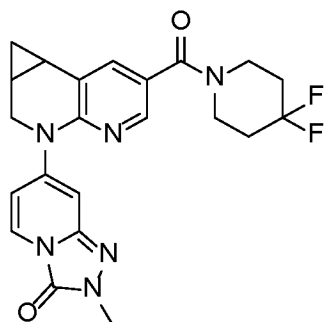


со значением времени удерживания, составляющим 0,743 мин., при следующих условиях SFC:

хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм, подвижная фаза: подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>, подвижная фаза В: раствор изопропанола и ацетонитрила, содержащий 0,05 об. % диэтиламина;

изократическое элюирование: 50 об. % раствор изопропанола и ацетонитрила,

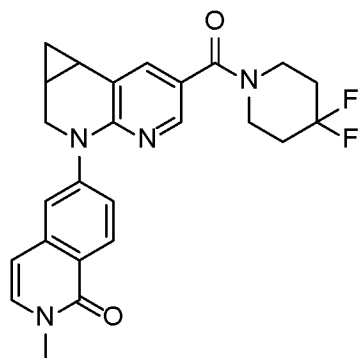
содержащий 0,05 об. % диэтиламина в CO<sub>2</sub>, скорость потока: 3 мл/мин.; детектор: PDA, температура колонки: 35°C; давление колонки: 100 бар;



со значением времени удерживания, составляющим 1,670 мин., при следующих условиях SFC:

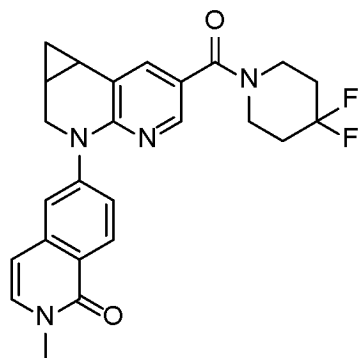
хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм, подвижная фаза: подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>, подвижная фаза В: раствор изопропанола и ацетонитрила, содержащий 0,05 об. % диэтиламина;

изократическое элюирование: 50 об. % раствор изопропанола и ацетонитрила, содержащий 0,05 об. % диэтиламина в CO<sub>2</sub>, скорость потока: 3 мл/мин.; детектор: PDA, температура колонки: 35°C; давление колонки: 100 бар;



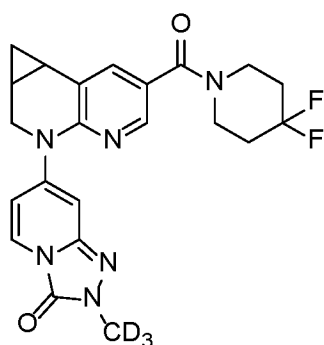
со значением времени удерживания, составляющим 0,816 мин., при следующих условиях SFC:

хроматографическая колонка: Chiralpak AS-3 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза: подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>, подвижная фаза В: раствор изопропанола и ацетонитрила, содержащий 0,05 об. % диэтиламина; изократическое элюирование: 40 об. % раствор изопропанола и ацетонитрила, содержащий 0,05 об. % диэтиламина в CO<sub>2</sub>; скорость потока: 3 мл/мин.; детектор: PDA, температура колонки: 35°C; давление колонки: 100 бар;



со значением времени удерживания, составляющим 1,477 мин., при следующих условиях SFC:

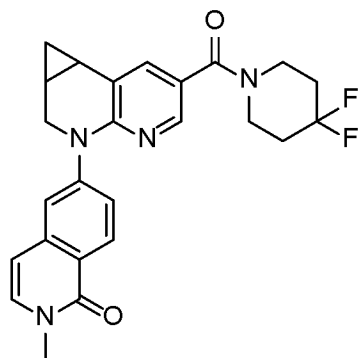
хроматографическая колонка: Chiralpak AS-3 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза: подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>, подвижная фаза В: раствор изопропанола и ацетонитрила, содержащий 0,05 об. % диэтиламина; изократическое элюирование: 40 об. % раствор изопропанола и ацетонитрила, содержащий 0,05 об. % диэтиламина в CO<sub>2</sub>; скорость потока: 3 мл/мин.; детектор: PDA, температура колонки: 35°C; давление колонки: 100 бар;



со значением времени удерживания, составляющим 0,764 мин., при следующих условиях SFC:

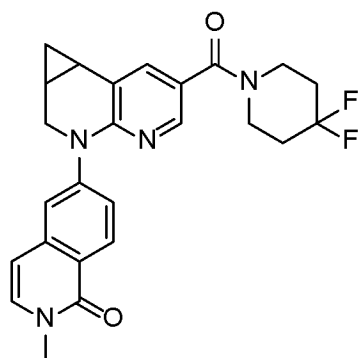
хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм, подвижная фаза: подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>, подвижная фаза В: раствор изопропанола и ацетонитрила, содержащий 0,05 об. % диэтиламина; изократическое элюирование: 50 об. % раствор изопропанола и ацетонитрила, содержащий 0,05 об. % диэтиламина в CO<sub>2</sub>, скорость потока: 3 мл/мин.; детектор: PDA, температура колонки: 35°C; давление колонки: 100 бар;





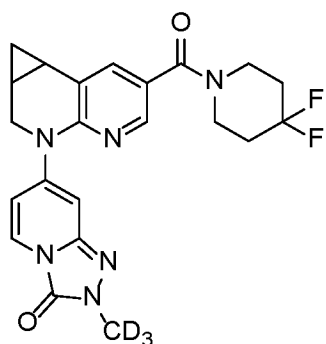
тестового примера 1;

со значением  $IC_{50}$ , составляющим 1,52 нМ, в условиях



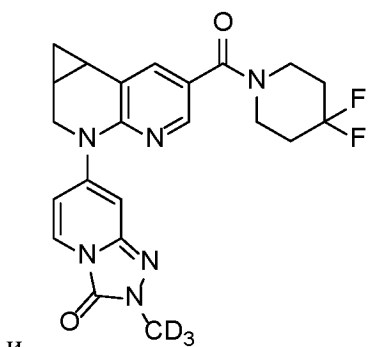
тестового примера 1;

со значением  $IC_{50}$ , составляющим 7,42 нМ, в условиях



тестового примера 1;

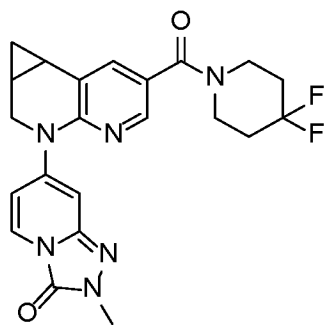
со значением  $IC_{50}$ , составляющим 15,8 нМ, в условиях



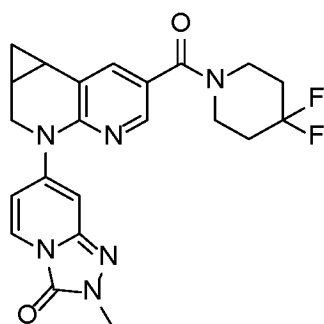
и

тестового примера 1;

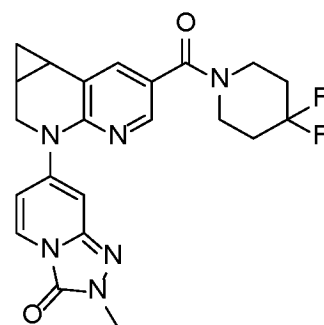
со значением  $IC_{50}$ , составляющим 3,78 нМ, в условиях



или с общим баллом распространения фиброза, составляющим 3,34, в условиях тестового примера 3;



или со значением  $C_{max}$ , составляющим 4480 нг/мл, в условиях тестового примера 5;



или со значением  $AUC_{(0-t)}$ , составляющим 33173 ч·нг/мл, в условиях тестового примера 5.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая: гетероциклическое соединение формулы I, его сольват, фармацевтически приемлемую соль, сольват фармацевтически приемлемой соли или пролекарство на его основе по любому из пп. 1-8 и фармацевтически приемлемый носитель.

10. Применение вещества, где вещество представляет собой гетероциклическое соединение формулы I, его сольват, фармацевтически приемлемую соль, сольват фармацевтически приемлемой соли или пролекарство на его основе по любому из пп. 1-8, или фармацевтической композиции по п. 9;

при этом применение предназначено для получения ингибитора 15-PGDH или получения лекарственного средства для предупреждения и/или лечения заболевания, связанного с 15-PGDH.

11. Применение по п. 10, где заболевание, связанное с 15-PGDH, представляет собой одно, два или более из фиброзного заболевания, воспалительного заболевания, сердечно-сосудистого заболевания, травмы, аутоиммунного заболевания, заболевания, обусловленного реакцией "трансплантат против хозяина", роста волос, остеопороза, заболевания уха, заболевания глаза, нейтропении, диабета, гипоактивного мочевого пузыря, продвижения имплантата при трансплантации стволовых клеток или костного мозга или трансплантации органов, нейрогенеза и гибели нейрональных клеток, гемопозитической реконструкции, травмы ткани, заболевания шейки матки и заболевания почек; предпочтительно одно или более чем одно из фиброзного заболевания, воспалительного заболевания или повреждения ткани.

12. Применение по п. 11, где фиброзное заболевание представляет собой одно или более чем одно из фиброза легких, фиброза печени, фиброза почек, фиброза миокарда, склеродермии или миелофиброза, предпочтительно фиброза легких и/или фиброза печени, например фиброза легких;

фиброз легких предпочтительно представляет собой идиопатический фиброз легких;

и/или воспалительное заболевание представляет собой одно или более чем одно из хронической обструктивной болезни легких, острого повреждения легких, сепсиса, обострения астмы и заболевания легких, воспалительного заболевания кишечника, пептической язвы, аутовоспалительного заболевания, васкулитного синдрома, острого повреждения печени, острого повреждения почек, неалкогольной жировой болезни печени, атопического дерматита, псориаза, интерстициального цистита или синдрома простатита; предпочтительно воспалительного заболевания кишечника;

воспалительное заболевание кишечника предпочтительно представляет собой язвенный колит и/или болезнь Крона;

пептическая язва предпочтительно представляет собой язву, индуцированную NSAID;  
аутовоспалительное заболевание предпочтительно представляет собой болезнь Бехчета;  
синдром простатита предпочтительно представляет собой хронический простатит и/или синдром хронической тазовой боли;

и/или сердечно-сосудистое заболевание представляет собой одно или более чем одно из легочной гипертензии, стенокардии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, инсульта или нарушения периферического кровообращения;

и/или травма представляет собой одно или более чем одно из диабетической язвы, ожога, пролежневой язвы, острого повреждения слизистой оболочки, включая синдром Стивенса-Джонсона, повреждения слизистой оболочки, повреждения, связанного с противораковым химиотерапевтическим средством или повреждения, связанного с антиметаболитами, клеточной или гуморальной иммунотерапией или лучевой терапией;

противораковое химиотерапевтическое средство предпочтительно представляет собой одно или более чем одно из алкилирующего средства, ингибитора синтеза ДНК или ингибитора ДНК-гиразы;

и/или аутоиммунное заболевание представляет собой рассеянный склероз и/или ревматоидный артрит;

и/или заболевание уха представляет собой одно или более чем одно из потери слуха, шума в ушах, головокружения или нарушения равновесия;

и/или глазное заболевание представляет собой глаукому и/или сухость глаз;

и/или нейрогенез и гибель нейрональных клеток представляют собой одно или более чем одно из нейропсихиатрического расстройства, нейропатии, нейротоксического заболевания, нейропатической боли или нейродегенеративного заболевания;



и/или повреждение ткани представляет собой повреждение печени и/или повреждение мышц;

мышечное повреждение предпочтительно представляет собой мышечную атрофию и/или мышечную дистрофию;

и/или заболевание почек представляет собой хроническое заболевание почек и/или почечную недостаточность.

13. Применение по п. 10, где предупреждение и/или лечение заболевания, связанного с 15-PGDH, представляет собой предупреждение и/или лечение, заключающееся в регенерации печени.

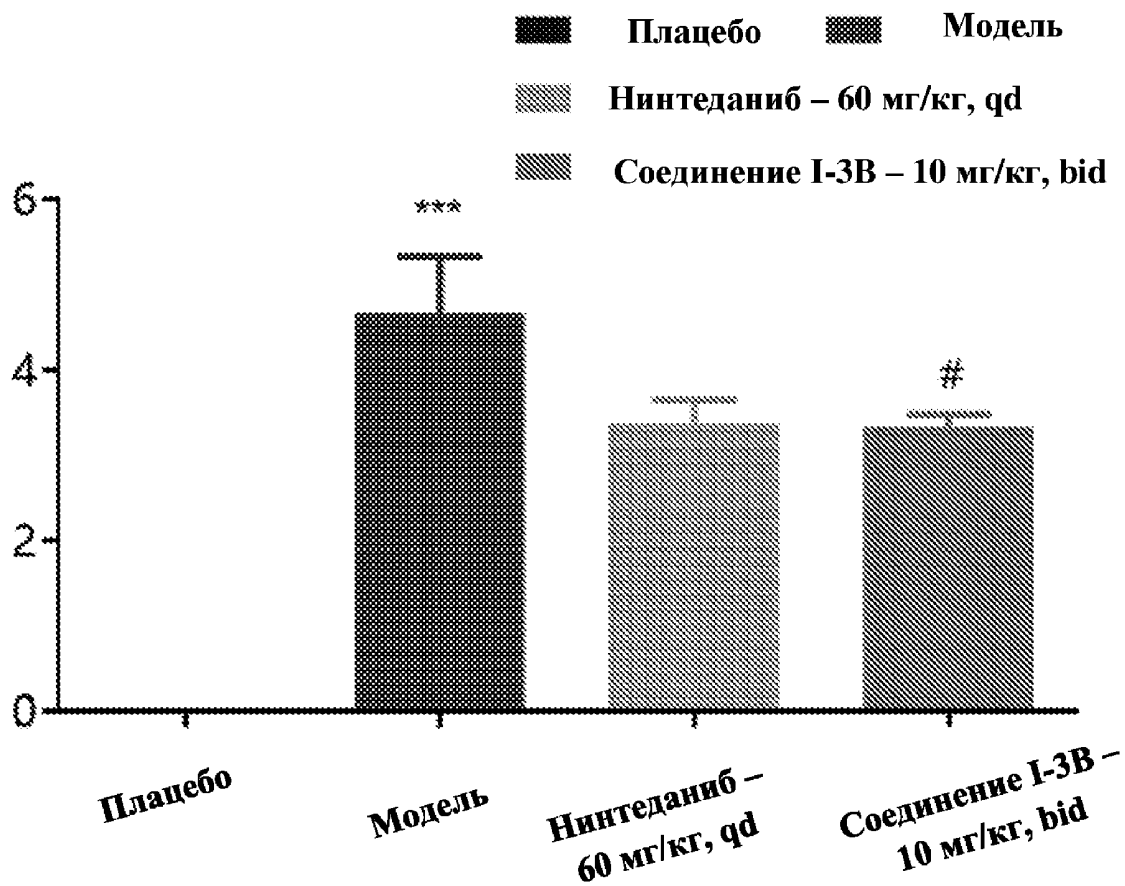
14. Применение гетероциклического соединения формулы I, его сольвата, фармацевтически приемлемой соли, сольвата фармацевтически приемлемой соли или пролекарства на его основе по любому из пп. 1-8 или фармацевтической композиции по п. 9, где применение предназначено для получения лекарственного средства для предупреждения или лечения заболевания; при этом заболевание представляет собой одно или более чем одно из фиброзного заболевания, воспалительного заболевания или повреждения ткани;

предпочтительно фиброзное заболевание, воспалительное заболевание и повреждение ткани описаны в п. 12.

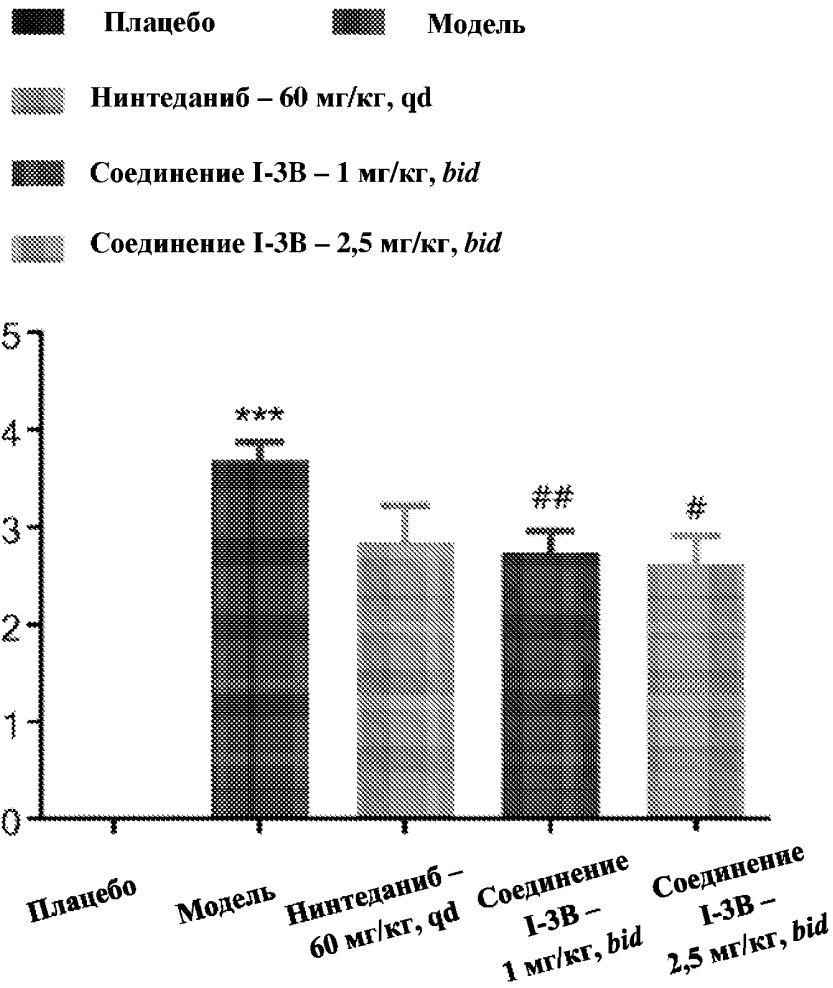
15. Способ ингибирования 15-PGDH или предупреждения или лечения заболевания, включающий стадии: введения нуждающемуся в этом субъекту гетероциклического соединения формулы I, его сольвата, фармацевтически приемлемой соли, сольвата фармацевтически приемлемой соли или пролекарства на его основе по любому из пп. 1-8 или фармацевтической композиции по п. 9; при этом заболевание представляет собой одно или более чем одно из заболевания, связанного с 15-PGDH, фиброзного заболевания, воспалительного заболевания или повреждения тканей;

предпочтительно заболевание, связанное с 15-PGDH, описано в п. 12;

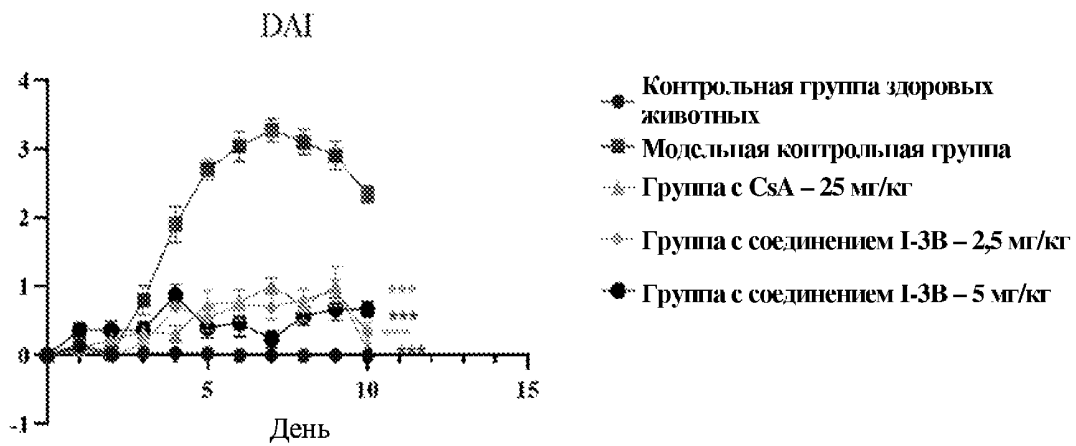
фиброзное заболевание, воспалительное заболевание и повреждение ткани описаны в любом из пп. 10-13.



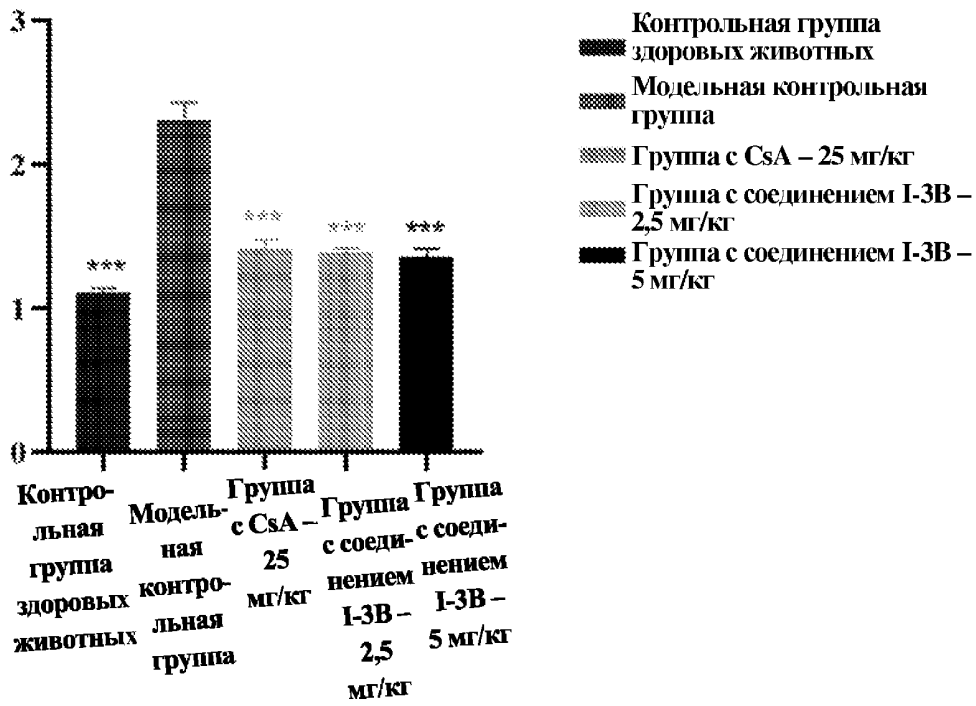
Фигура 1



Фигура 2

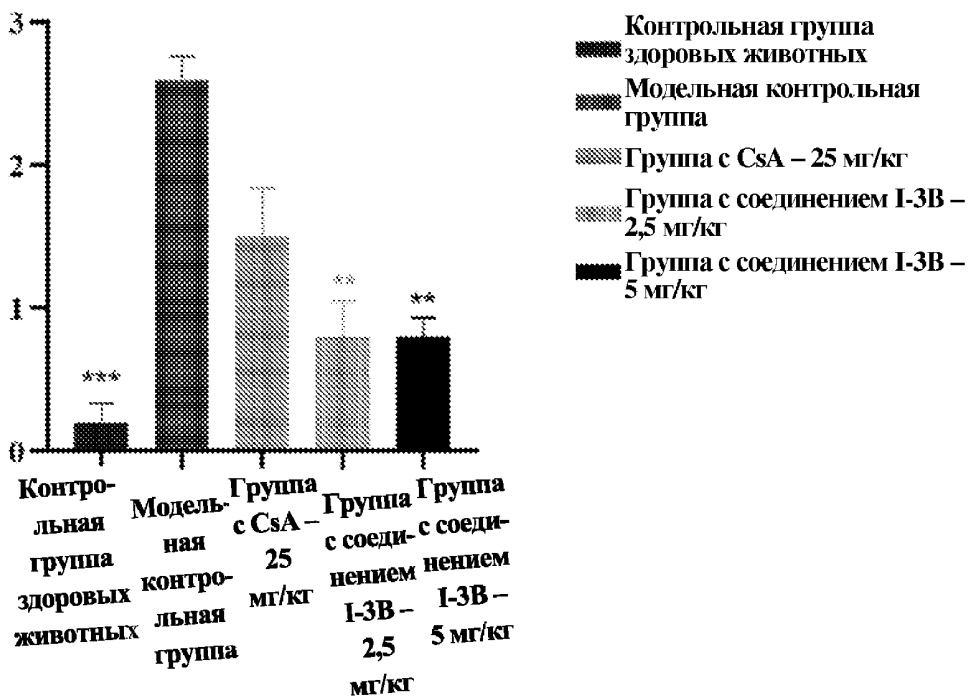


Фигура 3



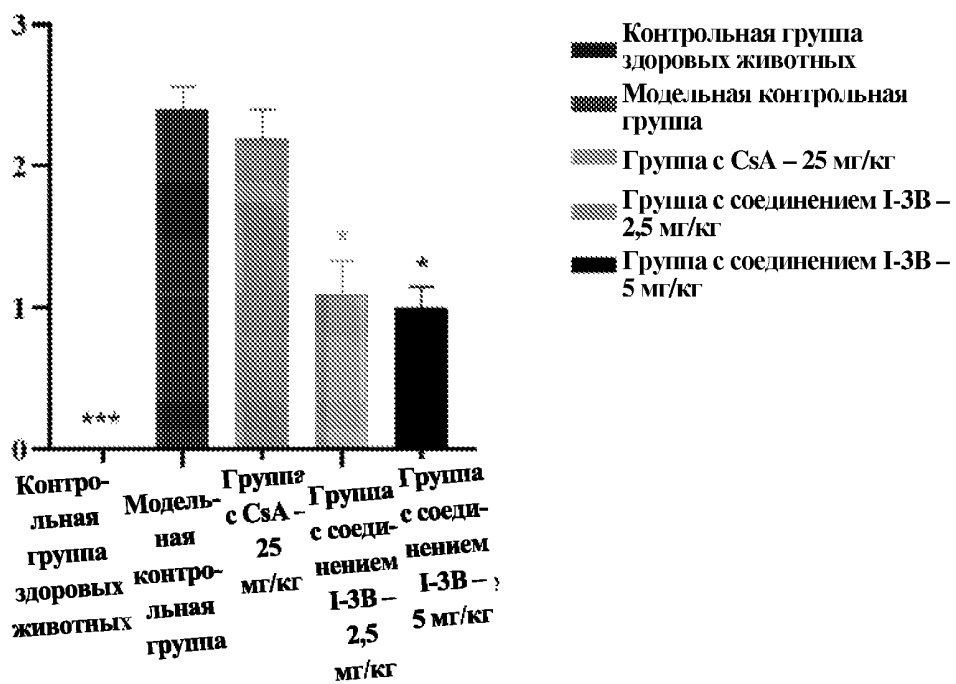
Фигура 4

**Повреждение ткани**



Фигура 5

### Инфильтрация воспалительными клетками



Фигура 6