

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 035499

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2020.06.25

(21) Номер заявки  
201691134

(22) Дата подачи заявки  
2015.01.05

(51) Int. Cl. C07D 417/06 (2006.01)  
C07D 417/08 (2006.01)  
C07D 417/14 (2006.01)  
C07D 285/135 (2006.01)  
A61K 31/433 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61P 37/00 (2006.01)

## (54) НОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ ГЛУТАМИНАЗЫ

(31) 36/CHE/2014; 39/CHE/2014;  
2639/CHE/2014; 2647/CHE/2014;  
2783/CHE/2014; 3525/CHE/2014;  
3612/CHE/2014; 3613/CHE/2014;  
5438/CHE/2014

(32) 2014.01.06; 2014.01.06; 2014.05.29;  
2014.05.29; 2014.06.06; 2014.07.18;  
2014.07.24; 2014.07.24; 2014.10.31

(33) IN

(43) 2016.12.30

(86) PCT/IB2015/050075

(87) WO 2015/101957 2015.07.09

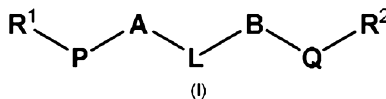
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
РИЗЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ СА  
(CH)

(72) Изобретатель:  
Бхавар Прашант Кашинат (IN),  
Ваккаланка Сваруп Кумар Венката  
Сатья (CH), Висванадха Срикант,  
Сваруп Мерикупуди Гаятри, Бабу  
Говиндараджулу (IN)

(74) Представитель:  
Нилова М.И. (RU)

(56) WO-A1-2013078123  
WO-A2-2008083238  
US-A1-2012245344

(57) В изобретении предложены соединения формулы (I) в качестве ингибиторов глутаминазы, фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения, и применение указанных соединений для получения лекарственного средства для лечения заболеваний, нарушений или состояний, связанных с глутамином.



B1

035499

035499

B1

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании заявок на патент Индии № 36/CHE/2014, поданной 6 января 2014 г., 39/CHE/2014, поданной 6 января 2014 г., 2639/CHE/2014, поданной 29 мая 2014 г., 2647/CHE/2014, поданной 29 мая 2014 г., 2783/CHE/2014, поданной 6 июня 2014 г., 3525/CHE/2014, поданной 18 июля 2014 г., 3612/CHE/2014, поданной 24 июля 2014 г., 3613/CHE/2014, поданной 24 июля 2014 г., и 5438/CHE/2014, поданной 31 октября 2014 г., содержание каждой из которых включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

#### Область техники

В настоящем изобретении предложены соединения формул (I)-(III) в качестве ингибиторов глутаминазы, фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения, и применения указанных соединений для получения лекарственного средства для лечения заболеваний, нарушений или состояний, связанных с глутамином.

#### Уровень техники

Глутаминаза (глутаминаза I, L-глутаминаза, глутаминаминогидролаза) представляет собой аминоксидролазный фермент, под действием которого глутамин превращается в глутамат. Как известно, глутаминаза включает тканеспецифические изоферменты. Глутаминаза играет важную роль в глиальных клетках. Глутамин является наиболее распространенной свободной аминокислотой в организме человека; он является незаменимым для роста нормальных и неопластических клеток, а также развития многих типов клеток. Глутамин является важным источником энергии для неопластических тканей, и продукты его метаболизма включают, помимо прочего, глутамат (Glu) и глутатион (GSH) - две молекулы, которые играют ключевую роль в пролиферации, инвазивности и резистентности опухоли к терапии. Гидролиз глутамина как в нормальных, так и в трансформируемых тканях млекопитающих происходит под действием различных изоформ глутаминазы, среди которых двумя основными типами являются печеночная глутаминаза (LGA) и почечная глутаминаза (KGA) (см. *Neurochem Int.*, 2009 Jul-Aug; 55(1-3):71-5. doi: 10.1016/j.neuint.2009.01.008. Epub 2009 Feb).

Для выработки нуклеотидов, заменимых аминокислот и высокой окислительно-восстановительной активности раковым клеткам необходим постоянный источник восстановленного азота. Глутамин обеспечивает основной субстрат для дыхания, а также азот для выработки белков, гексозаминов и макромолекул. Таким образом, глутамин является одной из ключевых молекул в метаболизме раковых клеток в ходе их пролиферации. Принцип направленного метаболизма глутамина при раке, который изначально объясняли при помощи различных путей, опосредованных указанным питательным веществом, был дополнительно подтвержден в недавних исследованиях, в которых было продемонстрировано, что метаболизм регулируется онкогенами. Глутаминаза (GA) является первичным ферментом, превращающим глутамин в глутамат, который, в свою очередь, превращается в альфа-кетоглутарат, подвергаемый дальнейшему метаболизму в цикле трикарбоновых кислот. Различные изоформы GA у млекопитающих кодируются двумя генами, *Gls* и *Gls2*. Так как каждая форма фермента GA имеет различные кинетические и молекулярные характеристики, было выдвинуто предположение о том, что различная регуляция изоформ GA может определять различные функции или условия для различных тканей или состояний клеток. Было продемонстрировано, что GA, кодируемая геном *Gls* (*GLS*), регулируется онкогенами и поддерживает рост опухолевых клеток. GA, кодируемая геном *Gls2* (*GLS2*), снижает чувствительность клеток к апоптозу, связанному с активными формами кислорода, вероятно, за счет антиоксидантного механизма защиты, опосредованного глутатионом, и, таким образом, действует в большей степени как опухолевый супрессор. Таким образом, модуляция функции GA может представлять собой новую терапевтическую мишень для лечения рака (см., *Mates et al.*, *Curr. Mol. Med.*, 2013 May; 13(4), 514-534).

Одним из отличительных признаков раковых клеток является их адаптация к измененной схеме метаболизма, включающей изменения гликолитического пути, известная как эффект Варбурга, и повышенный метаболизм глутамина. Глутаминаза, митохондриальный фермент, играет ключевую роль при метаболизме глутамина в раковых клетках, и ее ингибирование может значительно воздействовать на злокачественную трансформацию (см. *Katt et al.*, *Mol. Cancer Ther.*, 11(6); 1269-78, 2012). Поддерживаемые за счет расщепления глутамина раковые клетки приобретают способность к росту и делятся с образованием опухоли. Таким образом, глутаминаза представляет собой потенциальную терапевтическую мишень для предотвращения прогрессирования опухоли. Ингибирование указанного фермента может эффективным образом истощать источник энергии раковых клеток; см., *Medina et al.*, *J. Nutr.*, September 1, 2001, Vol. 131, No. 9 2539S-2542S.

Глутаминаза играет важную роль в механизмах развития рака, таких как выживаемость, пролиферация и рост клеток. Известны два ингибитора глутаминазы, а именно 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин (DON), который первоначально был выделен из *Streptomyces* в образце перуанского грунта и охарактеризован в 1956 г. Генри У. Дионом (см. *Dion et al.*, *Antibiotics and Chemotherapy*, 1954, 78, 3075-3077) и предложен для лечения рака, и бис-2-(5-фенилацетиамидо-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этилсульфид (BPTES), предложенный *Elan Pharmaceuticals*. В настоящее время другие группы, работающие в *Cornell University* и *Calithera Biosciences*, проводят исследования, направленные на обнаружение и идентификацию низкомолекулярных ингибиторов глутаминазы. Также сообщается о проведении оценки комбинации DON с PEG-PGA в *New Medical Enzymes AG*. Другие известные ингибиторы глутаминазы, помимо BPTES и

DON, приведены ниже в таблице.

Агент	Компания	Клинический статус
BPTES	-	Изобретение
CB-839	Calithera Biosciences	Фаза-I
Соединение 968	Cornell University	Доклинические исследования
GlutaDON (PEG-PGA + DON)	New Medical Enzymes AG	Фаза-2
GlutaChemo (PEG-PGA + идеальный кандидат)	New Medical Enzymes AG	Доклинические исследования

Обзоры и исследования, связанные с участием глутамина и глутаминазы в развитии рака и других заболеваний, приведены в Medina et al., J. Nutr., September 1, 2001, Vol. 131, No. 9, 2539S-2542S; Ajit G. Thmas et al., Biochemical and Biophysical Research Communications, 443, 2014, 32-36; Monica Szeliga et al., Neurochemistr International, 55, 2009, 71-77 и Curthoys et al., Annu. Rev. Nutr., 1995, 15, 133-159. Содержание всех указанных литературных источников включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылок для любых целей.

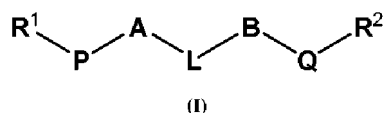
Патентная литература, связанная с ингибиторами глутаминазы, включает международные публикации WO 99/09825, WO 00/59533, WO 03/022261, WO 04/108153, WO 07/128588, WO 10/033871, WO 10/111504, WO 11/076967, WO 11/143160, WO 12/006506, WO 12/034123, WO 13/044596, WO 13/078123, WO 14/078645, WO 14/089048, WO14/043633, WO14/079011, WO14/079136, WO14/079150 и WO14/081925, опубликованные заявки на патент США №№ 2002/0115698, 2006/0276438, 2013/0157998, 2014/0050699, 2014/0194421, 2014/0369961, 2015/0004134, 20140142081 и 20140142146, патенты США №№ 5552427, 6451828, 8465736, 8604016 и 8865718 и опубликованную заявку на Европейский патент № 656210, содержание каждой из которых включено в настоящую заявку посредством ссылки для любых целей.

Сохраняется насущная потребность в новых ингибиторах глутаминазы для лечения заболеваний и нарушений, связанных с пролиферацией клеток, таких как рак и другие иммунологические и неврологические нарушения.

### Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям формул (I)-(III), фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, и их применению. В частности, соединения формул (I)-(III) и их фармацевтически приемлемые соли подходят для лечения заболеваний или нарушений, связанных с глутамином.

Согласно одному из аспектов настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



или его таутомеру, N-оксиду, стереоизомеру, фармацевтически приемлемому сложному эфиру или фармацевтически приемлемой соли,

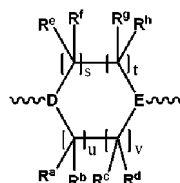
где L представляет собой -L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>-; причем

(i) L<sub>1</sub> и L<sub>3</sub> отсутствуют;

(ii) L<sub>1</sub> представляет собой -CH<sub>2</sub>- и L<sub>3</sub> отсутствует или

(iii) L<sub>1</sub> отсутствует и L<sub>3</sub> представляет собой -CH<sub>2</sub>-; и

L<sub>2</sub> выбран из

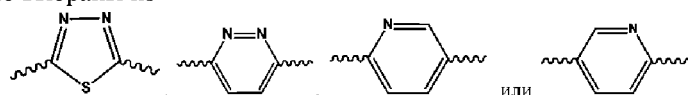


где (i) D представляет собой CH и E представляет собой N или (ii) D представляет собой N и E представляет собой CH;

R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> в каждом случае представляют собой водород и

сумма s, t, u и v равна 4;

A и B независимо выбраны из



P и Q независимо выбраны из NR<sup>x</sup>-C(=O)-(CR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)<sub>t</sub>-, -(CR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)<sub>t</sub>-C(=O)-NR<sup>x</sup>-, -NH-C(=O)-C(R<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)- и

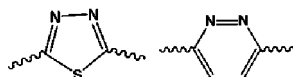
$-(\text{CR}^x\text{R}^y)-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ;

$\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  независимо выбраны из замещенного или незамещенного фенила и 6-10-членного гетероарила;

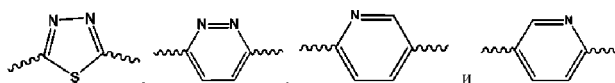
в каждом случае  $\text{R}^x$  и  $\text{R}^y$  независимо выбраны из водорода, гидроксила и гидроксиметила и в каждом случае  $g$  независимо равен 0, 1 или 2.

Для исключения неверного толкования, если не указано иное, формулы следует рассматривать в направлении, показанном в тексте. Например, (а) если Р представляет собой  $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$  в формуле (I) (т.е.  $\text{R}^1-\text{P}-\text{A}-\text{L}-\text{B}-\text{Q}-\text{R}^2$ ), то соединение имеет формулу  $\text{R}^1-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{A}-\text{L}-\text{B}-\text{Q}-\text{R}^2$ , или (б) если Р представляет собой  $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$  и Q представляет собой  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$  в формуле (I) (т.е.  $\text{R}^1-\text{P}-\text{A}-\text{L}-\text{B}-\text{Q}-\text{R}^2$ ), то соединение имеет формулу  $\text{R}^1-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{A}-\text{L}-\text{B}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{R}^2$ .

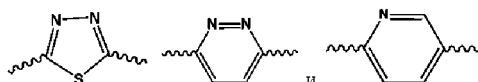
Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (I), где А и В независимо выбраны из



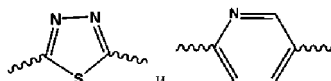
Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (I), где А и В независимо выбраны из



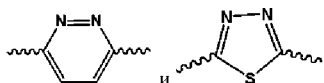
Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (I), где А и В независимо выбраны из







Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (I), где А и В независимо выбраны из



Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (I), где А и В независимо выбраны из



Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (I), где А представляет собой  и В представляет собой 

Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (I), где А представляет собой  и В представляет собой 

Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (I), где каждый из Р и Q независимо выбран из  $-\text{NR}^x\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^x\text{R}^y)-$ ,  $-(\text{CR}^x\text{R}^y)-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^x-$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{R}^x\text{R}^y)-$  и  $-(\text{CR}^x\text{R}^y)-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ .

Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (I), где каждый из Р и Q независимо выбран из  $-\text{NR}^x\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^x\text{R}^y)-$ ,  $-(\text{CR}^x\text{R}^y)-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^x-$ , где  $\text{R}^x$  и  $\text{R}^y$  независимо выбраны из водорода, замещенного  $\text{C}_{1-3}$  алкила, гидрокси.

Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (I), где каждый из Р и Q независимо представляет собой  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^x\text{R}^y)-$ ,  $-(\text{CR}^x\text{R}^y)-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ , где  $\text{R}^x$  и  $\text{R}^y$  представляют собой водород.

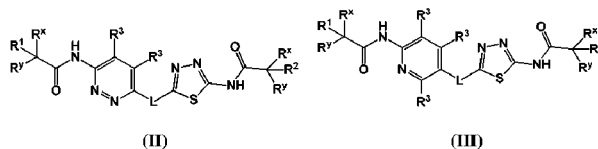
Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (I), где каждый из Р и Q независимо представляет собой  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)-$ ,  $-(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$  или  $-\text{NH}-$ .

Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (I), где Р представляет собой  $-(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$  и Q представляет собой  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$  или  $-\text{NH}-$ .

Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (I), где Р представляет собой  $-(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$  или  $-\text{NH}-$  и Q представляет собой  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$ .

Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулу (I), где Р представляет собой  $-(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$  и Q представляет собой  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$ .

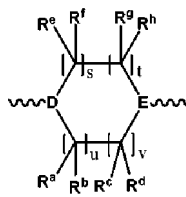
Другой вариант реализации представляет собой соединение, имеющее формулу (II) или (III)



или его таутомер, N-оксид, стереоизомер, фармацевтически приемлемый сложный эфир или фармацевтически приемлемую соль, где каждая из переменных L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>x</sup> и R<sup>y</sup> такая, как определено выше для формулы (I).

Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулы (I), (II) или (III), где L представляет собой -L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>-; где:

- (i) L<sub>1</sub> и L<sub>3</sub> отсутствуют;
- (ii) L<sub>1</sub> представляет собой -CH<sub>2</sub>- и L<sub>3</sub> отсутствует или
- (iii) L<sub>1</sub> отсутствует и L<sub>3</sub> представляет собой -CH<sub>2</sub>-; и L<sub>2</sub> выбран из



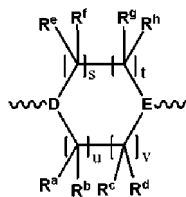
где (i) D представляет собой CH и E представляет собой N или

(ii) D представляет собой N и E представляет собой CH;

R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> в каждом случае представляют собой водород и сумма s, t, u и v равна 4.

Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулы (I), (II) или (III), где L<sub>1</sub> отсутствует или представляет собой -CH<sub>2</sub>-;

L<sub>2</sub> представляет собой



L<sub>3</sub> отсутствует или представляет собой -CH<sub>2</sub>-.

Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулы (I), (II) или (III), где

L<sub>1</sub> представляет собой -CH<sub>2</sub>-;

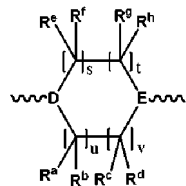
L<sub>2</sub> представляет собой и

L<sub>3</sub> отсутствует.

Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулы (I), (II) или (III),

где L<sub>1</sub> отсутствует;

L<sub>2</sub> представляет собой

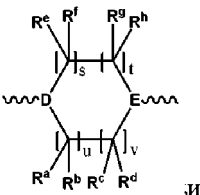


L<sub>3</sub> представляет собой -CH<sub>2</sub>-.

Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулы (I), (II) или (III), где

L<sub>1</sub> отсутствует;

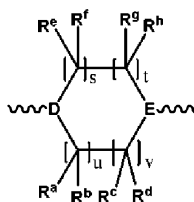
L<sub>2</sub> представляет собой



L<sub>3</sub> отсутствует.

Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулы (I), (II) или (III), где L<sub>2</sub> вы-

бран из



где (i) D представляет собой CH и E представляет собой N или

(ii) D представляет собой N и E представляет собой CH;

$R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g$  и  $R^h$  в каждом случае представляют собой водород и сумма  $s, t, u$  и  $v$  равна 4.

Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулы (I), (II) или (III), где в каждом случае  $R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g$  и  $R^h$  независимо выбраны из водорода.

Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулы (I), (II) или (III), где каждый из  $R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g$  и  $R^h$  представляет собой водород и сумма  $s, t, u$  и  $v$  составляет 4.

Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулы (I), (II) или (III), где  $R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g$  и  $R^h$  представляют собой водород,  $s$  равен 0,  $t$  равен 1 и сумма  $u$  и  $v$  равна 3.

Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулы (I), (II) или (III), где

(i)  $R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g$  и  $R^h$  представляют собой водород и каждый из  $s, t, u$  и  $v$  равен 1;

(ii)  $R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g$  и  $R^h$  представляют собой водород,  $s$  равен 0 и каждый из  $t, u$  и  $v$  равен 1;

(iii)  $R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g$  и  $R^h$  представляют собой водород,  $s$  равен 0, каждый из  $t$  и  $v$  равен 1 и  $u$  равен 2 или

(iv)  $R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g$  и  $R^h$  представляют собой водород,  $s$  равен 0,  $t$  равен 1 и сумма  $u$  и  $v$  равна 1, 2 или 3.

Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулы (I), (II) или (III), где

(i) каждый из  $R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g$  и  $R^h$  представляет собой водород,  $s$  равен 0,  $t$  равен 1 и  $u+v = 3$ ;

(ii) каждый из  $R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g$  и  $R^h$  представляет собой водород и каждый  $s, t, u$  и  $v$  равен 1;

(iii) каждый из  $R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g$  и  $R^h$  представляет собой водород,  $s$  равен 0 и каждый  $t, u$  и  $v$  равен 1;

(iv) каждый из  $R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g$  и  $R^h$  представляет собой водород и сумма  $s, t, u$  и  $v$  равна 2 или

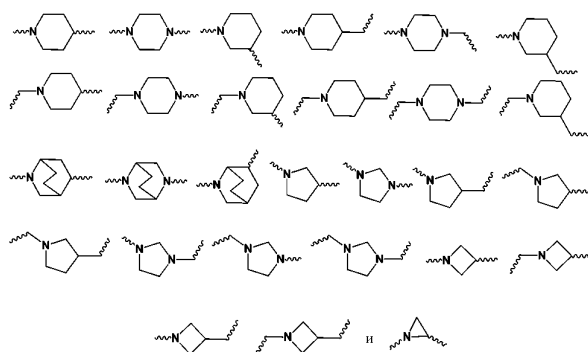
(v) каждый из  $R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g$  и  $R^h$  представляет собой водород и сумма  $s, t, u$  и  $v$  равна 1.

Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулы (I), (II) или (III), где D и E независимо выбраны из CH и N.

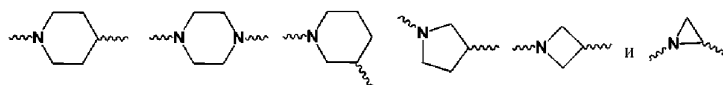
Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулы (I), (II) или (III), где D представляет собой CH и E представляет собой N.

Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулы (I), (II) или (III), где D представляет собой N и E представляет собой CH.

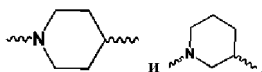
Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулы (I), (II) или (III), где L (т.е.  $L_1-L_2-L_3$ ) выбран из



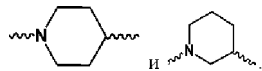
Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулы (I), (II) или (III), где L (т.е.  $L_1-L_2-L_3$ ) выбран из



Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулы (I), (II) или (III), где L (т.е. L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>) выбран из



Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулы (I), (II) или (III), где  $L_2$  выбран из



Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулы (I), (II) или (III), где  $L_1$  и  $L_3$  независимо отсутствуют или представляют собой  $-CH_2-$ .

Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулы (I), (II) или (III), где

- (i) L<sub>1</sub> и L<sub>3</sub> отсутствуют;
- (ii) L<sub>1</sub> и L<sub>3</sub> представляют собой -CH<sub>2</sub>-;
- (iii) L<sub>1</sub> отсутствует и L<sub>3</sub> представляет собой -CH<sub>2</sub>-;
- (iv) L<sub>1</sub> представляет собой -CH<sub>2</sub>- и L<sub>3</sub> отсутствует.

Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулы (I), (II) или (III), где в каждом случае  $R^3$  независимо представляет собой водород.

Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулы (I), (II) или (III), где по меньшей мере один из R<sup>1</sup> или R<sup>2</sup> представляет собой водород.

Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулы (I), (II) или (III), где каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо выбран из галогена, замещенного или незамещенного алкила,  $-NR^2R^2$ , замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного гетероциклилалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного гетероарилалкила.

Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулы (I), (II) или (III), где каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо выбран из  $-NR^zR^z$ , замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила.

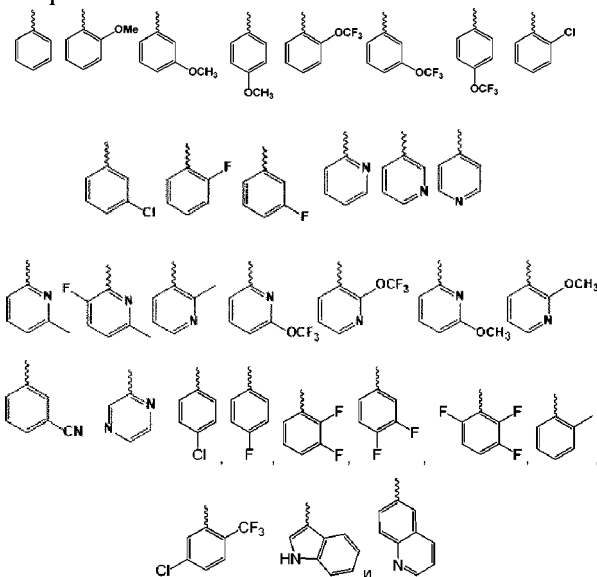
Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулы (I), (II) или (III), где каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляет собой замещенный или незамещенный арил.

Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулы (I), (II) или (III), где каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил.

Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулы (I), (II) или (III), где:

- (i) R<sup>1</sup> представляет собой замещенный или незамещенный арил и R<sup>2</sup> представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил;
- (ii) R<sup>1</sup> представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил и R<sup>2</sup> представляет собой замещенный или незамещенный арил;
- (iii) R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>, оба, независимо представляют собой замещенный или незамещенный арил или
- (iv) R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>, оба, независимо представляют собой замещенный или незамещенный гетероарил.

Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулы (I), (II) или (III), где каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо выбран из



Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулы (I), (II) или (III), где каж-

дый из R<sup>x</sup> и R<sup>y</sup> независимо выбран из водорода, гидроксила или -CH<sub>2</sub>OH.

Кроме того, предпочтительным является соединение, имеющее формулы (I), (II) или (III), где каждый из R<sup>x</sup> и R<sup>y</sup> представляет собой водород.

Типовые соединения согласно настоящему изобретению включают соединения, перечисленные ниже (см. также таблицу), и их фармацевтически приемлемые соли. Настоящее изобретение не следует рассматривать как ограниченное указанными соединениями:

- 1) 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетидамо)пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид;
- 2) 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетидамо)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид;
- 2A) (R)- или (S)-2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетидамо)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид;
- 2B) (S)- или (R)-2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетидамо)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид;
- 3) 2-(пиридин-3-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетидамо)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид;
- 3A) (R)- или (S)-2-(пиридин-3-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетидамо)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид;
- 3B) (S)- или (R)-2-(пиридин-3-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетидамо)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид;
- 4) 2-(пиридин-3-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетидамо)пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид;
- 5) 2-(3-цианофенил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетидамо)пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид;
- 6) 2-(пиридин-2-ил)-N-(4-(5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетидамо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)ацетамид;
- 7) 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(3-(5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетидамо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)ацетамид;
- 8) 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетидамо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид;
- 9) 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетидамо)пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид;
- 10) 2-(пиридин-3-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетидамо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид;
- 11) 2-(3-(метилсульфонамидо)фенил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетидамо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид;
- 12) 2-(2-хлорфенил)-N-(6-(4-(5-(2-(пиридин-2-ил)ацетидамо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)ацетамид;
- 13) 2-(2-хлорфенил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетидамо)пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид;
- 14) 2-(2-фторфенил)-N-(6-(4-(5-(2-(пиридин-2-ил)ацетидамо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)ацетамид;
- 15) 2-(пиразин-2-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетидамо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид;
- 16) дигидрохлорид 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетидамо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетида;
- 17) 2-(пиридин-2-ил)-N-(6-(4-(5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетидамо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)ацетамид;
- 18) 2-(пиридин-3-ил)-N-(6-(4-(5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетидамо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)ацетамид;
- 19) 2-(пиридин-3-ил)-N-(6-(4-(5-(2-(2,3,6-трифторфенил)ацетидамо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)ацетамид;
- 20) 2-(пиридин-2-ил)-N-(6-(4-(5-(2-(2,3,6-трифторфенил)ацетидамо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)ацетамид;
- 21) 2-(2,3-дифторфенил)-N-(5-(1-(6-(2-(пиридин-2-ил)ацетидамо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид;
- 22) 2-(3,4-дифторфенил)-N-(5-(1-(6-(2-(пиридин-2-ил)ацетидамо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид;
- 23) 2-(2-фторфенил)-N-(5-(1-(6-(2-(пиридин-2-ил)ацетидамо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид;
- 24) 2-(3-фторфенил)-N-(5-(1-(6-(2-(пиридин-2-ил)ацетидамо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид;



- 25) 2-(4-фторфенил)-N-(5-(1-(6-(2-(пиридин-2-ил)ацетидамо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид;
- 26) 2-(2-метоксифенил)-N-(5-(1-(6-(2-(пиридин-2-ил)ацетидамо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид;
- 27) 2-(2-хлорфенил)-N-(5-(1-(6-(2-(пиридин-2-ил)ацетидамо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид;
- 28) 2-(5-хлор-2-(трифторметил)фенил)-N-(5-(1-(6-(2-(пиридин-2-ил)ацетидамо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид;
- 29) 2-(4-хлорфенил)-N-(5-(1-(6-(2-(пиридин-2-ил)ацетидамо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид;
- 30) 2-(хинолин-6-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетидамо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид;
- 31) 2-о-толуил-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетидамо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид;
- 32) N-(6-(4-(5-(2-(1H-индол-3-ил)ацетидамо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид;
- 33) 2-(2-фторфенил)-N-(6-(4-(5-(2-(пиридазин-2-ил)ацетидамо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)ацетамид;
- 34) 2-(3-(азетидин-1-ил)фенил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетидамо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид;
- 35) 2-(3-хлорфенил)-N-(5-(1-(6-(2-(пиридин-2-ил)ацетидамо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид;
- 36) 3-гидрокси-2-фенил-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетидамо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропанамид;
- 37) (R)-2-гидрокси-2-фенил-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетидамо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид;
- 38) 2-(3-(3-фторазетидин-1-ил)фенил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетидамо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид;
- 39) 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетидамо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид;
- или фармацевтически приемлемые соли указанных соединений.

Пр.	Структура	Пр.	Структура
1		2	
2A		2B	
3		3A	
3B		4	
5		6	
7		8	

9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39			

Другой вариант реализации настоящего изобретения представляет собой способ ингибирования глутаминазы у пациента путем введения пациенту эффективного количества по меньшей мере одного соединения согласно настоящему изобретению (например, соединения формулы (I), (II) или (III), такого как определено выше).

Другой вариант реализации настоящего изобретения представляет собой способ лечения воспалительного, аутоиммунного или пролиферативного заболевания (например, путем ингибирования глутаминазы) путем введения пациенту, нуждающемуся в указанном лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения согласно настоящему изобретению. В одном из вариантов реализации соединение согласно настоящему изобретению ингибирует глутаминазу (т.е. эффективное количество соединения вводят для ингибирования глутаминазы).

Другой вариант реализации настоящего изобретения представляет собой способ лечения воспалительного, аутоиммунного или пролиферативного заболевания (например, путем ингибирования глутами-

назы) путем введения пациенту, нуждающемуся в указанном лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения согласно настоящему изобретению в комбинации (одновременно или последовательно) по меньшей мере с одним другим противовоспалительным, иммуномодулирующим или противораковым агентом. В одном из вариантов реализации соединения согласно настоящему изобретению ингибирует глутаминазу

Более конкретно, соединения формулы (I)-(III) и их фармацевтически приемлемые сложные эфиры или соли можно вводить для лечения, предотвращения и/или ослабления заболеваний или нарушений, связанных с глутамином, в частности для ослабления заболеваний или нарушений, опосредованных глутамином, включая, но не ограничиваясь ими, воспалительные заболевания или нарушения, аутоиммунные заболевания или нарушения и рак и другие пролиферативные заболевания или нарушения. Соединения согласно настоящему изобретению подходят для лечения различных раковых заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими

карциному, включая карциному мочевого пузыря, груди, толстой кишки, почки, печени, легкого, включая мелкоклеточный рак легкого, пищевода, желчного пузыря, яичников, поджелудочной железы, желудка, шейки матки, щитовидной железы, простаты и кожи, включая плоскоклеточную карциному;

гемопэтические опухоли лимфоидной природы, включая лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, волосатоклеточную лимфому и лимфому Беркитта;

гемопэтические опухоли миелоидной природы, включая острый и хронический миелогенный лейкоз, миелодиспластический синдром и промиелоцитарный лейкоз;

опухоли мезенхимального происхождения, включая фибросаркому и рабдомиосаркому;

опухоли центральной и периферической нервных систем, включая астроцитому, нейробластому, глиому и шванномы; и

другие опухоли, включая меланому, семиному, тератоканциному, остеосаркому, пигментную ксеродерму, кератоакантому, фолликулярный рак щитовидной железы и саркому Капоши.

Вследствие ключевой роли глутаминазы и глутамин в регуляции клеточной пролиферации ингибиторы глутаминазы согласно настоящему изобретению могут действовать как обратимые цитостатические агенты и, таким образом, могут подходить для лечения любых болезненных процессов, которые отличаются нарушенной клеточной пролиферацией, например доброкачественной гиперплазии простаты, семейного аденоматозного полипоза, нейрофиброматоза, атеросклероза, фиброза легких, артритического заболевания (например, артрита), псориаза, гломерулонефрита, рестеноза после ангиопластики или сосудистой хирургии, образования гипертрофических рубцов, воспалительной болезни кишечника, отторжения трансплантата, эндотоксического шока и грибковых инфекций.

Соединения согласно настоящему изобретению подходят в качестве модуляторов апоптоза для лечения рака (включая но не ограничиваясь ими, типы, отмеченные выше в настоящем описании), вирусных инфекций (включая, но не ограничиваясь ими, герпесвирус, поксвирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус Синдбис и аденовирус), предотвращения развития СПИД у индивидуумов, пораженных ВИЧ, аутоиммунных заболеваний (включая, но не ограничиваясь ими, системную красную волчанку, аутоиммунный гломерулонефрит, ревматоидный артрит, псориаз, воспалительную болезнь кишечника и аутоиммунный сахарный диабет), нейродегенеративных нарушений (включая, но не ограничиваясь ими, болезнь Альцгеймера, слабоумие, связанное со СПИД, болезнь Паркинсона, амиотрофический боковой склероз, пигментный ретинит, атрофию скелетных мышц и мозжечковую дегенерацию), миелодиспластических синдромов, апластической анемии, ишемического повреждения, связанного с инфарктом миокарда, инсульта и реперфузионного повреждения, аритмии, атеросклероза, заболеваний печени, вызванных токсинами или алкоголем, гематологических заболеваний (включая, но не ограничиваясь ими, хроническую анемию и апластическую анемию), дегенеративных заболеваний скелетно-мышечной системы (включая, но не ограничиваясь ими, остеопороз и артрит), риносинусита при повышенной чувствительности к аспирину, кистозного фиброза, рассеянного склероза, заболеваний почки и боли при раке.

Соединения согласно настоящему изобретению могут модулировать уровень синтеза РНК и ДНК в клетке. Таким образом, указанные агенты подходят для лечения вирусных инфекций (включая, но не ограничиваясь ими, ВИЧ, вирус папилломы человека, герпесвирус, поксвирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус Синдбис и аденовирус).

Соединения согласно настоящему изобретению подходят для хемопревенции рака. Хемопревенцию определяют как подавление развития инвазивного рака путем блокировки исходного мутагенного явления или блокировки развития предзлокачественных клеток, которые уже подверглись атаке, или подавления рецидива опухоли. Соединения, описанные в настоящей заявке, также подходят для подавления ангиогенеза и метастазов опухоли. Один из вариантов реализации изобретения представляет собой способ подавления ангиогенеза или метастазов опухоли у пациента, нуждающегося в этом, путем введения эффективного количества одного или более соединений согласно настоящему изобретению.

Другой вариант реализации настоящего изобретения представляет собой способ лечения системного иммунного заболевания (например, аутоиммунного заболевания), заболевания или нарушения, сопровождающегося воспалением (например, астмы, хронической обструктивной болезни легких, ревматоид-

ного артрита, воспалительной болезни кишечника, гломерулонефрита, нейровоспалительных заболеваний, рассеянного склероза, увеита и нарушений иммунной системы), рака или другого пролиферативного заболевания, заболевания или нарушения печени или заболевания или нарушения почек. Способ включает введение эффективного количества одного или более соединений согласно настоящему изобретению.

Примеры иммунных нарушений включают, но не ограничиваются ими, псориаз, ревматоидный артрит, васкулит, воспалительную болезнь кишечника, дерматит, остеоартрит, астму, воспалительную болезнь мышц, аллергическое заболевание (например, аллергический ринит), вагинит, интерстициальный цистит, склеродерму, остеопороз, экзему, отторжение алло- или ксенотрансплантата (органа, костного мозга, стволовых клеток и других клеток и тканей), болезнь "трансплантат-против-хозяина", красную волчанку, воспалительное заболевание, диабет I типа, фиброз легких, дерматомиозит, синдром Шегрена, тиреоидит (например, тиреоидит Хашимото и аутоиммунный тиреоидит), тяжелую миастению, аутоиммунную гемолитическую анемию, рассеянный склероз, кистозный фиброз, хронический рецидивирующий гепатит, первичный цирроз печени, аллергический конъюнктивит и атопический дерматит.

В одном из вариантов реализации соединения, описанные в настоящей заявке, применяют в качестве иммунодепрессантов для предотвращения отторжения трансплантата, отторжения алло- или ксенотрансплантата (органа, костного мозга, стволовых клеток, других клеток и тканей) и болезни "трансплантат-против-хозяина". В других вариантах реализации отторжение трансплантата происходит при трансплантации ткани или органа. В дополнительных вариантах реализации болезнь "трансплантат-против-хозяина" возникает при трансплантации костного мозга или стволовых клеток. Один из вариантов реализации представляет собой способ предотвращения или снижения риска отторжения трансплантата, отторжения алло- или ксенотрансплантата (органа, костного мозга, стволовых клеток, других клеток и тканей) или болезни "трансплантат-против-хозяина" путем введения эффективного количества одного или более соединений согласно настоящему изобретению.

Соединения согласно настоящему изобретению также применяют в комбинации (вводят совместно или последовательно) с известными способами лечения рака, такими как лучевая терапия, или совместно с цитостатическими, цитотоксическими или противораковыми агентами, включая, но не ограничиваясь ими, например, агенты, воздействующие на ДНК, такие как цисплатин или доксорубин; ингибиторы топоизомеразы II, такие как этопозид; ингибиторы топоизомеразы I, такие как СРТ-11 или топотекан; агенты, взаимодействующие с тубулином, такие как паклитаксел, доцетаксел или природные или синтетические эпотилоны (например, иксабепилон); гормональные агенты, такие как тамоксифен; ингибиторы тимидилатсинтазы, такие как 5-фторурацил; и антиметаболиты, такие как метотрексат, другие ингибиторы тирозинкиназы, такие как Iressa и OSI-774; ингибиторы ангиогенеза; ингибиторы EGF; ингибиторы VEGF; ингибиторы CDK; ингибиторы SRC; ингибиторы c-Kit; ингибиторы Her1/2 и моноклональные антитела к рецепторам факторов роста, такие как эрбитукс (EGF) и герцептин (Her2), а также другие модуляторы протеинкиназы.

Соединения согласно настоящему изобретению также применяют в комбинации (вводят совместно или последовательно) с одним или более стероидными противовоспалительными препаратами, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или производными с иммуноселективным противовоспалительным действием (ImSAID).

В изобретении дополнительно предложена фармацевтическая композиция, содержащая одно или более соединений согласно настоящему изобретению (таких как соединение, имеющее формулы (I), (II) или (III)) совместно с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать один или более активных ингредиентов, указанных выше, таких как другие стероидные противовоспалительные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), производные с иммуноселективным противовоспалительным действием (ImSAID) или противораковые агенты.

В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество одного или более соединений формулы (I), (II) или (III).

Другой вариант реализации представляет собой способ лечения аутоиммунных нарушений у пациента, нуждающегося в этом, путем введения терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению. Например, соединения согласно настоящему изобретению являются эффективными для лечения астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), ревматоидного артрита, псориаза, волчанки и экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЭАЭ).

Другой вариант реализации представляет собой способ лечения аллергического ринита у пациента, нуждающегося в этом, путем введения терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению.

Другой вариант реализации представляет собой способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, путем введения терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению. Например, соединения согласно настоящему изобретению являются эффективными для лечения гемопоэтических опухолей лимфоидной природы, лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, В-клеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, волосатоклеточной лимфомы и лимфомы Беркитта; гемопоэтических опухолей ми-

елоидной природы, острого миелогенного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, миелодиспластического синдрома и промиелоцитарного лейкоза. Соединения согласно настоящему изобретению также являются эффективными для лечения карциномы мочевого пузыря, карциномы груди, карциномы толстой кишки, карциномы почки, карциномы печени, карциномы легкого, мелкоклеточного рака легкого, рака пищевода, рака желчного пузыря, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака желудка, рака шейки матки, рака щитовидной железы, рака простаты, рака кожи, плоскоклеточной карциномы, опухолей мезенхимального происхождения, фибросаркомы, рабдомиосаркомы, опухолей центральной и периферической нервных систем, астроцитомы, нейробластомы, глиомы, шванномы, меланомы, семиномы, тератоканциномы, остеосаркомы, пигментной ксенодермы, кератоакантомы, фолликулярного рака щитовидной железы и саркомы Капоши.

Другой вариант реализации представляет собой способ лечения лейкоза у пациента, нуждающегося в этом, путем введения терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению. Например, соединения согласно настоящему изобретению являются эффективными для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), неходжкинской лимфомы (НХЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), множественной миеломы (ММ), мелко-клеточной лимфоцитарной лимфомы (МЛЛ) и индолентной неходжкинской лимфомы (И-НХЛ).

### Подробное описание изобретения

Согласно настоящему описанию следует использовать следующие определения, если не указано иное. Кроме того, многие группы, определенные в настоящем описании, могут быть необязательно замещены. Перечень заместителей в определении является примерным, и его не следует рассматривать как ограничивающий заместители, определенные где-либо в настоящем описании.

Термин "алкил", если конкретно не указано иное, относится к радикалу с линейной или разветвленной углеводородной цепью, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенных фрагментов, включающему от одного до восьми атомов углерода, который присоединен к остатку молекулы посредством простой связи, например к метилу, этилу, н-пропилу, 1-метилэтилу (изопропилу), н-бутилу, н-пентилу и 1,1-диметилэтилу (трет-бутилу). Термин "C<sub>1-6</sub> алкил" относится к алкильной группе, такой как определено выше, содержащей не более 6 атомов углерода. Термин "C<sub>1-3</sub> алкил" относится к алкильной группе, такой как определено выше, содержащей не более 3 атомов углерода. В соответствующих случаях термин "алкил" относится к радикалу с углеводородной цепью, такому как отмечено выше, который является двухвалентным.

Термин "алкенил", если конкретно не указано иное, относится к алифатической углеводородной группе, содержащей одну или более углерод-углеродных двойных связей, которая может представлять собой линейную или разветвленную цепь, содержащую от примерно 2 до примерно 10 атомов углерода, например к этенилу, 1-пропенилу, 2-пропенилу (аллилу), изопропенилу, 2-метил-1-пропенилу, 1-бутенилу и 2-бутенилу. Термин "C<sub>2-6</sub> алкенил" относится к алкенильной группе, такой как определено выше, содержащей не более 6 атомов углерода. В соответствующих случаях термин "алкенил" относится к углеводородной группе, такой как отмечено выше, которая является двухвалентной.

Термин "алкинил", если конкретно не указано иное, относится к линейному или разветвленному гидрокарбильному радикалу, содержащему по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь и включающему от 2 до 12 атомов углерода (при этом согласно настоящему изобретению предпочтительными являются радикалы, содержащие от 2 до 10 атомов углерода), например к этинилу, пропинилу и бутинилу. Термин "C<sub>2-6</sub> алкинил" относится к алкинильной группе, такой как определено выше, содержащей не более 6 атомов углерода. В соответствующих случаях термин "алкинил" относится к гидрокарбильному радикалу, такому как отмечено выше, который является двухвалентным.

Термин "алкокси", если конкретно не указано иное, обозначает алкильную, циклоалкильную или циклоалкилалкильную группу, такую как определено выше, присоединенную через кислородный мостик к остатку молекулы. Термин "замещенный алкокси" относится к алкоксигруппе, где алкильный фрагмент является замещенным (т.е. -О-(замещенный алкил)). Например, "алкокси" относится к группе -О-алкил, содержащей от 1 до 8 атомов углерода, имеющей линейную, разветвленную, циклическую конфигурацию и их комбинации, присоединенной к исходной структуре через атом кислорода. Примеры включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, циклопропилокси и циклогексилокси. В соответствующих случаях термин "алкокси" относится к группе, такой как указано выше, которая является двухвалентной.

Термин "циклоалкил", если конкретно не указано иное, обозначает неароматическую моно- или полициклическую систему колец, содержащую от примерно 3 до 12 атомов углерода, такую как циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Примеры полициклических циклоалкильных групп включают пергидронафтил, адамантил и норборнильные группы, мостиковые циклические группы и спиро-бициклические группы, например спиро(4,4)нон-2-ил. Термин "C<sub>3-6</sub> циклоалкил" относится к циклоалкильной группе, такой как определено выше, содержащей не более 6 атомов углерода.

Термин "циклоалкилалкил", если конкретно не указано иное, относится к радикалу, включающему циклическое кольцо, содержащее от примерно 3 до 8 атомов углерода, непосредственно присоединенное к алкильной группе, которая, в свою очередь, присоединена к основной структуре через любой атом углерода алкильной группы, такому как циклопропилметил, циклобутилэтил и циклопентилэтил.

Термин "циклоалкенил", если конкретно не указано иное, относится к радикалам, включающим циклическое кольцо, содержащее от примерно 3 до 8 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, таким как циклопропенил, циклобутенил и циклопентенил. Термин "циклоалкенилалкил" относится к циклоалкенильной группе, непосредственно присоединенной к алкильной группе, которая, в свою очередь, присоединена к основной структуре через любой атом углерода алкильной группы.

Термин "арил", если конкретно не указано иное, относится к ароматическим радикалам, содержащим от 6 до 20 атомов углерода, таким как фенил, нафтил, тетрагидронафтил, инданил и бифенил.

Термин "арилалкил", если конкретно не указано иное, относится к арильной группе, такой как определено выше, непосредственно связанной с алкильной группой, такой как определено выше, например, к  $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  и  $-\text{C}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_5$ .

Термин "гетероциклическое кольцо", если конкретно не указано иное, относится к неароматическому 3-15-членному кольцевому радикалу, состоящему из атомов углерода и по меньшей мере одного гетероатома, выбранного из азота, фосфора, кислорода и серы. Для задач настоящего изобретения гетероциклический кольцевой радикал может представлять собой моно-, би-, три- или тетрациклическую систему колец, которая может включать системы конденсированных, мостиковых или спиро-колец, и атомы азота, фосфора, углерода, кислорода или серы в гетероциклическом кольцевом радикале могут быть необязательно окислены до различных степеней окисления. Кроме того, атом азота необязательно может быть четвертичным. Гетероциклический кольцевой радикал может быть присоединен к основной структуре через любой гетероатом или атом углерода.

Термин "гетероциклил", если конкретно не указано иное, относится к гетероциклическому кольцевому радикалу, такому как определено выше. Гетероциклильный кольцевой радикал может быть присоединен к основной структуре через любой гетероатом или атом углерода. В соответствующих случаях термин "гетероциклил" относится к углеводородному радикалу, такому как указано выше, который является двухвалентным.

Термин "гетероциклилалкил", если конкретно не указано иное, относится к гетероциклическому кольцевому радикалу, такому как определено выше, непосредственно связанному с алкильной группой. Гетероциклилалкильный радикал может быть присоединен к основной структуре через любой атом углерода в алкильной группе. Примеры указанных гетероциклоалкильных радикалов включают, но не ограничиваются ими, диоксоланил, тиенил, [1,3]дитианил, дикагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотиаморфолинил и 1,1-диоксотиаморфолинил.

Термин "гетероарил", если конкретно не указано иное, относится к необязательно замещенному 5-14-членному ароматическому кольцу, содержащему один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, в качестве атомов кольца. Гетероарил может представлять собой моно-, би- или трициклическую систему колец. Примеры указанных "гетероциклических колец" или "гетероарильных" радикалов включают, но не ограничиваются ими, оксазол, тиазол, имидазол, пиррол, фуран, пиридин, пиримидин, пиразин, бензофуран, индол, бензотиазол, бензоксазол, карбазол, хинол, изохинол, азетидин, акридин, бензодиоксол, бензодиоксан, бензофуран, карбазол, циннолин, диоксоланил, индолизинил, нафтиридинил, пергидроазепинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуридинил, хиназолинил, хиноксалинил, тетразол, тетрагидроизохинолил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 2-оксоазепинил, азепинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиридазинил, оксазолинил, оксазолидинил, триазол, инданил, изоксазол, изоксазолидинил, морфолинил, тиазолинил, тиазолидинил, изотиазол, хинуклидинил, изотиазолидинил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, декагидроизохинолил, бензимидазол, тиадиазол, бензопиранил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тиенил, бензотиенил, тиаморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид, тиаморфолинилсульфон, диоксафосфоланил, оксадиазол, хроманил и изохроманил. Гетероарильный кольцевой радикал может быть присоединен к основной структуре через любой гетероатом или атом углерода. Термин "замещенный гетероарил" также включает системы колец, замещенные одним или более оксидными (-O-) заместителями, такие как N-оксиды пиридина.

Термин "гетероарилалкил", если конкретно не указано иное, относится к гетероарильному кольцевому радикалу, такому как определено выше, непосредственно присоединенному к алкильной группе. Гетероарилалкильный радикал может быть присоединен к основной структуре через любой атом углерода алкильной группы.

Термин "циклическое кольцо" относится к циклическому кольцу, содержащему от 3 до 10 атомов углерода.

Термин "замещенный", если конкретно не указано иное, относится к замещению каким-либо одним или любой комбинацией следующих заместителей, которые могут быть одинаковыми или различными и

независимо выбраны из водорода, гидрокси, галогена, карбоксила, циано, нитро, оксо (=O), тио (=S), замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкенилалкила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного гетероарилалкила, замещенного или незамещенного гетероциклического кольца, замещенного гетероциклилалкильного кольца, замещенного или незамещенного гуанидина,  $-\text{COOR}^x$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^x$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{R}^x$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{ONR}^x\text{R}^y$ ,  $-\text{NR}^y\text{R}^z$ ,  $-\text{NR}^x\text{CONR}^y\text{R}^z$ ,  $-\text{N}(\text{R}^x)\text{SOR}^y$ ,  $-\text{N}(\text{R}^x)\text{SO}_2\text{R}^y$ ,  $=\text{N}-\text{N}(\text{R}^x)\text{R}^y$ ,  $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^y$ ,  $-\text{NR}^x\text{R}^y$ ,  $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{R}^y$ ,  $-\text{NR}^x\text{C}(\text{S})\text{R}^y$ ,  $-\text{NR}^x\text{C}(\text{S})\text{NR}^y\text{R}^z$ ,  $-\text{SONR}^x\text{R}^y$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$ ,  $-\text{OR}^x$ ,  $-\text{OR}^x\text{C}(\text{O})\text{NR}^y\text{R}^z$ ,  $-\text{OR}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^y$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^x$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$ ,  $-\text{R}^x\text{NR}^y\text{C}(\text{O})\text{R}^z$ ,  $-\text{R}^x\text{OR}^y$ ,  $-\text{R}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^y$ ,  $-\text{R}^x\text{C}(\text{O})\text{NR}^y\text{R}^z$ ,  $-\text{R}^x\text{C}(\text{O})\text{R}^x$ ,  $-\text{R}^x\text{OC}(\text{O})\text{R}^y$ ,  $-\text{SR}^x$ ,  $-\text{SOR}^x$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^x$  и  $-\text{ONO}_2$ , где  $\text{R}^x$ ,  $\text{R}^y$  и  $\text{R}^z$  в каждой из указанных выше групп могут представлять собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкокси, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арилалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный циклоалкилалкил, замещенный или незамещенный циклоалкенил, замещенный или незамещенный амино, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный гетероарилалкил, замещенное или незамещенное гетероциклическое кольцо или замещенное гетероциклилалкильное кольцо, или любые два из  $\text{R}^x$ ,  $\text{R}^y$  и  $\text{R}^z$  могут быть объединены с образованием замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может необязательно содержать гетероатомы, которые могут быть одинаковыми или различными и выбраны из O,  $\text{NR}^x$  (например,  $\text{R}^x$  может представлять собой водород или  $\text{C}_{1-6}$  алкил) или S. Заместители или комбинации заместителей, охваченные настоящим изобретением, предпочтительно представляют собой заместители, которые обеспечивают образование стабильного или разрешенного с точки зрения химии соединения. Термин "стабильный", используемый в настоящем описании, относится к соединениям или структуре, которые, по существу, не изменяются в условиях, в которых проводят их получение, детектирование и предпочтительно выделение, очистку и введение в состав фармацевтической композиции. Заместители в вышеуказанных "замещенных" группах не могут быть дополнительно замещены. Например, если заместитель "замещенного алкила" представляет собой "замещенный арил", то заместитель "замещенного арила" не может представлять собой "замещенный алкенил".

Термин "галогено", "галогенид" или в качестве альтернативы "галоген" обозначает фтор, хлор, бром или йод. Термины "галогеналкил", "галогеналкенил", "галогеналкинил" и "галогеналкокси" включают алкильные, алкенильные, алкинильные и алкокси-структуры, которые замещены одной или более галогеновыми группами или их комбинациями. Например, термины "фторалкил" и "фторалкокси" включают галогеналкил и галогеналкоксигруппы соответственно, в которых галоген представляет собой фтор.

Термин "защитная группа" или "PG" относится к заместителю, который применяют для блокировки или защиты конкретной функциональной группы. Другие функциональные группы в соединении могут сохранять реакционную активность. Например, "аминозащитная группа" представляет собой заместитель, присоединенный к аминогруппе, который блокирует или защищает функциональную аминогруппу в соединении. Подходящие аминозащитные группы включают, но не ограничиваются ими, ацетил, трифторацетил, трет-бутоксикарбонил (BOC), бензилоксикарбонил (Cbz) и 9-флуоренилметиленоксикарбонил (Fmoc). Аналогично, "гидроксизащитная группа" относится к заместителю гидроксигруппы, который блокирует или защищает функциональную гидроксигруппу. Подходящие гидроксизащитные группы включают, но не ограничиваются ими, ацетил и силлил. "Карбоксизащитная группа" относится к заместителю карбоксигруппы, который блокирует или защищает функциональную карбоксигруппу. Подходящие карбоксизащитные группы включают, но не ограничиваются ими,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$ , цианоэтил, 2-(триметилсилил)этил, 2-(триметилсилил)этоксиметил, 2-(п-толуолсульфонил)этил, 2-(п-нитрофенилсульфонил)этил, 2-(дифенилфосфино)этил и нитроэтил. Общее описание защитных групп и их применения см. в T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Определенные соединения, описанные в настоящей заявке, содержат один или более асимметрических центров и, таким образом, могут включать энантимеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (R)- или (S)-. Понимается, что химические частицы, фармацевтические композиции и способы согласно настоящему изобретению включают все указанные возможные изомеры, включая рацемические смеси, оптически чистые формы и промежуточные смеси. Неограничивающие примеры промежуточных смесей включают смеси изомеров в отношении 10:90, 13:87, 17:83, 20:80 или 22:78. Оптически активные (R)- и (S)-изомеры можно получать при помощи хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделять при помощи традиционных способов. Если соединения, описанные в настоящей заявке, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и, если конкретно не указано иное, предполагается, что соединения включают E- и Z-геометрические изомеры.

Термин "таутомеры" относится к соединениям, которые характеризуются относительно простым взаимным превращением изомерных форм в состоянии равновесия. Предполагается, что указанные формы охвачены настоящим изобретением.

"Таутомеры" представляют собой изомеры с различной структурой, которые превращаются друг в друга путем таутомеризации. "Таутомеризация" является формой изомеризации и включает прототропную таутомеризацию или таутомеризацию протонного сдвига, которую рассматривают как элемент кислотно-основной химии. "Прототропная таутомеризация" или "таутомеризация протонного сдвига" включает миграцию протона, сопровождаемую изменениями порядка связей, и часто взаимную замену простой связи и соседней двойной связи. Если таутомеризация является возможной (например, в растворе), то можно достигать химического равновесия таутомеров. Примером таутомеризации является кето-енольная таутомеризация. Конкретным примером кето-енольной таутомеризации является взаимное превращение таутомеров пентан-2,4-диона и 4-гидроксипент-3-ен-2-она. Другим примером таутомеризации является кето-фенольная таутомеризация. Конкретным примером кето-фенольной таутомеризации является взаимное превращение таутомеров пиридин-4(1H)-она и пиридин-4-ола.

"Уходящая группа или атом" представляет собой любую группу или атом, которая(ый) в реакционных условиях отщепляется от исходного вещества и тем самым ускоряет взаимодействие на конкретном участке. Подходящие примеры указанных групп, если конкретно не указано иное, представляют собой атомы галогенов и мезилокси-, п-нитробензолсульфонилокси- и тозилксигруппы.

Термин "пролекарство" относится к соединению, которое является неактивным предшественником соединения и превращается в активную форму в организме в результате обычных метаболических процессов. Разработка пролекарств обсуждается в общем случае в Hardma, et al. (ред.), Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9-е изд., p. 11-16 (1996). Подробное обсуждение предложено в Higuchi, et al., Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ASCD Symposium Series, и Roche (ред.), Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987). Для иллюстрации, пролекарства могут превращаться в фармакологически активную форму посредством гидролиза, например, сложноэфирной или амидной линкерной группы, для встраивания или введения функциональной группы в конечный продукт. Пролекарства могут подходить для взаимодействия с эндогенным соединением для образования водорастворимого конъюгата, который дополнительно усиливает фармакологические свойства соединения, например период полувыведения из кровотока. В качестве альтернативы пролекарства могут подходить для ковалентной модификации по функциональной группе с применением, например, глюкуроновой кислоты, сульфата, глутатиона, аминокислот или ацетата. Получаемый конъюгат может быть неактивным и выводиться с мочой или приобретает повышенную активность по сравнению с исходным соединением. Высокомолекулярные конъюгаты также могут выводиться в желчь, подвергаться ферментному расщеплению и высвобождаться обратно в кровоток, что тем самым эффективно увеличивает биологический период полувыведения вводимого исходного соединения.

Термин "сложный эфир" относится к соединению, которое образуется в результате взаимодействия кислоты со спиртом при отщеплении воды. Сложный эфир может быть представлен общей формулой  $\text{RCOOR}'$ .

Предполагается, что указанные пролекарства и сложные эфиры включены в объем настоящего изобретения.

Кроме того, настоящее изобретение также включает соединения, которые отличаются исключительно наличием одного или более атомов, обогащенных одним из изотопов, например заменой водорода на дейтерий или тритий или заменой атома углерода на атом углерода, обогащенный  $^{13}\text{C}$  или  $^{14}\text{C}$ .

Соединения согласно настоящему изобретению также могут содержать изотопы одного или более атомов, составляющих указанные соединения, относительно содержание которых отличается от природного. Например, соединения могут быть мечены радиоактивными изотопами, такими как, например, тритий ( $^3\text{H}$ ), йод-125 ( $^{125}\text{I}$ ) или углерод-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Все изотопные формы соединений согласно настоящему изобретению, которые могут быть радиоактивными или нерадиоактивными, включены в объем настоящего изобретения.

Фармацевтически приемлемые соли, составляющие часть настоящего изобретения, включают соли, полученные из неорганических оснований, таких как Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn и Mn; соли органических оснований, таких как N,N'-диацетилэтилендиамин, глюкамин, триэтиламин, холин, гидроксид, дикарбогексиламин, метформин, глицинол и фенилглицинол; соли природных аминокислот, таких как глицин, аланин, валин, лейцин, изолейцин, норлейцин, тирозин, цистин, цистеин, метионин, пролин, гидроксипролин, гистидин, орнитин, лизин, аргинин и серин; четвертичные аммонийные соли соединений согласно настоящему изобретению с алкилгалогенидами, алкилсульфатами, такими как MeI и  $(\text{Me})_2\text{SO}_4$ ; соли искусственных аминокислот, таких как D-изомеры или замещенные аминокислоты; соли гуанидина; и замещенного гуанидина, где заместители выбраны из нитро, amino, алкила, алкенила, алкинила, соли аммония или замещенного аммония и соли алюминия. В соответствующих случаях соли могут включать соли присоединения кислот, представляющие собой сульфаты, нитраты, фосфаты, перхлораты, бораты, гидрогалогениды (например, гидрохлориды), ацетаты, тартраты, малеаты, цитраты, фумараты, сукцинаты, пальмоаты, метансульфонаты, бензоаты, салицилаты, бензолсульфонаты, аскорбаты, глици-



рофосфаты и кетоглутараты.

Предполагается, что при использовании диапазонов для описания физических свойств, таких как молекулярная масса, или химических свойств, таких как химические формулы, включены все комбинации и подкомбинации диапазонов и конкретные варианты реализации. Термин "примерно", если его используют в отношении числа или числового диапазона, означает, что описываемое число или числовой диапазон указан приблизительно с поправкой на ошибку эксперимента (или статистическую экспериментальную ошибку), и, таким образом, число или числовой диапазон может отличаться, например, от 1 до 15%, от указанного числа или числового диапазона. Термин "содержащий" (и родственные термины, такие как "содержать" или "содержит" или "имеющий" или "включающий") включает варианты реализации, например варианты реализации какого-либо состава вещества, композиции, способа или процесса и т.д., которые "состоят из" или "состоят по существу из" описанных отличительных признаков.

Следующие сокращения и термины имеют указанные значения: СПИД = синдром приобретенного иммунодефицита; ВИЧ = вирус иммунодефицита человека; сокращения, используемые в настоящем описании, имеют значения, традиционные в области химии и биологии.

Термин "пролиферация клеток" относится к явлению, при котором в результате деления происходит изменение количества клеток. Указанный термин также охватывает рост клеток, при котором происходит изменение морфологии клеток (например, увеличение размера), соответствующее сигналу пролиферации.

Термины "совместное введение", "вводили в комбинации с" и грамматические эквиваленты, используемые в настоящем описании, охватывают введение двух или более агентов животному, при котором оба агента и/или их метаболиты присутствуют в организме животного одновременно. Совместное введение включает одновременное введение в составе отдельных композиций, введение в различные моменты времени в составе отдельных композиций или введение в составе композиции, в которой присутствуют оба агента.

Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения, описанного в настоящей заявке, которое является достаточным для предполагаемого применения, включая, но не ограничиваясь ими, лечение заболевания, такого как определено далее. Терапевтически эффективное количество может быть различным в зависимости от предполагаемого применения (*in vitro* или *in vivo*) или субъекта и болезненного состояния, подвергающегося лечению, например массы и возраста субъекта, тяжести болезненного состояния, способа введения и т.д., и может быть легко определено специалистами в данной области техники. Термин также относится к дозе, которая вызывает конкретный ответ в клетках-мишенях, например снижает адгезию тромбоцитов и/или миграцию клеток. Конкретная доза может быть различной в зависимости от конкретных выбранных соединений, используемой схемы лечения, возможного введения в комбинации с другими соединениями, времени введения, ткани, в которую проводят введение, и физической системы доставки, в которой проводят введение. В одном из вариантов реализации количество вводимого соединения находится в диапазоне от примерно 0,1 мг до 5 г, от примерно 1 мг до 2,0 г, от примерно 100 мг до 1,5 г, от примерно 200 мг до 1,5 г, от примерно 400 мг до 1,5 г и от примерно 400 мг до 1,0 г.

Согласно настоящему описанию термины "лечение", "лечить" или "ослабление" используют взаимозаменяемо. Указанные термины относятся к способу достижения благоприятного или желаемого результата, включая, но не ограничиваясь ими, терапевтическое благоприятное действие и/или профилактическое благоприятное действие. Под терапевтическим благоприятным действием понимают устранение или ослабление основного заболевания, подвергающегося лечению. Также, терапевтическое благоприятное действие обеспечивают путем устранения или ослабления одного или более физиологических симптомов, связанных с основным нарушением, в результате которого у пациента наблюдают улучшение, несмотря на то, что у пациента может сохраняться основное нарушение. В случае профилактического благоприятного действия композиции можно вводить пациенту, подверженному риску развития конкретного заболевания, или пациенту, который сообщает об одном или более физиологических симптомах заболевания, даже если диагноз указанного заболевания не поставлен.

"Терапевтическое действие" согласно настоящему описанию охватывает терапевтическое благоприятное действие и/или профилактическое благоприятное действие, такое как описано выше. Профилактическое действие включает отсрочку или устранение заболевания или состояния, отсрочку или устранение симптомов заболевания или состояния, замедление, остановку или обращение вспять прогрессирования заболевания или состояния или любую их комбинацию.

Термин "субъект" или "пациент" относится к животному, такому как млекопитающее, например к человеку. Способы, описанные в настоящей заявке, могут подходить для терапии человека и ветеринарных применений (например, у собак, кошек, коров, овец, свиней, лошадей, коз, курицы, индейки, утки и гусей).

В некоторых вариантах реализации пациент представляет собой млекопитающее, и в некоторых вариантах реализации пациент представляет собой человека.

"Лучевая терапия" обозначает воздействие на пациента источниками излучения, такими как радионуклиды, испускающие альфа-частицы (например, радионуклиды актиния и тория), источники излучения

с низкой линейной передачей энергии (LET) (т.е. источники бета-излучения), источники электронов внутренней конверсии (например, стронций-89 и самарий-153-EDTMP) или высокоэнергетическое излучение, включая без ограничений рентгеновские лучи, гамма-лучи и нейтроны, с применением традиционных способов и композиций, известных практикующим специалистам.

Термин "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" включает, но не ограничивается ими, любые и все растворители, диспергирующую среду, покрытия, противобактериальные и противогрибковые агенты, изотонические агенты и агенты, задерживающие всасывание, один или более подходящих разбавителей, наполнители, соли, разрыхлители, связывающие вещества, смазывающие вещества, глйданты, увлажнители, матрицы с контролируемым высвобождением, красители/вкусоароматические добавки, буферы, стабилизаторы, агенты, увеличивающие растворимость, и их комбинации. За исключением тех случаев, когда какая-либо традиционная(ый) среда или агент является несовместимой(ым) с активным ингредиентом, подразумевается ее(его) применение в терапевтических композициях согласно настоящему изобретению. В состав композиций также можно включать вспомогательные активные ингредиенты.

"Воспалительный ответ" согласно настоящему описанию характеризуется покраснением, жжением, отеком и болью (т.е. воспалением) и, как правило, включает повреждение или разрушение ткани. Воспалительный ответ, как правило, представляет собой локализованный защитный ответ, возникающий в результате повреждения или разрушения тканей, который служит для нарушения, разбавления или отделения (секвенирования) агента, вызывающего повреждение и поврежденной ткани. Воспалительные ответы в значительной степени связаны с поступлением лейкоцитов и/или хемотаксисом лейкоцитов (например, нейтрофилов). Воспалительные ответы могут возникать в результате инфицирования патогенными организмами и вирусами, неинфекционными причинами, такими как травма или реперфузия после инфаркта миокарда или инсульта, иммунных ответов на чужеродные антигены и аутоиммунными заболеваниями. Воспалительные ответы, поддающиеся лечению с применением способов и соединений согласно настоящему изобретению, охватывают состояния, связанные с реакциями специфической защитной системы, а также состояния, связанные с реакциями неспецифической защитной системы.

Терапевтические способы согласно настоящему изобретению включают способы ослабления состояний, связанных с активацией воспалительных клеток. "Активация воспалительных клеток" относится к иницированию пролиферативного клеточного ответа под действием стимула (включая, но не ограничиваясь ими, цитокины, антигены или аутоантитела), выработке растворимых медиаторов (включая, но не ограничиваясь ими, цитокины, радикалы кислорода, ферменты, простаноиды или вазоактивные амины) или экспрессии новых медиаторов или повышенного числа медиаторов (включая, но не ограничиваясь ими, основные антигены тканевой совместимости или молекулы клеточной адгезии) на поверхности клеток воспаления (включая, но не ограничиваясь ими, моноциты, макрофаги, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, гранулоциты (полиморфонуклеарные лейкоциты, включая нейтрофилы, базофилы и эозинофилы), мастоциты, дендритные клетки, клетки Лангерганса и клетки эндотелия). Специалистам в данной области техники следует понимать, что активация одного из указанных фенотипов или их комбинации в указанных клетках может быть связана с иницированием, сохранением или усилением воспалительного состояния.

"Аутоиммунное заболевание" согласно настоящему описанию относится к любой группе нарушений, при которых повреждение ткани связано с гуморальным или клеточным ответом на собственные компоненты организма. "Отторжение трансплантата" (или "отторжение после трансплантации") согласно настоящему описанию относится к любому иммунному ответу, направленному на трансплантируемую ткань (включая органы или клетки (например, костный мозг)), характеризующемуся потерей функции трансплантированной и окружающих тканей, болью, отеком, лейкоцитозом и тромбоцитопенией. "Аллергическое заболевание" согласно настоящему описанию относится к любым симптомам, повреждению ткани или потере функции ткани, вызванным аллергией. "Арtritическое заболевание" согласно настоящему описанию относится к любому заболеванию, которое характеризуется очагами воспаления в суставах, имеющего различную этиологию. "Дерматит" согласно настоящему описанию относится к любому из крупного семейства заболеваний кожи, которое характеризуется воспалением кожи различной этиологии.

Способы согласно настоящему изобретению можно применять в отношении клеточных популяций *in vivo* или *ex vivo*. "*In vivo*" обозначает в организме живого индивидуума, в организме животного или человека или в организме субъекта. В соответствии с указанным контекстом способы согласно настоящему изобретению можно применять для терапии или профилактики у индивидуума. "*Ex vivo*" или "*in vitro*" означает вне организма живого индивидуума. Примеры клеточных популяций *ex vivo* включают клеточные культуры *in vitro* и биологические образцы, включая, но не ограничиваясь ими, образцы биологических жидкостей или тканей, полученные у индивидуумов. Указанные образцы можно получать при помощи способов, известных в данной области техники. Типовые образцы биологических жидкостей включают кровь, спинномозговую жидкость, мочу и слюну. Типовые образцы тканей включают опухоли и биопсию. В соответствии с указанным контекстом изобретение можно применять для различных задач, включая терапевтические и экспериментальные задачи. Например, изобретение можно применять *ex vivo*

или *in vitro* для определения оптимальной схемы и/или дозировки при введении ингибитора глутаминазы для данного показания, типа клеток, индивидуума и других параметров. Информацию, полученную при указанном применении, можно применять для экспериментальных или диагностических задач или в клинике для создания протоколов лечения *in vivo*. Другие способы применения *ex vivo*, для которых может подходить изобретение, описаны ниже или будут очевидны специалистам в данной области техники.

#### Фармацевтические композиции.

В изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая одно или более соединений согласно настоящему изобретению. Фармацевтическая композиция может содержать один или более дополнительных активных ингредиентов, таких как описано в настоящей заявке. Фармацевтическую композицию можно вводить при любом из нарушений, описанных в настоящей заявке.

Предложенные фармацевтические композиции, как правило, получают для обеспечения терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. При желании, фармацевтические композиции содержат соединение согласно настоящему изобретению в качестве активного ингредиента и один или более фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ, таких как инертные твердые разбавители и наполнители, разбавители, включая, стерильный водный раствор и различные органические растворители, агенты, увеличивающие проницаемость, агенты, увеличивающие растворимость, и адъюванты.

Фармацевтические композиции можно вводить отдельно или в комбинации с одним или более другими агентами, которые также, как правило, вводят в виде фармацевтических композиций. При желании, предложенные соединения и другой(ие) агент(ы) можно смешивать в препарате, или оба компонента можно вводить в состав отдельных препаратов для применения в комбинации по отдельности или одновременно.

Способы включают введение соединения согласно настоящему изобретению как такового или в комбинации, такой как описано в настоящей заявке, и в каждом случае включают применение одного или более подходящих разбавителей, наполнителей, солей, разрыхлителей, связывающих веществ, смазывающих веществ, глйдантов, увлажнителей, матриц с контролируемым высвобождением, красителей/вкусоароматических добавок, носителей, вспомогательных веществ, буферов, стабилизаторов, агентов, увеличивающих растворимость и их комбинации.

Способы получения различных фармацевтических композиций известны в данной области техники; см., например, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G., ред., *Handbook of Clinical Drug Data*, десятое издание, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, ред., *Principles of Drug Action*, третье издание, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ред., *Basic and Clinical Pharmacology*, девятое издание, McGraw Hill, 2003; Goodman and Gilman, ред., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, десятое издание, McGraw Hill, 2001; Remington's Pharmaceutical Sciences, 20-е изд., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*, тридцать второе издание (The Pharmaceutical Press, London, 1999), содержание всех из которых включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылок.

Соединения или фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить при помощи любого способа, который обеспечивает доставку соединений к месту действия, такого как пероральный способ, введение в двенадцатиперстную кишку, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутримышечную, внутрисосудистую, интраперитонеальную инъекцию или инфузию), местное введение (например, чрескожное применение), ректальное введение, местную доставку с применением катетера или стента или путем ингаляции. Соединения также можно вводить внутрь жировых тканей или интратекально.

Композиции можно вводить в твердой, полутвердой, жидкой или газообразной форме или в виде сухого порошка, такого как лиофилизированная форма. Фармацевтические композиции могут быть упакованы в формы, подходящие для доставки, включая, например, твердые лекарственные формы, такие как капсулы, сашеты, желатиновые капсулы, пакетики, таблетки, капсулы, суппозитории, гранулы, пилюли, формованные пастилки и пастилы. Тип упаковки в общем случае зависит от предполагаемого способа введения. Кроме того, подразумеваются имплантируемые составы с замедленным высвобождением, а также чрескожные составы.

#### Способ лечения.

В изобретении также предложены способы применения соединений или фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению для лечения болезненных состояний, включая, но не ограничиваясь ими, заболевания, связанные с повышенной экспрессией глутаминазы и/или избытком глутамината.

Способы лечения, предложенные в настоящем описании, включают введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению. В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения воспалительного нарушения, включая аутоиммунные заболевания, у млекопитающего. Способ включает введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению.

Следует понимать, что способы лечения согласно настоящему изобретению являются эффективными в области медицины человека и ветеринарной медицины. Таким образом, индивидуум, подвергающийся лечению, может представлять собой млекопитающее, предпочтительно человека или другое жи-

вотное. Для ветеринарных задач индивидуумы включают, но не ограничиваются ими, сельскохозяйственных животных, включая коров, овец, свиней, лошадей и коз; домашних животных, таких как собаки и кошки; экзотических и/или зоопарковых животных; лабораторных животных, включая мышей, крыс, кроликов, морских свинок и хомяков; и домашнюю птицу, такую как курица, индейка, утка и гусь.

В некоторых вариантах реализации способ лечения воспалительных или аутоиммунных заболеваний включает введение субъекту (например, млекопитающему) терапевтически эффективного количества одного или более соединений согласно настоящему изобретению, ингибирующих глутаминазу. Указанное ингибирование глутаминазы может быть эффективным для лечения любых заболеваний или состояний, описанных в настоящей заявке. Например, ингибирование глутаминазы может подавлять воспалительные ответы, связанные с воспалительными заболеваниями, аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с нежелательным иммунным ответом, включая, но не ограничиваясь ими, астму, эмфизему, аллергию, дерматит, ревматоидный артрит, псориаз, красную волчанку или болезнь "трансплантат-против-хозяина". Ингибирование глутаминазы может дополнительно обеспечивать снижение воспалительного или нежелательного иммунного ответа в отсутствие сопутствующего снижения способности ослаблять бактериальную вирусную и/или грибковую инфекцию.

В других вариантах реализации в настоящем изобретении предложены способы применения соединений или фармацевтических композиций для лечения респираторных заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими, заболевания, поражающие доли легкого, плевральную полость, бронхиальные трубки, трахею, верхние дыхательные пути или дыхательные нервы и мышцы. Например, предложены способы лечения обструктивной болезни легких. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой широкий термин, определяющий группу заболеваний дыхательных путей, характеризующихся обструкцией или ограничением поступления воздуха. Состояния, включенные в указанный широкий термин, включают хронический бронхит, эмфизему и бронхоэктазию.

В другом варианте реализации соединения, описанные в настоящей заявке, применяют для лечения астмы. Также соединения или фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, можно применять для лечения эндотоксемии и сепсиса. В одном из вариантов реализации соединения или фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, применяют для лечения ревматоидного артрита (РА). В другом варианте реализации соединения или фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, применяют для лечения контактного или атопического дерматита. Контактный дерматит включает раздражающий дерматит, фототоксический дерматит, аллергический дерматит, фотоаллергический дерматит, контактную крапивницу, системный контактный дерматит и т.д. Раздражающий дерматит может возникать при чрезмерном нанесении вещества на кожу или при чувствительности кожи к определенному веществу. Атопический дерматит, иногда называемый экземой, представляет собой один из видов дерматита, атопическое заболевание кожи.

Изобретение также относится к способу лечения гиперпролиферативного нарушения у млекопитающего, включающему введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарства, сольвата, гидрата или производного. В некоторых вариантах реализации указанный способ относится к лечению ракового заболевания, такого как острый миелоидный лейкоз, рак вилочковой железы, мозга, легкого, плоскоклеточный рак, рак кожи, глаза, ретинобластома, внутриглазная меланома, рак полости рта и ротоглотки, мочевого пузыря, кишечника, желудка, поджелудочной железы, мочевого пузыря, груди, шейки матки, головы, шеи, почки, печени, яичников, простаты, колоректальный рак, рак пищевода, яичек, гинекологический рак, рак щитовидной железы, ЦНС, ПНС, рак, связанный со СПИД (например, лимфома и саркома Капоши) или рак, вызванный вирусом. В некоторых вариантах реализации указанный способ относится к лечению гиперпролиферативного заболевания, отличного от рака, такого как доброкачественная гиперплазия кожи (например, псориаз), рестеноз или гипертрофия простаты (например, доброкачественная гипертрофия простаты (ВРН)).

Изобретение также относится к способу лечения заболеваний, связанных с васкулогенезом или ангиогенезом, у млекопитающего, включающему введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из ангиогенеза опухоли, хронического воспалительного заболевания, такого как ревматоидный артрит, атеросклероз, воспалительная болезнь кишечника, заболевания кожи, такого как псориаз, экзема и склеродерма, диабета, диабетической ретинопатии, ретинопатии недоношенных, возрастной макулярной дегенерации, гемангиомы, глиомы, меланомы, саркомы Капоши и рака яичников, груди, легкого, поджелудочной железы, простаты, толстой кишки и плоскоклеточного рака.

Пациенты, которых можно подвергать лечению с применением соединений согласно настоящему изобретению в соответствии со способами согласно настоящему изобретению, включают, например, пациентов, у которых диагностирован псориаз; реестеноз; атеросклероз; ВРН; рак груди, такой как протоочная карцинома молочной железы, медуллярная карцинома, коллоидная карцинома, тубулярная карцинома и воспалительный рак груди; рак яичников, включая опухоли эпителия яичников, такие как аденокарцинома яичников и аденокарцинома, мигрировавшая из яичников в брюшную полость; рак матки; рак

шейки матки, такой как аденокарцинома эпителия шейки матки, включая плоскоклеточную карциному и аденокарциному; рак простаты, такой как рак простаты, выбранный из аденокарциномы или аденокарциномы, мигрировавшей в кость; рак поджелудочной железы, такой как плоскоклеточная карцинома протоков поджелудочной железы и аденокарцинома протоков поджелудочной железы; рак мочевого пузыря, такой как переходно-клеточная карцинома мочевого пузыря, уротелиальная карцинома (переходно-клеточная карцинома), опухоли уротелиальных клеток, выстилающих мочевой пузырь, плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома и мелкоклеточный рак; лейкоз, такой как острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, миелодисплазия, миелопролиферативные нарушения, острый миелогенный лейкоз (ОМЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), мастоцитоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), множественная миелома (ММ) и миелодиспластический синдром (МДС); рак кости; рак легкого, такой как немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), который разделяют на плоскоклеточную карциному, аденокарциному и крупноклеточную недифференцированную карциному, и мелкоклеточный рак легкого; рак кожи, такой как базальноклеточная карцинома, меланома, плоскоклеточная карцинома и актинозный кератоз, который представляет собой состояние кожи, развивающееся в некоторых случаях в плоскоклеточную карциному; глазная ретинобластома; кожная или внутриглазная (глазная) меланома; первичный рак печени (рак, начинающий развиваться в печени); рак почки; рак щитовидной железы, например, папиллярный, фолликулярный, медулярный и анапластический; лимфома, связанная со СПИД, такая как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома; В-клеточная иммунобластная лимфома и мелкоклеточная лимфома с нерасщепленными ядрами, саркома Капоши; раковые заболевания, вызванные вирусами, включая вирус гепатита В (ВГВ), вирус гепатита С (ВГС), и печеночноклеточная карцинома; лейкоз/лимфома, вызванный(-ая) лимфотропным вирусом человека 1 типа (HTLV-1) и Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых; и рак, вызванный вирусом папилломы человека (ВПЧ) и рак шейки матки; раковые заболевания центральной нервной системы (ЦНС), такие как первичная опухоль мозга, включая глиомы (астроцитому, анапластическую астроцитому или мультиформную глиобластому), олигодендроглиому, эпендимому, менингиому, лимфома, шваннома и медуллобластома; раковые заболевания периферической нервной системы (ПНС), такие как акустическая неврома и злокачественная опухоль оболочек периферических нервов (MPNST), включая нейрофибромы и шванномы, злокачественная фиброзная цитома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, злокачественная менингиома, злокачественная мезотелиома и злокачественная смешанная мюллерова опухоль; рак полости рта и ротоглотки, такой как гипофарингеальный рак, рак гортани, рак носоглотки и рак ротоглотки; рак желудка, такой как лимфома, стромальные опухоли ЖКТ и карциноидные опухоли; рак яичек, такой как герминогенные опухоли (GCT), включая семиномы и несеминомы, и гонадальные стромальные опухоли, включая опухоли из клеток Лейдига и опухоли из клеток Сертоли; рак вилочковой железы, такой как тимома, карцинома вилочковой железы, болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома, карциноид или карциноидная опухоль; рак прямой кишки и рак толстой кишки.

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложены способы нарушения функции лейкоцитов или нарушения функции остеокластов. Способ включает приведение в контакт лейкоцита или остеокласта с количеством соединения согласно настоящему изобретению, обеспечивающим нарушение функции.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложены способы лечения офтальмологического заболевания путем введения одного или более соединений или фармацевтических композиций, описанных в настоящей заявке, в глаз субъекта.

В изобретении дополнительно предложены способы ингибирования глутаминазы путем приведения в контакт глутаминазы с количеством соединения согласно настоящему изобретению, которое является достаточным для ингибирования активности фермента глутаминазы. В некоторых вариантах реализации в изобретении предложены способы ингибирования активности фермента глутаминазы путем приведения в контакт фермента глутаминазы с количеством соединения согласно настоящему изобретению, которое является достаточным для ингибирования активности фермента глутаминазы. В некоторых вариантах реализации в изобретении предложены способы ингибирования активности фермента глутаминазы. Указанное ингибирование может происходить в растворе, в клетке, экспрессирующей один или более ферментов глутаминаз, в ткани, содержащей клетку, экспрессирующую глутаминазу, или в организме, экспрессирующем глутаминазу. В некоторых вариантах реализации в изобретении предложены способы ингибирования активности глутаминазы у животного (включая млекопитающее, такое как человек) путем приведения в контакт указанного животного с количеством соединения согласно настоящему изобретению, которое является достаточным для ингибирования активности фермента глутаминазы у указанного животного.

В следующей общей методике, которая является иллюстративной, но не ограничивающей, описанной в настоящей заявке, предложены способы и процессы получения и применения соединений согласно настоящему изобретению. Дополнительная модификация предложенной методики и новые дополнительные способы также можно предложить для достижения и реализации задач изобретения. Соответственно следует понимать, что можно предложить другие варианты реализации, не выходящие за рамки объема и

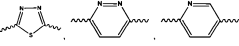


сущности изобретения, определенного настоящим описанием.

Иллюстративные соединения согласно настоящему изобретению включают соединения, конкретно указанные выше в табл. 1, и их фармацевтически приемлемые соли. Настоящее изобретение не следует рассматривать как ограниченное исключительно указанными соединениями.

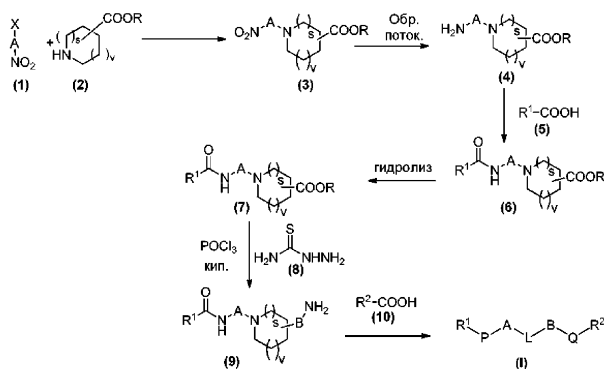
### Общие способы получения

Соединения согласно настоящему изобретению можно получать при помощи следующих способов. Следует понимать, что если не указано иное, то переменные (например,  $R^1$ ,  $R^2$ , P, Q, A, B и L), если их используют в формулах, приведенных ниже, представляют собой группы, описанные выше в отношении формулы (I). Указанные способы аналогично можно применять в отношении других соединений формулы (I), таких как предложено выше в настоящем описании, с модификациями или без них.

#### Схема 1.

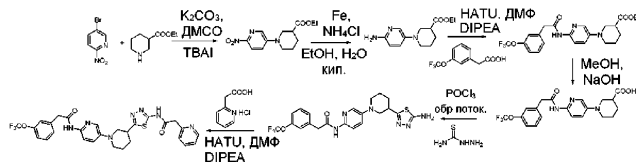
На указанной схеме предложен способ получения соединений формулы (I), где  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляют собой замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил, P и Q независимо представляют собой  $-NR^x C(O)-(CR^y R^y)_r$  или  $-C(R^x R^y)_r-C(O)-NR^x$ , L представляет собой  $-L_1-L_2-L_3-$ , где  $L_2$  представляет собой замещенный или незамещенный 3-14-членный гетероцикл,  $L_1$  и  $L_3$  отсутствуют или представляют собой замещенный или незамещенный  $C_{1-6}$ алкил (такой как метил), A представляет собой  или , B представляет собой , r равен 0 или 1 и все другие переменные (включая  $R^x$  и  $R^y$ ) такие, как описано выше для формулы (I).

#### Схема 1

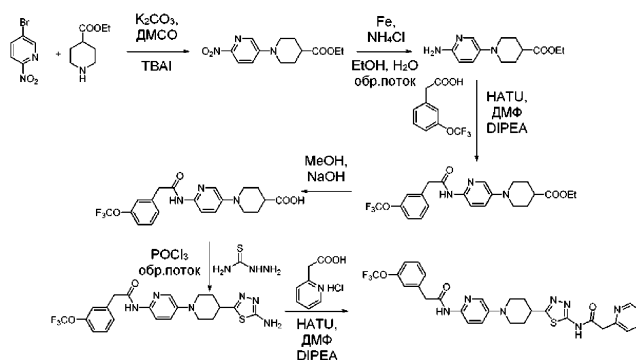


Можно проводить сочетание соединения формулы (1) (где s и v равны 0 или 1 и R представляет собой алкил) с соединением формулы (2) для получения соединения формулы (3). Соединение формулы (3) можно восстанавливать до соединения формулы (4) с применением подходящего восстановителя, такого как, например, Fe/ $NH_4Cl$ , EtOH и вода. Затем можно проводить сочетание соединения формулы (4) с соединением формулы (5) для получения соединения формулы (6), например, в присутствии HATU, ДМФ и DIPEA. Затем можно проводить гидролиз соединения формулы (6) для получения соединения формулы (7), после чего проводить взаимодействие с соединением формулы (8) в присутствии  $POCl_3$  для получения соединения формулы (9). Затем можно проводить сочетание соединения формулы (9) с соединением формулы (10), например, в присутствии HATU, ДМФ и DIPEA, для получения соединения формулы (I). Указанная схема проиллюстрирована ниже на иллюстрациях 1 и 2.

#### Иллюстрация 1



#### Иллюстрация 2

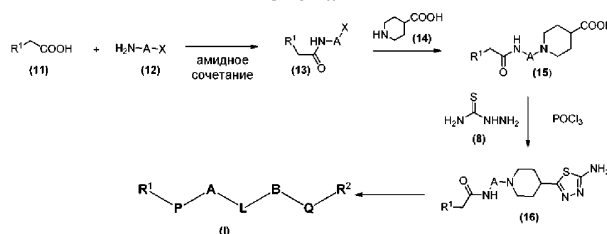


## Схема 2.

На указанной схеме предложен способ получения соединений формулы (I), где  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляют собой замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил, P и Q независимо представляют собой  $-NR^XC(O)-(CR^XR^Y)_r-$  или  $-C(R^XR^Y)_r-C(O)-NR^X-$ , L представляет собой  $-L_1-L_2-L_3-$ , где  $L_2$  представляет собой замещенный или незамещенный 3-14-членный гетероцикл,  $L_1$  и  $L_3$  отсутствуют или представляют собой замещенный или незамещенный  $C_{1-6}$  алкил (такой как метил), A представляет собой

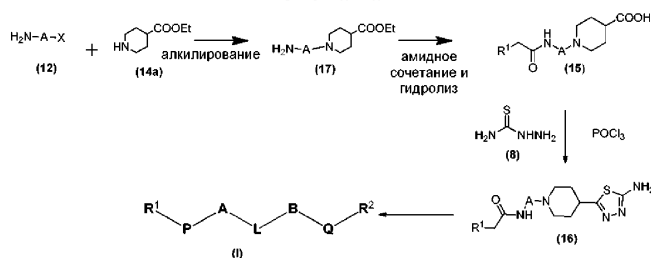
или , В представляет собой , r равен 0 или 1, и все другие переменные (включая  $R^X$  и  $R^Y$ ) такие, как описано выше для формулы (I).

## Схема 2



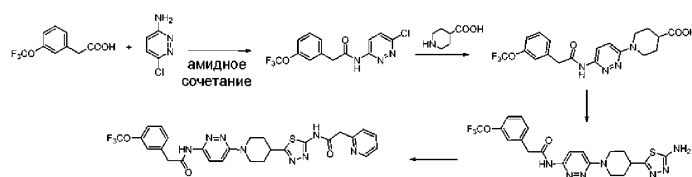
Можно проводить сочетание соединения формулы (11) с соединением формулы (12), где X представляет собой уходящую группу, для получения соединения формулы (13). Можно проводить взаимодействие соединения формулы (13) с соединением формулы (14) для получения соединения формулы (15), а затем проводить взаимодействие с соединением формулы (8), например, в присутствии  $POCl_3$ , для получения соединения формулы (16). Можно проводить сочетание соединения формулы (16) с соединением формулы  $R^2-CH_2-COOH$  для получения соединения формулы (I), где переменные такие, как определено выше.

## Схема 2a

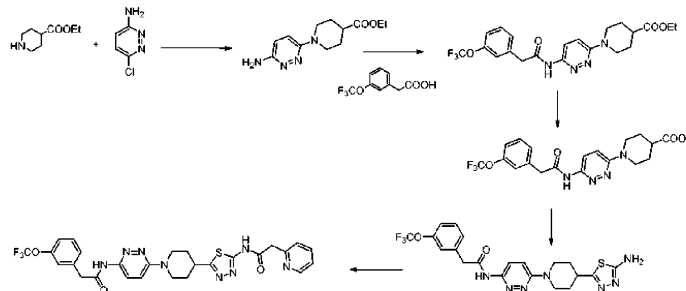


Можно проводить сочетание соединения формулы (12) с соединением формулы (14a) для получения соединения формулы (17). Можно проводить взаимодействие соединения формулы (17) с соединением формулы  $R^1-CH_2-COOH$ , а затем гидролиз по сложноэфирной группе для получения соединения формулы (15). Затем можно проводить взаимодействие соединения формулы (15) с соединением формулы (8), например, в присутствии  $POCl_3$  для получения соединения формулы (16), после чего проводить сочетание с соединением формулы  $R^2-CH_2-COOH$  для получения соединения формулы (I), где переменные такие, как определено выше. Указанная схема проиллюстрирована ниже на иллюстрациях 1 и 2.

## Иллюстрация 1

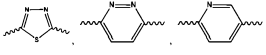




## Иллюстрация 2

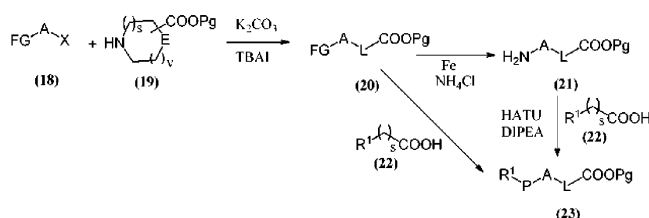


## Схема 3.

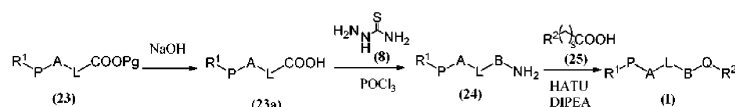
На указанной схеме предложен способ получения соединения формулы (I), где  $R^1$  и  $R^2$  независимо

представляют собой замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил, Р и Q независимо представляют собой  $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^x\text{R}^y)_r-$  или  $-\text{C}(\text{R}^x\text{R}^y)_r-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^x-$ , L представляет собой  $-\text{L}_1-\text{L}_2-\text{L}_3-$ , где  $\text{L}_2$  представляет собой замещенный или незамещенный 3-14-членный гетероцикл,  $\text{L}_1$  и  $\text{L}_3$  отсутствуют или представляют собой замещенный или незамещенный  $\text{C}_{1-6}$  алкил (такой как метил), А представляет собой  или , В представляет собой , r равен 0 или 1, s равен 0 или 1, v равен 0 или 1 и все другие переменные (включая  $\text{R}^x$  и  $\text{R}^y$ ) такие, как описано выше для формулы (I).

Стадия 1



Стадия 2



Стадия 1.

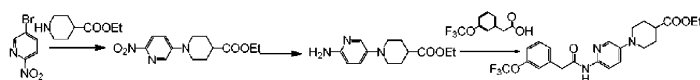
Можно проводить сочетание соединения формулы (18), где FG представляет собой нитро или амина и X представляет собой уходящую группу, такую как бром, с соединением формулы (19), где Pg представляет собой защитную группу, необязательно в присутствии йодида тетрабутиламмония (TBAI) и подходящего основания, такого как  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , для получения соединения формулы (20). Соединение формулы (20) (где  $\text{FG}_1$  представляет собой нитро ( $-\text{NO}_2$ )) можно восстанавливать до соединения формулы (21), а затем можно проводить сочетание с соединением формулы (22) для получения соединения формулы (23). В качестве альтернативы можно проводить сочетание соединения формулы (20) (где  $\text{FG}_2$  представляет собой амина ( $-\text{NH}_2$ )) с соединением формулы (22) для получения соединения формулы (23).

Стадия 2.

Можно удалять защитные группы в соединении формулы (23) для получения соединения формулы (23a). Можно проводить взаимодействие соединения формулы (23a) с соединением формулы (8), например, в присутствии  $\text{POCl}_3$ , для получения соединения формулы (24), а затем проводить сочетание с соединением формулы (25) в присутствии подходящих реагентов, таких как HATU и DIPEA, для получения соединения формулы (I). Указанная схема проиллюстрирована ниже на иллюстрациях 1 и 2.

Иллюстрация 1.

Стадия 1



Стадия 2

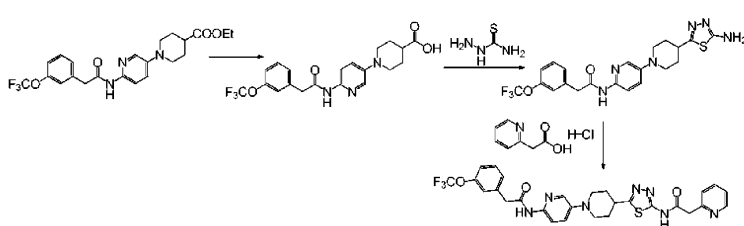
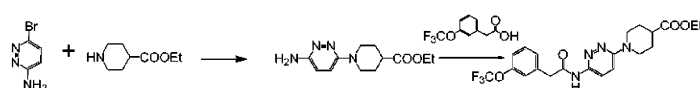
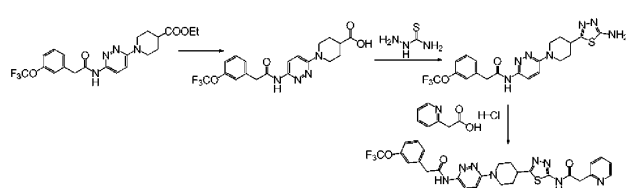


Иллюстрация 2.

Стадия 1

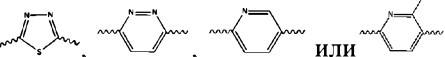



Стадия 2

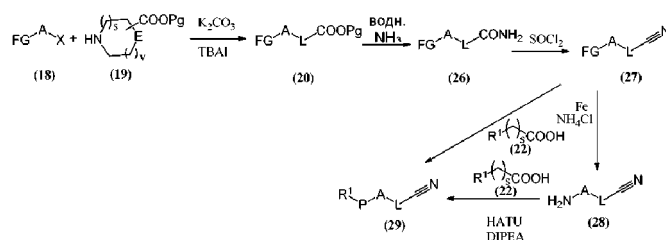




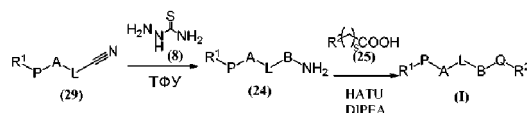
## Схема 4.

На указанной схеме предложен способ получения соединения формулы (I), где  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляют собой замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил, P и Q независимо представляют собой  $-NR^xC(O)-(CR^yR^y)_t-$  или  $-C(R^xR^y)_t-C(O)-NR^x-$ , L представляет собой  $-L_1-L_2-L_3-$ , где  $L_2$  представляет собой замещенный или незамещенный 3-14-членный гетероцикл,  $L_1$  и  $L_3$  отсутствуют или представляют собой замещенный или незамещенный  $C_{1-6}$  алкил (такой как метил), A представляет собой , B представляет собой , O или 1, s равен 0 или 1, v равен 0 или 1, и все другие переменные (включая  $R^x$  и  $R^y$ ) такие, как описано выше для формулы (I).

## Стадия 1



## Стадия 2



## Стадия 1.

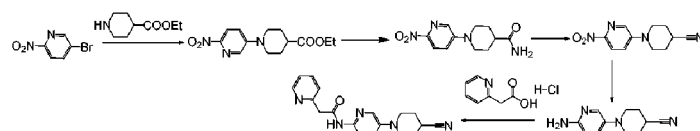
Можно проводить сочетание соединения формулы (18), где FG представляет собой нитро или амино, и X представляет собой уходящую группу, такую как бром, с соединением формулы (19), где Pg представляет собой защитную группу, например, в присутствии йодида тетрабутиламмония (TBAI) и подходящего основания, такого как  $K_2CO_3$ , для получения соединения формулы (20). Соединение формулы (20) можно превращать с использованием водного аммиака в соединение формулы (26), которое можно превращать с использованием, например, тионилхлорида в соединение формулы (27). Соединение формулы (27) (где  $FG_1$  представляет собой нитро ( $-NO_2$ )) можно восстанавливать до соединения (28), а затем можно проводить сочетание соединением формулы (22) в присутствии подходящих реагентов, таких как HATU и DIPEA, для получения соединения формулы (29). В качестве альтернативы можно проводить сочетание соединения формулы (27) (где  $FG_2$  представляет собой амино ( $-NH_2$ )) с соединением формулы (22) в присутствии подходящих реагентов, таких как HATU и DIPEA, для получения соединения формулы (29).

## Стадия 2.

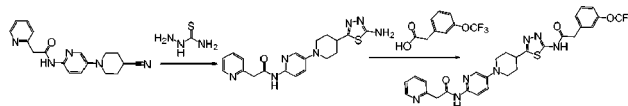
Можно проводить взаимодействие соединения формулы (29) с соединением формулы (8) для получения соединения формулы (24). Можно проводить сочетание соединения формулы (24) с соединением формулы (25) в присутствии подходящих реагентов, таких как HATU и DIPEA, для получения соединения формулы (I). Указанная схема проиллюстрирована ниже на иллюстрациях 1 и 2.

## Иллюстрация.

## Стадия 1.








## Стадия 2

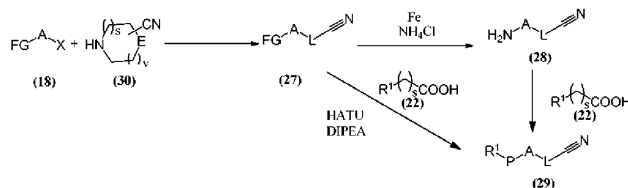


## Схема 5.

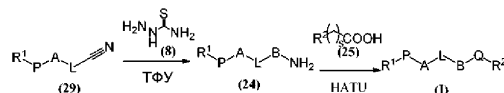
На указанной схеме предложен способ получения соединения формулы (I), где  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляют собой замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил, P и Q независимо представляют собой  $-NR^xC(O)-(CR^yR^y)_t-$  или  $-C(R^xR^y)_t-C(O)-NR^x-$ , L представляет собой  $-L_1-L_2-L_3-$ , где  $L_2$  представляет собой замещенный или незамещенный 3-14-членный гетероцикл,  $L_1$  и  $L_3$  отсутствуют или представляют собой замещенный или незамещенный  $C_{1-6}$  алкил (такой как ме-

тил), А представляет собой , ,  или , В представляет собой , r равен 0 или 1, s равен 0 или 1, v равен 0 или 1, и все другие переменные (включая R<sup>x</sup> и R<sup>y</sup>) такие, как описано выше для формулы (I).

#### Стадия 1



#### Стадия 2



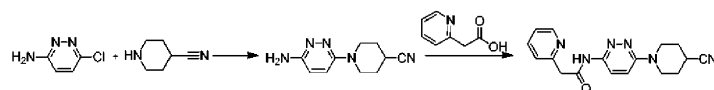
#### Стадия 1.

Можно проводить сочетание соединения формулы (18), где FG представляет собой нитро или амино, и X представляет собой уходящую группу, такую как бром, с соединением формулы (30) для получения соединения формулы (27). Соединение формулы (27) (где FG<sub>1</sub> представляет собой нитро (-NO<sub>2</sub>)) можно восстанавливать до соединения (28), а затем можно проводить сочетание с соединением формулы (22) в присутствии подходящих реагентов, таких как HATU и DIPEA, для получения соединения формулы (29). В качестве альтернативы можно проводить сочетание соединения формулы (27) (где FG<sub>2</sub> представляет собой амино (-NH<sub>2</sub>)) с соединением формулы (22) в присутствии подходящих реагентов, таких как HATU и DIPEA, для получения соединения формулы (29).

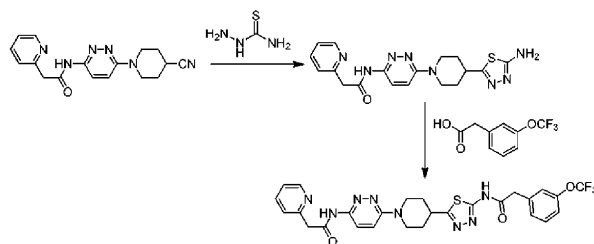
#### Стадия 2.

Можно проводить взаимодействие соединения формулы (29) с соединением формулы (8) для получения соединения формулы (24), а затем проводить сочетание с соединением формулы (25) в присутствии подходящих реагентов, таких как HATU и DIPEA, для получения соединения формулы (I). Указанная схема проиллюстрирована ниже на иллюстрациях 1 и 2.

#### Иллюстрация. Стадия 1



#### Стадия 2



Схожие методики с модификациями, известными специалистам в данной области техники, можно применять для синтеза соединений формулы (I), (II) и (III), где все переменные представляют собой группы, описанные выше, при помощи подходящих промежуточных соединений и реагентов.

#### Экспериментальная часть.

В примерах и примерах получения, предложенных ниже, дополнительно проиллюстрированы и предложены соединения согласно настоящему изобретению и способы получения указанных соединений. Следует понимать, что объем настоящего изобретения не ограничен каким-либо образом объемом последующих примеров и примеров получения. В следующих примерах молекулы, имеющие один хиральный центр, если не указано иное, существуют в виде рацемической смеси. Молекулы, содержащие два или более хиральных центров, если не указано иное, существуют в виде рацемической смеси диастереомеров. Отдельные энантиомеры/диастереомеры можно получать при помощи способов, известных специалистам в данной области техники.

Таблица промежуточных соединений

№	Структура	№	Структура	№	Структура
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	
22		23		24	
25		26		27	
28		29		30	
31		32		33	
34		35		36	
37		38		39	
40		41			

Промежуточное соединение 1.

Этил-1-(6-нитропиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилат: 3-бром-6-нитропиридин (2 г, 9,85 ммоль), этил-изонипекотат (1,7 г, 10,8 ммоль),  $K_2CO_3$  (1,36 г, 9,84 ммоль) и йодид тетрабутиламмония помещали в ДМСО (10 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в инертной атмосфере в течение 16 ч. После завершения взаимодействия охлаждали реакционную смесь до КТ и разбавляли водой. Водный слой экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над безводным  $Na_2SO_4$ . Удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Comb-Flash с использованием EtOAc и петролейного эфира (1:2) в качестве элюента с получением титульного соединения (2,2 г) в виде желтого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР ( $\delta$  ppm, ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 8,16-8,10 (m, 2H), 7,20 (dd, J=9,1, 2,8, 1H), 4,18 (q, J=7,1, 2H), 3,92-3,82 (m, 2H), 3,20-3,10 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,27 (t, J=7,1, 3H).

Промежуточное соединение 2. Этил-1-(6-аминопиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилат.

Промежуточное соединение 1 (2,2 г, 7,9 ммоль) растворяли в смеси EtOH (25 мл) и  $H_2O$  (5 мл). В полученную смесь добавляли порошок железа (2,2 г, 39,4 ммоль) и  $NH_4Cl$  (850 мг, 15,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После завершения взаимодействия фильтровали реакционную смесь через подложку с целитом. Промывали подложку с целитом ДХМ. Подщелачивали фильтрат водн. раствором  $NaHCO_3$ . Водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные слои в ДХМ сушили над безводным  $Na_2SO_4$ . Удаляли ДХМ на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на колонке с силикагелем 60-120 меш с использованием MeOH и ДХМ (3:97) в качестве элюента с получением титульного соединения (1,7 г) в виде коричневого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР

( $\delta$  ppm, ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 7,59 (d,  $J=2,8$ , 1H), 7,13 (dd,  $J=8,8$ , 2,8, 1H), 6,38 (d,  $J=8,8$ , 1H), 5,32 (шир.s, 2H), 4,07 (q,  $J=7,1$ , 2H), 3,31-3,25 (m, 2H), 2,63-2,55 (m, 2H), 2,45-2,33 (m, 1H), 1,87 (d,  $J=12,6$ , 2H), 1,73-1,62 (m, 2H), 1,18 (t,  $J=7,1$ , 3H).

Промежуточное соединение 3. Этил-1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилат.

Промежуточное соединение 2 (1,0 г, 3,8 ммоль), 3-(трифторметокси)фенилуксусную кислоту (1,03 г, 4,7 ммоль), НАТУ (1,82 г, 4,7 ммоль), DIPEA (1,1 мл, 8,5 ммоль) помещали в ДМФ (6 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в инертной атмосфере в течение 12 ч. Реакционную массу разбавляли водой, образовывалось твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением титульного соединения в виде серого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$  ppm, ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 10,43 (s, 1H), 7,99 (d,  $J=2,7$ , 1H), 7,86 (d,  $J=9$ , 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 3H), 7,22 (d,  $J=8$ , 1H), 4,07 (q,  $J=7,1$ , 2H), 3,73 (s, 2H), 3,56 (d,  $J=12,2$ , 2H), 2,75 (t,  $J=11,4$ , 2H), 2,50-2,41 (m, 1H), 1,90 (d,  $J=11,1$ , 2H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,18 (t,  $J=7$ , 3H).

Промежуточное соединение 4. 1-(6-(2-(3-(Трифторметокси)фенил)ацетида)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

Промежуточное соединение 3 (1,59 г, 3,5 ммоль) растворяли в MeOH и воде. В полученную смесь добавляли NaOH (590 мг, 14,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Удаляли MeOH на роторном испарителе и подкисляли остаток 2н. HCl до pH~5. Верхний водный слой экстрагировали смесью MeOH и ДХМ (1:9). Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который растирали с  $\text{Et}_2\text{O}$  с получением титульного соединения в виде коричневого твердого вещества (1,19 г).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$  ppm, ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 12,14 (шир.s, 1H), 10,43 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,86 (d,  $J=7,9$ , 1H), 7,49-7,41 (m, 1H), 7,29-7,30 (m, 3H), 7,22 (d,  $J=8,2$ , 1H), 3,73 (s, 2H), 3,56 (d,  $J=11,8$ , 2H), 2,74 (t,  $J=11,1$ , 2H), 2,41-2,33 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,70-1,58 (m, 2H).

Промежуточное соединение 5. N-(5-(4-(5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид.

Смешивали промежуточное соединение 4 (290 мг, 0,45 ммоль), тиосемикарбазид (230 мг) и  $\text{POCl}_3$  (12 мл) и нагревали до 90°C в течение 16 ч. После завершения взаимодействия реакционную массу охлаждали до КТ и реакцию гасили в колотом льду (150 г). Полученную смесь подщелачивали до pH 14 насыщенный водн. NaOH. Водный слой экстрагировали смесью ДХМ и MeOH (9:1). Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали на роторном испарителе с получением неочищенного остатка (110 мг). Неочищенный остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$  ppm, ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 10,44 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (d,  $J=9$ , 1H), 7,48-7,30 (m, 4H), 7,22 (d,  $J=7,8$ , 1H), 6,97 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,63 (d, 12,4, 2H), 3,19-3,09 (m, 1H), 2,88 (t,  $J=10,9$ , 2H), 2,8 (d, 13,3, 2H), 1,90-1,78 (m, 2H).

Промежуточное соединение 6.

Этил-1-(6-нитропиридин-3-ил)пиперидин-3-карбоксилат: 3-бром-6-нитропиридин (2 г, 9,85 ммоль), этилпиперидат (1,7 г, 10,8 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,36 г, 9,84 ммоль) и йодид тетрабутиламмония (360 мг, 0,98 ммоль) помещали в ДМСО (10 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в инертной атмосфере в течение 16 ч. После завершения взаимодействия охлаждали реакционную смесь до КТ и разбавляли водой. Водный слой экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Удаляли EtOAc на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием EtOAc и петролейного эфира (1:2) в качестве элюента с получением титульного соединения (2,3 г) в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 7. Этил-1-(6-аминопиридин-3-ил)пиперидин-3-карбоксилат.

Промежуточное соединение 6 (2,2 г, 7,9 ммоль) растворяли в смеси EtOH (25 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл). В полученную смесь добавляли порошок железа (2,2 г, 39,4 ммоль) и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (850 мг, 15,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После завершения взаимодействия фильтровали реакционную смесь через подложку с целитом. Промывали подложку с целитом ДХМ. Подщелачивали фильтрат водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные слои в ДХМ сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Удаляли ДХМ на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием MeOH и ДХМ (4:96) в качестве элюента с получением титульного соединения (1,8 г) в виде коричневой жидкости.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$  ppm, ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 7,60 (d,  $J=2,8$ , 1H), 7,13 (dd,  $J=8,8$ , 2,9, 1H), 6,38 (dd,  $J=8,8$ , 3, 1H), 5,35 (шир.s, 2H), 4,10 (q,  $J=6,8$ , 2H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,11-3,04 (m, 1H), 2,84-2,76 (m, 1H), 2,69-2,58 (m, 2H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,75-1,68 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,18 (t,  $J=7,1$ , 3H).

Промежуточное соединение 8. Этил-1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридин-3-ил)пиперидин-3-карбоксилат.

Промежуточное соединение 7 (1,8 г, 7,2 ммоль), 3-(трифторметокси)фенилуксусную кислоту (1,9 г, 8,63 ммоль), НАТУ (3,3 г, 8,7 ммоль), DIPEA (3,8 мл, 21,6 ммоль) помещали в ДМФ (5 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в инертной атмосфере в течение 12 ч. Реакционную массу разбавляли водой

и экстрагировали ДХМ. Слой в ДХМ сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Удаляли ДХМ на ротормном испарителе с получением титульного соединения (3,2 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц): 10,45 (s, 1H), 7,99 (d,  $J=2,6$ , 1H), 7,87 (d,  $J=9$ , 1H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,39-7,30 (m, 3H), 7,22 (d,  $J=8$ , 1H), 4,08 (q,  $J=7,1$ , 2H), 3,73 (s, 2H), 3,60-3,53 (m, 1H), 3,41-3,33 (m, 1H), 3,05-2,96 (m, 1H), 2,86-2,78 (m, 1H), 2,70-2,50 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,78-1,68 (m, 1H), 1,63-1,54 (m, 2H), 1,18 (t,  $J=7,1$ , 3H). МС ( $m/z$ ): 452,6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 9. 1-(6-(2-(3-(Трифторметокси)фенил)ацетида)пиперидин-3-ил)пиперидин-3-карбоновая кислота.

Промежуточное соединение 8 (1,6 г, 3,5 ммоль) растворяли в MeOH и воде. В полученную смесь добавляли NaOH (430 мг, 10,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Удаляли MeOH на ротормном испарителе и подкисляли остаток 2н. HCl до pH~5. После этого верхний водный слой экстрагировали смесью MeOH и ДХМ (2:8). Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали на ротормном испарителе с получением неочищенного остатка, который растирали с  $\text{Et}_2\text{O}$  с получением титульного соединения в виде коричневого твердого вещества (950 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц): 12,25 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 7,99 (d,  $J=2,7$ , 1H), 7,87 (d,  $J=8,8$ , 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,38-7,31 (m, 3H), 7,22 (d,  $J=7,2$ , 1H), 3,73 (s, 2H), 3,58 (d,  $J=12,4$ , 1H), 3,40 (d,  $J=11,4$ , 1H), 3,07-2,90 (m, 1H), 2,82-2,73 (m, 1H), 2,60-2,50 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 1H), 1,75-1,68 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 2H).

Промежуточное соединение 10. N-(5-(3-(5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид.

Смешивали промежуточное соединение 9 (950 мг, 2,24 ммоль), тиосемикарбазид (610 мг, 6,7 ммоль) и  $\text{POCl}_3$  (10 мл) и нагревали до 90°C в течение 16 ч. После завершения взаимодействия реакционную массу охлаждали до КТ и реакцию гасили в колотом льду (150 г). Полученную смесь подщелачивали до pH 14 насыщенным водн. NaOH. Водный слой экстрагировали смесью ДХМ и MeOH (9:1). Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали на ротормном испарителе с получением неочищенного остатка, который растирали со смесью  $\text{EtOAc}$  и петролейного эфира (1:1) с получением титульного соединения (1 г) в виде коричневого твердого вещества. МС ( $m/z$ ): 479,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 11. 1-(6-Нитропиперидин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Промежуточное соединение 1 (7,8 г, 27,9 ммоль) растворяли в MeOH (39 мл) и добавляли водн. аммиак (46,8 мл). Полученную смесь нагревали до 50°C в течение 12 ч. Отфильтровывали твердое вещество, образовывавшееся в реакционной смеси, и сушили в вакууме с получением титульного соединения (1,7 г) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц): 8,23 (d,  $J=2,9$ , 1H), 8,11 (d,  $J=9,2$ , 1H), 7,45 (dd,  $J=3, 9,2$ , 1H), 7,25 (шир.s, 1H), 6,74 (шир.s, 1H), 4,06 (d,  $J=12,3$ , 2H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,45-2,35 (m, 1H), 1,81 (d,  $J=10,8$ , 2H), 1,65-1,51 (m, 2H). МС ( $m/z$ ): 250,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 12. 1-(6-Нитропиперидин-3-ил)пиперидин-4-карбонитрил.

Промежуточное соединение 11 (1,7 г, 6,79 ммоль) растворяли в хлороформе (25 мл) и добавляли ТЭА (4,8 мл, 34 ммоль). Полученную смесь охлаждали до -5°C и по каплям добавляли ангидрид трифторуксусной кислоты (2,23 мл, 17 ммоль). Полученную выше смесь перемешивали в течение 1 ч при КТ в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную массу разбавляли водой и отделяли органический слой. Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Органический слой перегоняли на ротормном испарителе с получением титульного соединения (1,36 г) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц): 8,25 (d,  $J=3$ , 1H), 8,13 (d,  $J=9,2$ , 1H), 7,48 (dd,  $J=3, 9,2$ , 1H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,42-3,33 (m, 2H), 3,20-3,11 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 2H).

Промежуточное соединение 13. 1-(6-Аминопиперидин-3-ил)пиперидин-4-карбонитрил.

Промежуточное соединение 12 (1,36 г, 5,85 ммоль) растворяли в смеси  $\text{EtOH}$  (40 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (8 мл). В полученную смесь добавляли порошок железа (1,63 г, 29,3 ммоль) и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (624 мг, 11,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После завершения взаимодействия фильтровали реакционную смесь через подложку с целитом. Промывали подложку с целитом ДХМ. Подщелачивали фильтрат водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные слои в ДХМ сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Удаляли ДХМ на ротормном испарителе с получением неочищенного остатка, который растирали с  $\text{Et}_2\text{O}$  с получением титульного соединения (1 г) в виде коричневого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц): 7,61 (d,  $J=2,6$ , 1H), 7,15 (dd,  $J=3, 8,8$ , 1H), 6,39 (d,  $J=8,8$ , 1H), 5,38 (шир.s, 2H), 3,10-3,03 (m, 2H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,86-2,78 (m, 2H), 2,00-1,93 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 2H).

Промежуточное соединение 14. N-(5-(4-Цианопиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(пиридин-2-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение 13 (440 мг, 2,29 ммоль), гидроксид 2-пиридилуксусной кислоты (453 мг, 2,6 ммоль), NATU (992 мг, 2,6 ммоль), DIPEA (1,1 мл, 6,5 ммоль) помещали в ДМФ (3 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в инертной атмосфере в течение 12 ч. Реакционную массу разбавляли водой и отфильтровывали образовывавшееся твердое вещество. Твердое вещество промывали водой и сушили в глубоком вакууме с получением титульного соединения в виде беловатого твердого вещества

(320 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ , 400 МГц): 10,42 (s, 1H), 8,49 (d,  $J=4,3$ , 1H), 8,01 (d,  $J=1,8$ , 1H), 7,89 (d,  $J=9$ , 1H), 7,73 (t,  $J=7,5$ , 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,35-3,28 (m, 2H), 3,07-2,98 (m, 3H), 2,03-1,94 (m, 2H), 1,86-1,77 (m, 2H).

Промежуточное соединение 15. N-(5-(4-(5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(пиридин-2-ил)ацетамид.

Смешивали промежуточное соединение 14 (320 мг, 0,894 ммоль), тиосемикарбазид (162 мг, 1,79 ммоль) и трифторуксусную кислоту (2 мл) и нагревали до 90°C в течение 2 ч. Через 2 ч охлаждали реакционную смесь до КТ и подщелачивали до pH 14, образовывалось твердое вещество. Твердое вещество растирали с  $\text{Et}_2\text{O}$  с получением титульного соединения (300 мг) в виде коричневого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ , 400 МГц): 10,39 (s, 1H), 8,49 (d,  $J=3,2$ , 1H), 8,02 (d,  $J=2,2$ , 1H), 7,89 (d,  $J=8,7$ , 1H), 7,73 (t,  $J=7,8$ , 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,28-7,22 (m, 1H), 6,96 (шир.s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,67 (d,  $J=12,1$ , 2H), 3,07-2,98 (m, 1H), 2,80 (t,  $J=11,9$ , 2H), 2,03 (d,  $J=11,3$ , 2H), 1,82-1,70 (m, 2H).

Промежуточное соединение 16. 1-(6-Нитропиридин-3-ил)пиперидин-3-карбоксамид.

Промежуточное соединение 6 (5 г, 17,9 ммоль) растворяли в MeOH (25 мл) и добавляли водн. аммиак (30 мл). Полученную смесь нагревали до 50°C в течение 12 ч. Отфильтровывали твердое вещество, образовывавшееся в реакционной смеси, и сушили в вакууме с получением титульного соединения (1,4 г) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ , 400 МГц): 8,24 (d,  $J=2,7$ , 1H), 8,10 (d,  $J=9,2$ , 1H), 7,46 (dd,  $J=2,9$ , 9,2, 1H), 7,35 (шир.s, 1H), 6,85 (шир.s, 1H), 4,09-3,95 (m, 2H), 3,13 (t,  $J=11$ , 1H), 3,03 (t,  $J=10$ , 1H), 2,45-2,35 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,79-1,61 (m, 2H), 1,55-1,42 (m, 1H). МС (m/z): 251,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 17. 1-(6-Нитропиридин-3-ил)пиперидин-3-карбонитрил.

Промежуточное соединение 16 (1,4 г, 5,6 ммоль) растворяли в хлороформе (20 мл) и добавляли ТЭА (3,9 мл, 28 ммоль). Полученную смесь охлаждали до -5°C и по каплям добавляли ангидрид трифторуксусной кислоты (1,95 мл, 14 ммоль). Полученную выше смесь перемешивали в течение 1 ч при КТ в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную массу разбавляли водой и отделяли органический слой. Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Органический слой перегоняли на ротормном испарителе с получением титульного соединения (1 г) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ , 400 МГц): 8,30 (d,  $J=2,9$ , 1H), 8,13 (d,  $J=9,2$ , 1H), 7,54 (dd,  $J=3$ , 9,2, 1H), 3,88-3,75 (m, 2H), 3,62-3,45 (m, 2H), 3,17-3,09 (m, 1H), 2,01-1,75 (m, 2H), 1,70-1,58 (m, 2H). МС (m/z): 232,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 18. 1-(6-Аминопиридин-3-ил)пиперидин-3-карбонитрил.

Промежуточное соединение 17 (1 г, 4,3 ммоль) растворяли в смеси EtOH (30 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (6 мл). В полученную смесь добавляли порошок железа (1,20 г, 21,5 ммоль) и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (460 мг, 8,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После завершения взаимодействия фильтровали реакционную смесь через подложку с целитом. Промывали подложку с целитом ДХМ. Подщелачивали фильтрат водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные слои в ДХМ сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Удаляли ДХМ на ротормном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием MeOH и ДХМ (3:97) в качестве элюента с получением титульного соединения (880 мг) в виде черного геля.

Промежуточное соединение 19. N-(5-(3-Цианоиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(пиридин-2-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение 18 (440 мг, 2,2 ммоль), гидрохлорид 2-пиридилоксусной кислоты (453 мг, 2,6 ммоль), NATU (992 мг, 2,6 ммоль), DIPEA (1,1 мл, 6,5 ммоль) помещали в ДМФ (3 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в инертной атмосфере в течение 12 ч. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Слой в ДХМ сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и удаляли ДХМ на ротормном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием MeOH и ДХМ (3:97) в качестве элюента с получением титульного соединения (450 мг) в виде коричневого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ , 400 МГц): 10,45 (s, 1H), 8,49 (d,  $J=4$ , 1H), 8,03 (d,  $J=2,5$ , 1H), 7,90 (d,  $J=8,4$ , 1H), 7,73 (t,  $J=6,3$ , 1H), 7,44-7,33 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,40-3,31 (m, 2H), 3,20-3,04 (m, 3H), 1,90-1,71 (m, 3H), 1,70-1,59 (m, 1H). МС (m/z): 322,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 20. N-(5-(3-(5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(пиридин-2-ил)ацетамид.

Смешивали промежуточное соединение 19 (425 мг, 1,87 ммоль), тиосемикарбазид (216 мг, 2,37 ммоль) и трифторуксусную кислоту (2 мл) и нагревали до 90°C в течение 2 ч. Через 2 ч охлаждали реакционную смесь до КТ и подщелачивали до pH 14. Водный слой экстрагировали смесью MeOH и ДХМ (1:9). Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и удаляли MeOH и ДХМ на ротормном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием MeOH и ДХМ (7:93) в качестве элюента с получением титульного соединения (164 мг) в виде розового твердого вещества. МС (m/z): 396,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 21. Этил-1-(6-аминопиридазин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилат.

Смешивали 3-амино-6-хлорпиридазин (1 г, 7,72 ммоль) и этил-изонипекотат (2,4 г, 15,39 ммоль) и

нагревали до 180°C в течение 6 ч. Через 6 ч охлаждали реакционную массу до КТ и добавляли нас. водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ. Удаляли ДХМ на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием  $\text{MeOH}$  и ДХМ (3:97) в качестве элюента с получением титульного соединения в виде коричневого твердого вещества (1,5 г).

Промежуточное соединение 22. Этил-1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилат.

Промежуточное соединение 21 (1,5 г, 5,99 ммоль), 3-(трифторметокси)фенилуксусную кислоту (1,58 г, 7,17 ммоль),  $\text{NATU}$  (5 г, 13,14 ммоль),  $\text{DIPEA}$  (3,1 мл, 17,78 ммоль) помещали в ДМФ (4 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в инертной атмосфере в течение 12 ч. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Слой в ДХМ сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и удаляли ДХМ на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием  $\text{MeOH}$  и ДХМ (1:9) в качестве элюента с получением титульного соединения в виде коричневого вязкого твердого вещества (1,1 г).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц): 10,93 (s, 1H), 7,98 (d,  $J=9,8$ , 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,38-7,30 (m, 3H), 7,24 (d,  $J=8$ , 1H), 4,15 (d,  $J=13,3$ , 2H), 4,06 (q,  $J=7,1$ , 2H), 3,78 (s, 2H), 2,98 (t,  $J=11,4$ , 2H), 2,63-2,55 (m, 1H), 1,89 (d,  $J=10,6$ , 2H), 1,62-1,50 (m, 2H), 1,17 (t,  $J=7,1$ , 3H).

Промежуточное соединение 23. 1-(6-(2-(3-(Трифторметокси)фенил)ацетида)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

Промежуточное соединение 22 (1,1 г, 2,43 ммоль) растворяли в  $\text{MeOH}$  и воде. В полученную смесь добавляли  $\text{NaOH}$  (290 мг, 7,25 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную массу подкисляли разб.  $\text{HCl}$  до  $\text{pH} \sim 5$ , образовывалось твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением титульного соединения в виде желтого твердого вещества (450 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц): 12,27 (шир.s, 1H), 10,92 (s, 1H), 7,97 (d,  $J=9,8$ , 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,37-7,29 (m, 3H), 7,28-7,20 (m, 1H), 4,14 (d,  $J=13,2$ , 2H), 3,78 (s, 2H), 3,40-3,30 (m, 1H), 3,01-2,93 (m, 2H), 1,87 (d,  $J=10,6$ , 2H), 1,60-1,49 (m, 2H).  $\text{MS (m/z)}$ : 425,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 24. N-(6-(4-(5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид.

Смешивали промежуточное соединение 23 (510 мг, 1,20 ммоль), тиосемикарбазид (330 мг, 3,6 ммоль) и  $\text{POCl}_3$  (5 мл) и нагревали до 90°C в течение 3 ч. После завершения взаимодействия охлаждали реакционную массу до КТ и реакцию гасили в колотом льду (150 г). Полученную смесь подщелачивали до  $\text{pH}$  10 насыщенным водн.  $\text{NaOH}$ . Водный слой экстрагировали смесью ДХМ и  $\text{MeOH}$  (9:1). Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием  $\text{MeOH}$  и ДХМ (6:94) в качестве элюента с получением титульного соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (100 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц): 10,93 (s, 1H), 7,98 (d,  $J=9,8$ , 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,37-7,32 (m, 3H), 7,24 (d,  $J=8$ , 1H), 7,00 (s, 2H), 4,27 (d,  $J=13,3$ , 2H), 3,78 (s, 2H), 3,20-3,10 (m, 1H), 3,01 (t,  $J=11,6$ , 2H), 2,02 (d,  $J=10,8$ , 2H), 1,70-1,58 (m, 2H).  $\text{MS (m/z)}$ : 479,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 25. Этил-1-(6-аминопиридазин-3-ил)пиперидин-3-карбоксилат.

Смешивали 3-амино-6-хлорпиридазин (3 г, 23,2 ммоль) и этилпиперидат (7,3 г, 46,4 ммоль) и нагревали до 180°C в течение 6 ч. Через 6 ч охлаждали реакционную массу до КТ и добавляли нас. водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ. Удаляли ДХМ на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием  $\text{MeOH}$  и ДХМ (3:97) в качестве элюента с получением титульного соединения в виде коричневого вязкого твердого вещества (2,9 г).  $\text{MS (m/z)}$ : 250,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 26. Этил-1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридазин-3-ил)пиперидин-3-карбоксилат.

Промежуточное соединение 25 (2,9 г, 11,6 ммоль), 3-(трифторметокси)фенилуксусную кислоту (3,06 г, 13,9 ммоль),  $\text{NATU}$  (9,7 г, 25,5 ммоль),  $\text{DIPEA}$  (2 мл, 34,75 ммоль) помещали в ДМФ (6 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в инертной атмосфере в течение 12 ч. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Слой в ДХМ сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и удаляли ДХМ на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием  $\text{MeOH}$  и ДХМ (1:99) в качестве элюента с получением титульного соединения в виде коричневого твердого вещества (3,1 г).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц): 10,91 (s, 1H), 7,97 (d,  $J=9,8$ , 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 3H), 7,24 (d,  $J=8$ , 1H), 4,25 (d,  $J=13$ , 1H), 4,06 (q,  $J=7$ , 2H), 3,90 (d,  $J=12,9$ , 1H), 3,78 (s, 2H), 3,21-3,05 (m, 2H), 2,60-2,51 (m, 1H), 2,00-1,91 (m, 1H), 1,72-1,53 (m, 2H), 1,52-1,41 (m, 1H), 1,17 (t,  $J=7,1$ , 3H).

Промежуточное соединение 27. 1-(6-(2-(3-(Трифторметокси)фенил)ацетида)пиридазин-3-ил)пиперидин-3-карбоновая кислота.

Промежуточное соединение 26 (3,1 г, 6,85 ммоль) растворяли в  $\text{MeOH}$  и воде. В полученную смесь добавляли  $\text{NaOH}$  (1,64 г, 41,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакцион-

ную массу подкисляли разб. HCl до pH~5, образовывалось твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением титульного соединения в виде желтого твердого вещества (1,4 г). <sup>1</sup>H ЯМР (δ ppm, ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц): 12,33 (шир.s, 1H), 10,92 (s, 1H), 7,97 (d, J=9,7, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,38-7,31 (m, 3H), 7,24 (d, J=7,6, 1H), 4,25 (d, J=11,3, 1H), 3,95 (d, J=13,3, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,15-3,00 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,75-1,60 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 1H). MS (m/z): 425,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 28. N-(6-(3-(5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид.

Смешивали промежуточное соединение 27 (1,4 г, 3,3 ммоль), тиосемикарбазид (900 мг, 9,9 ммоль) и POCl<sub>3</sub> (14 мл) и нагревали до 90°C в течение 3 ч. После завершения взаимодействия охлаждали реакционную массу до КТ и реакцию гасили в колотом льду. Полученную смесь подщелачивали до pH 10 насыщенным водн. NaOH. Водный слой экстрагировали смесью ДХМ и MeOH (9:1). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием MeOH и ДХМ (6:94) в качестве элюента с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (180 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (δ ppm, ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц): 10-94 (s, 1H), 7,98 (d, J=9,5, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,41-7,32 (m, 3H), 7,24 (d, J=7,7, 1H), 7,04 (s, 2H), 4,38 (d, J=12,2, 1H), 4,02 (d, J=12,4, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,23-3,05 (m, 3H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,65-1,53 (m, 1H). MS (m/z): 480,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 29. Этил-1-(6-(2-(2-хлорфенил)ацетамидо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилат.

Промежуточное соединение 21 (1,35 г, 5,4 ммоль), 2-хлорфенилуксусную кислоту (1,11 г, 6,5 ммоль), NATU (4,5 г, 11,85 ммоль), DIPEA (2,8 мл, 16,2 ммоль) помещали в ДМФ (4 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в инертной атмосфере в течение 12 ч. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Слой в ДХМ сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и удаляли ДХМ на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием MeOH и ДХМ (1:99) в качестве элюента с получением титульного соединения в виде коричневого вязкого твердого вещества (510 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (δ ppm, ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц): 10,91 (s, 1H), 7,97 (d, J=9,7, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,36-7,25 (m, 3H), 4,20-4,13 (m, 2H), 4,06 (q, J=7,1, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,99 (t, J=11,1, 2H), 2,64-2,56 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,62-1,51 (m, 2H), 1,17 (t, J=7,1, 3H).

Промежуточное соединение 30. 1-(6-(2-(2-Хлорфенил)ацетамидо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

Промежуточное соединение 29 (510 мг, 1,26 ммоль) растворяли в MeOH и воде. В полученную смесь добавляли NaOH (302 мг, 7,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 6 ч. Реакционную массу подкисляли разб. HCl до pH~5, образовывалось твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением титульного соединения в виде желтого твердого вещества (350 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (δ ppm, ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц): 12,22 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 7,96 (d, J=9,5, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,36-7,25 (m, 3H), 4,14 (d, J=13,2, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,98 (t, J=11,4, 2H), 2,55-2,50 (m, 1H), 1,87 (d, J=11,2, 2H), 1,61-1,50 (m, 2H).

Промежуточное соединение 31. N-(6-(4-(5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид.

Смешивали промежуточное соединение 30 (350 мг, 0,93 ммоль), тиосемикарбазид (255 мг, 2,3 ммоль) и POCl<sub>3</sub> (3,5 мл) и нагревали до 90°C в течение 3 ч. После завершения взаимодействия охлаждали реакционную массу до КТ и реакцию гасили в колотом льду (150 г). Полученную смесь подщелачивали до pH 10 насыщенным водн. NaOH. Водный слой экстрагировали смесью ДХМ и MeOH (9:1). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием MeOH и ДХМ (6:94) в качестве элюента с получением титульного соединения в виде коричневого твердого вещества (40 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (δ ppm, ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц): 10,91 (s, 1H), 7,98 (d, J=9,4, 1H), 7,46-7,35 (m, 3H), 7,31-7,25 (m, 2H), 7,01 (s, 2H), 4,28 (d, J=12,9, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,20-3,11 (m, 1H), 3,10 (t, J=11,4, 2H), 2,02 (d, J=11,6, 2H), 1,70-1,59 (m, 2H).

Промежуточное соединение 32. 1-(6-Амиопиридазин-3-ил)пиперидин-4-карбонитрил.

Смешивали 3-амино-6-хлорпиридазин (3 г, 23,2 ммоль) и 4-цианопиперидин (3,8 г, 34,7 ммоль) и нагревали до 180°C в течение 4 ч. Через 4 ч охлаждали реакционную массу до КТ и твердую реакционную массу растворяли в смеси MeOH и ДХМ (1:9). Удаляли MeOH и ДХМ на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с получением титульного соединения (4,6 г) в виде темно-красного твердого вещества.

Промежуточное соединение 33. N-(6-(4-Цианопиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)-2-(2-фторфенил)ацетамид.

Промежуточное соединение 32 (365 мг, 1,8 ммоль), 2-фторфенилуксусную кислоту (388 мг, 2,5 ммоль), NATU (1,5 г, 3,95 ммоль), DIPEA (0,9 мл, 5,4 ммоль) помещали в ДМФ (3 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в инертной атмосфере в течение 1 ч. Реакционную массу разбавляли водой,



образовывалось твердое вещество. Твердое вещество сушили в глубоком вакууме с получением титульного соединения (80 мг) в виде коричневого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц): 10,93 (s, 1H), 7,99 (d,  $J=9,8$ , 1H), 7,40-7,25 (m, 3H), 7,19-7,11 (m, 2H), 3,85-3,75 (m, 4H), 3,41-3,35 (m, 2H), 3,16-3,05 (m, 1H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H).

Промежуточное соединение 34. N-(6-(4-(5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)-2-(2-фторфенил)ацетамид.

Смешивали промежуточное соединение 33 (80 мг, 0,24 ммоль), тиосемикарбазид (43 мг, 0,47 ммоль) и трифторуксусную кислоту (1 мл) и нагревали до 90°C в течение 3 ч. После завершения взаимодействия охлаждали реакционную массу до КТ и подщелачивали до pH 14 насыщенным водн. NaOH, образовывалось твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывали и сушили в глубоком вакууме с получением титульного соединения (60 мг) в виде бледно-коричневого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц): 10,91 (s, 1H), 7,98 (d,  $J=10$ , 1H), 7,40-7,26 (m, 3H), 7,19-7,12 (m, 2H), 7,01 (s, 2H), 4,28 (d,  $J=12,6$ , 2H), 3,80 (s, 2H), 3,20-3,10 (m, 1H), 3,01 (t,  $J=12,2$ , 2H), 2,03 (d,  $J=11,6$ , 2H), 1,70-1,58 (m, 2H).

Промежуточное соединение 35. N-(6-(4-Цианопиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)-2-(пиридин-2-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение 32 (500 мг, 2,5 ммоль), гидрохлорид 2-пиридинуксусной кислоты (500 мг, 2,95 ммоль), NATU (2,05 г, 5,41 ммоль), DIPEA (1,27 мл, 7,38 ммоль) помещали в ДМФ (3 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в инертной атмосфере в течение 1 ч. Реакционную массу разбавляли водой, образовывалось твердое вещество. Твердое вещество сушили в глубоком вакууме с получением титульного соединения (370 мг) в виде коричневого твердого вещества. MS ( $m/z$ ) 322,26  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 36. N-(6-(4-(5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)-2-(пиридин-2-ил)ацетамид.

Смешивали промежуточное соединение 35 (360 мг, 1,1 ммоль), тиосемикарбазид (203 мг, 2,22 ммоль) и трифторуксусную кислоту (4 мл) и нагревали до 90°C в течение 3 ч. После завершения взаимодействия охлаждали реакционную массу до КТ и подщелачивали до pH 14 насыщенным водн. NaOH, образовывалось твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывали и сушили в глубоком вакууме с получением титульного соединения (180 мг) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

Промежуточное соединение 37. N-(6-(4-Цианопиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение 32 (500 мг, 2,5 ммоль), гидрохлорид 3-пиридинуксусной кислоты (500 мг, 2,95 ммоль), NATU (2,05 г, 5,41 ммоль), DIPEA (1,27 мл, 7,38 ммоль) помещали в ДМФ (3 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в инертной атмосфере в течение 1 ч. Реакционную массу разбавляли водой, образовывалось твердое вещество. Твердое вещество очищали на системе Combi-Flash с использованием MeOH и ДХМ (5:95) в качестве элюента с получением титульного соединения (180 мг) в виде коричневого твердого вещества. MS ( $m/z$ ): 322,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 38. N-(6-(4-(5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)ацетамид.

Смешивали промежуточное соединение 37 (180 мг, 0,55 ммоль), тиосемикарбазид (101 мг, 1,1 ммоль) и трифторуксусную кислоту (3 мл) и нагревали до 90°C в течение 3 ч. После завершения взаимодействия охлаждали реакционную массу до КТ и подщелачивали до pH 14 насыщенным водн. NaOH, образовывалось твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывали и сушили в глубоком вакууме с получением титульного соединения (60 мг) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

Промежуточное соединение 39. 2-(1-(6-Аминопиримидин-3-ил)пиперидин-4-ил)ацетонитрил.

Смешивали 3-амино-6-хлорпиримидин (350 мг, 2,70 ммоль) и 2-(пиперидин-4-ил)ацетонитрил (670 мг, 5,4 ммоль) и нагревали до 180°C в течение 4 ч. Через 4 ч охлаждали реакционную массу до КТ и твердую реакционную массу растворяли в смеси MeOH и ДХМ (1:9). Удаляли MeOH и ДХМ на ротационном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с получением титульного соединения (300 мг) в виде коричневого вязкого твердого вещества.

Промежуточное соединение 40. N-(6-(4-(Цианометил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид.

Промежуточное соединение 39 (300 мг, 1,38 ммоль), 3-(трифторметокси)фенилуксусную кислоту (360 мг, 1,63 ммоль), NATU (1,2 г, 3,16 ммоль), DIPEA (0,73 мл, 4,2 ммоль) помещали в ДМФ (3 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в инертной атмосфере в течение 1 ч. Реакционную массу разбавляли водой с получением твердого вещества. Твердое вещество очищали путем колоночной хроматографии с использованием MeOH и ДХМ (2:98) в качестве элюента с получением титульного соединения (50 мг) в виде коричневого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц): 10,91 (s, 1H), 7,96 (d,  $J=9,7$ , 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,38-7,30 (m, 3H), 7,23 (d,  $J=8,1$ , 1H), 4,27 (d,  $J=13,2$ , 2H), 2,86 (t,  $J=11,7$ , 2H), 2,55-2,50 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,77 (d,  $J=12,9$ , 2H), 1,73-1,58 (m, 2H).

Промежуточное соединение 41. N-(6-(4-((5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-

ил)пиридазин-3-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид.

Смешивали промежуточное соединение 40 (50 мг, 0,12 ммоль), тиосемикарбазид (22 мг, 0,24 ммоль) и трифторуксусную кислоту (2 мл) и нагревали до 90°C в течение 12 ч. После завершения взаимодействия охлаждали реакционную массу до КТ и подщелачивали до pH 14 насыщенным водн. NaOH, образовывалось твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывали и сушили в глубоком вакууме с получением титульного соединения (34 мг) в виде коричневого твердого вещества. МС (m/z) 494,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 1. 2-(Пиридин-2-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетидамо)пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид:

Промежуточное соединение 5 (100 мг, 0,21 ммоль), гидрохлорид 2-пиридилуксусной кислоты (44 мг, 0,25 ммоль), NATU (96 мг, 0,25 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,1 мл, 0,62 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли EtOAc на ротонном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием метанола и ДХМ (3:97) в качестве элюента с получением титульного соединения (15 мг) в виде коричневого твердого вещества. T<sub>пл</sub>: 195-197°C. <sup>1</sup>H ЯМР (δ ppm, ДМСO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): 12,64 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,47 (d, J=4,2, 1H), 8,03 (d, J=2,7, 1H), 7,87 (d, J=9, 1H), 7,75 (t, J=7,7, 1H), 7,48-7,32 (m, 5H), 7,30-7,20 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,72-3,65 (m, 2H), 3,30-3,20 (m, 1H), 2,84 (t, J=11,7, 2H), 2,11 (d, J=11,5, 2H), 1,90-1,78 (m, 2H).

Пример 2. (R/S)-2-(Пиридин-2-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетидамо)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение 10 (500 мг, 1,04 ммоль), гидрохлорид 2-пиридилуксусной кислоты (220 мг, 1,27 ммоль), NATU (480 мг, 1,27 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,5 мл, 3,09 ммоль) растворяли в ДМФ (3 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли ДХМ на ротонном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на системе Combi-Flash с использованием метанола и ДХМ (4:96) в качестве элюента с получением титульного соединения (10 мг) в виде коричневого твердого вещества. T<sub>пл</sub>: 187-190°C. <sup>1</sup>H ЯМР (δ ppm, ДМСO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): 12,63 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,48 (d, J=4, 1H), 8,04 (d, J=2,6, 1H), 7,88 (d, J=9, 1H), 7,75 (d, J=7,6, 1H), 7,46-7,30 (m, 5H), 7,29-7,20 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,79-3,69 (m, 3H), 3,48-3,40 (m, 1H), 3,15-3,08 (m, 1H), 3,00-2,90 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 3H).

Пример 2А. (R)- или (S)-2-(Пиридин-2-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетидамо)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.

Энантиомерно-чистый изомер выделяли в условиях препаративной SFC из 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетидамо)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетида (пример 2) (0,300 г) на CHIRALPAK IC 4,6×250, 5 мкм (Daicel) с использованием смеси н-гексан (0,1% ДЭА)/этанол (0,1% ДЭА) = 40/60 в качестве мобильной фазы с расходом 1,0 мл/мин с получением титульного соединения (55 мг) в виде коричневого твердого вещества, э.и. 100%. Rt: 12,34 мин. T<sub>пл</sub>: 122-124°C. <sup>1</sup>H ЯМР (δ ppm, ДМСO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): 12,63 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,48 (d, J=4, 1H), 8,04 (d, J=2,6, 1H), 7,88 (d, J=9, 1H), 7,75 (d, J=7,6, 1H), 7,46-7,30 (m, 5H), 7,29-7,20 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,79-3,69 (m, 3H), 3,48-3,40 (m, 1H), 3,15-3,08 (m, 1H), 3,00-2,90 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 3H).

Пример 2В. (S)- или (R)-2-(Пиридин-2-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетидамо)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.

Энантиомерно-чистый изомер выделяли в условиях препаративной SFC из 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетидамо)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетида (пример 2) (0,300 г) на CHIRALPAK IC 4,6×250, 5 мкм (Daicel) с использованием смеси н-гексан (0,1% ДЭА)/этанол (0,1% ДЭА) = 40/60 в качестве мобильной фазы с расходом 1,0 мл/мин с получением титульного соединения (45 мг) в виде коричневого твердого вещества, э.и. 100%. Rt: 14,47 мин. T<sub>пл</sub>: 129-131°C. <sup>1</sup>H ЯМР (δ ppm, ДМСO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): 12,63 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,48 (d, J=4, 1H), 8,04 (d, J=2,6, 1H), 7,88 (d, J=9, 1H), 7,75 (d, J=7,6, 1H), 7,46-7,30 (m, 5H), 7,29-7,20 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,79-3,69 (m, 3H), 3,48-3,40 (m, 1H), 3,15-3,08 (m, 1H), 3,00-2,90 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 3H).

Пример 3. (R/S)-2-(Пиридин-3-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетидамо)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение 10 (500 мг, 1,04 ммоль), гидрохлорид 3-пиридилуксусной кислоты (220 мг, 1,26 ммоль), NATU (480 мг, 1,25 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,5 мл, 3,1 ммоль) растворяли в ДМФ (3 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над

безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Удаляли ДХМ на ротормном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием метанола и ДХМ (5:95) в качестве элюента с получением титульного соединения (6 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества.  $T_{\text{пл}}$ : 145-147°C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $\text{DMCO}-d_6$ , 400 МГц): 12,69 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,55-8,51 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,90-7,80 (m, 2H), 7,49-7,40 (m, 3H), 7,30-7,27 (m, 2H), 7,22 (d,  $J=8$ , 1H), 3,89 (s, 2H), 3,75-3,70 (m, 3H), 3,20-3,10 (m, 2H), 3,05-2,92 (m, 2H), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 3H).

Пример 3А. (R)- или (S)-2-(Пиридин-3-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.

Энантиомерно-чистый изомер выделяли в условиях препаративной SFC из 2-(пиридин-3-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид (пример 3) (460 мг) на CHIRALPAK IC 4,6×250, 5 мкм (Daicel) с использованием смеси н-гексан (0,1% ДЭА)/этанол (0,1% ДЭА) = 50/50 в качестве мобильной фазы с расходом 1,0 мл/мин с получением титульного соединения (100 мг) в виде коричневого твердого вещества, э.и. 100%. Rt: 12,11 мин.  $T_{\text{пл}}$ : 170-172°C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $\text{DMCO}-d_6$ , 400 МГц): 12,69 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,55-8,51 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,90-7,80 (m, 2H), 7,49-7,40 (m, 3H), 7,30-7,27 (m, 2H), 7,22 (d,  $J=8$ , 1H), 3,89 (s, 2H), 3,75-3,70 (m, 3H), 3,20-3,10 (m, 2H), 3,05-2,92 (m, 2H), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 3H).

Пример 3В. (S)- или (R)-2-(Пиридин-3-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.

Энантиомерно-чистый изомер выделяли в условиях препаративной SFC из 2-(пиридин-3-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид (пример 3) (460 мг) на CHIRALPAK IC 4,6×250, 5 мкм (Daicel) с использованием смеси н-гексан (0,1% ДЭА)/этанол (0,1% ДЭА) = 50/50 в качестве мобильной фазы с расходом 1,0 мл/мин с получением титульного соединения (100 мг) в виде коричневого твердого вещества, э.и. 100%. Rt: 14,12 мин.  $T_{\text{пл}}$ : 141-143°C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $\text{DMCO}-d_6$ , 400 МГц): 12,69 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,55-8,51 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,90-7,80 (m, 2H), 7,49-7,40 (m, 3H), 7,30-7,27 (m, 2H), 7,22 (d,  $J=8$ , 1H), 3,89 (s, 2H), 3,75-3,70 (m, 3H), 3,20-3,10 (m, 2H), 3,05-2,92 (m, 2H), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 3H).

Пример 4. 2-(Пиридин-3-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение 5 (70 мг, 0,15 ммоль), гидрохлорид 3-пиридилуксусной кислоты (31 мг, 0,18 ммоль), НАТУ (67 мг, 0,18 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,1 мл, 0,45 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Удаляли ДХМ на ротормном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием метанола и ДХМ (5:95) в качестве элюента с получением титульного соединения (15 мг) в виде бледно-коричневого твердого вещества.  $T_{\text{пл}}$ : 208-210°C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $\text{DMCO}-d_6$ , 400 МГц): 12,70 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,54 (d,  $J=4,8$ , 1H), 8,03 (d,  $J=2,7$ , 1H), 7,91-7,85 (m, 2H), 7,51-7,39 (m, 3H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,22 (d,  $J=7,6$ , 1H), 3,92 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,72-3,65 (m, 2H), 3,31-3,20 (m, 1H), 2,85 (t,  $J=10,8$ , 2H), 2,10 (d,  $J=11,9$ , 2H), 1,90-1,76 (m, 2H).

Пример 5. 2-(3-Цианофенил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение 5 (100 мг, 0,15 ммоль), 3-цианофенилуксусную кислоту (58 мг, 0,36 ммоль), НАТУ (96 мг, 0,25 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,11 мл, 0,63 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Удаляли ДХМ на ротормном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием метанола и ДХМ (5:95) в качестве элюента с получением титульного соединения (50 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества.  $T_{\text{пл}}$ : 211-213°C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $\text{DMCO}-d_6$ , 400 МГц): 12,71 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 8,03 (d,  $J=2,4$ , 1H), 7,88 (d,  $J=9$ , 1H), 7,79-7,73 (m, 2H), 7,65 (d,  $J=7,9$ , 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,48-7,37 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,23 (d,  $J=7,9$ , 1H), 3,90 (s, 2H), 3,75-3,65 (m, 4H), 3,30-3,20 (m, 1H), 2,83 (t,  $J=11,6$ , 2H), 2,10 (d,  $J=12,6$ , 2H), 1,88-1,78 (m, 2H).

Пример 6. 2-(Пиридин-2-ил)-N-(5-(4-(5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение 15 (100 мг, 0,25 ммоль), 3-(трифторметокси)фенилуксусную кислоту (66 мг, 0,3 ммоль), НАТУ (114 мг, 0,3 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,13 мл, 0,76 ммоль) растворяли в ДМФ (1,5 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали ДХМ.

Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Удаляли ДХМ на ротормном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием метанола и ДХМ (8:92) в качестве элюента с получением титульного соединения (60 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества.  $T_{\text{пл}}$ : 188-19°C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $\text{DMCO}-d_6$ , 400 МГц):

12,65 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,49 (d, J=4,8, 1H), 8,03 (d, J=2,8, 1H), 7,89 (d, J=9, 1H), 7,73 (dt, J=1,8, 7,7, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,42-7,31 (m, 4H), 7,28-7,22 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,70 (d, J=12,6, 2H), 3,25-3,20 (m, 1H), 2,84 (t, J=11,6, 2H), 2,11 (d, J=11,5, 2H), 1,90-1,77 (m, 2H).

Пример 7. 2-(Пиридин-2-ил)-N-(5-(3-(5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение 20 (100 мг, 0,25 ммоль), 3-(трифторметокси)фенилуксусную кислоту (66 мг, 0,3 ммоль), НАТУ (114 мг, 0,3 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,13 мл, 0,76 ммоль) растворяли в ДМФ (1,5 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Удаляли ДХМ на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием метанола и ДХМ (5:95) в качестве элюента с получением титульного соединения (40 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества.  $T_{\text{пл}}$ : 151-153°C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц): 12,69 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,48 (d, J=4,0, 1H), 8,04 (d, J=2,8, 1H), 7,90 (d, J=9, 1H), 7,73 (dt, J=1,7, 7,7, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 3H), 7,28-7,23 (m, 2H), 3,87 (s, 4H), 3,70 (d, J=12,4, 1H), 3,49-3,39 (m, 2H), 3,14-3,06 (m, 1H), 2,99-2,90 (m, 1H), 2,10-2,04 (m, 1H), 1,80-1,65 (m, 3H). MS (m/z): 597,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 8. 2-(Пиридин-2-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение 24 (100 мг, 0,2 ммоль), гидрохлорид 2-пиридилуксусной кислоты (44 мг, 0,25 ммоль), НАТУ (170 мг, 0,44 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,1 мл, 0,57 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Удаляли ДХМ на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием ДХМ и MeOH (95:5) в качестве элюента с получением титульного соединения (60 мг) в виде желтого твердого вещества.  $T_{\text{пл}}$ : 202-205°C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц): 12,68 (шир.s, 1H), 10,93 (s, 1H), 8,48 (d, J=4,2, 1H), 7,99 (d, J=9,8, 1H), 7,75 (dt, J=1,7, 7,7, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 4H), 7,29-7,21 (m, 2H), 4,30 (d, J=13,2, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,40-3,30 (m, 1H), 3,05 (t, J=11,7, 2H), 2,09 (d, J=10,6, 2H), 1,80-1,65 (m, 2H). MS (m/z): 599,6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 9. 2-(Пиридин-2-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение 28 (80 мг, 0,17 ммоль), гидрохлорид 2-пиридилуксусной кислоты (34 мг, 0,2 ммоль), НАТУ (138 мг, 0,37 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,08 мл, 0,5 ммоль) растворяли в ДМФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали ДХМ:MeOH (9:1). Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Удаляли ДХМ и MeOH на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием ДХМ и MeOH (95:5) в качестве элюента с получением титульного соединения (20 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества.  $T_{\text{пл}}$ : 243-246°C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц): 12,71 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 8,47 (d, J=4,4, 1H), 7,99 (d, J=9,5, 1H), 7,75 (t, J=7,4, 1H), 7,48-7,32 (m, 5H), 7,30-7,21 (m, 2H), 4,42 (d, J=10, 1H), 4,05-3,97 (m, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,15 (t, J=11,1, 1H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,90-1,74 (m, 2H), 1,67-1,58 (m, 1H). MS (m/z): 599,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 10. 2-(Пиридин-3-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение 24 (80 мг, 0,17 ммоль), гидрохлорид 3-пиридилуксусной кислоты (35 мг, 0,2 ммоль), НАТУ (140 мг, 0,37 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,08 мл, 0,5 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную массу разбавляли водой, образовывалось твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывали и очищали на системе Combi-Flash с использованием ДХМ и MeOH (94:6) в качестве элюента с получением титульного соединения (25 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества.  $T_{\text{пл}}$ : 222-223°C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц): 12,72 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 8,50 (шир.s, 1H), 8,46 (шир.s, 1H), 7,99 (d, J=9,7, 1H), 7,72 (d, J=7,8, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 4H), 7,24 (d, J=8,1, 1H), 4,30 (d, J=13,3, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,05 (t, J=11,7, 2H), 2,09 (d, J=11,2, 2H), 1,80-1,67 (m, 2H).

Пример 11. 2-(3-(Метилсульфонамида)фенил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение 24 (80 мг, 0,17 ммоль), 2-(3-(метилсульфонамида)фенил)уксусную кислоту (46 мг, 0,2 ммоль), НАТУ (140 мг, 0,37 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,08 мл, 0,5 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную массу разбавляли водой. Водный слой экстрагировали смесью ДХМ и MeOH (9:1). Органический слой промывали водой и водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и перегоняли органический слой на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на сис-

теме Combi-Flash с использованием ДХМ и MeOH (95:5) в качестве элюента с получением титульного соединения (20 мг) в виде бледно-коричневого твердого вещества.  $T_{пл}$ : 228-23 °С.  $^1H$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $DMCO-d_6$ , 400 МГц): 12,69 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 7,99 (d,  $J=9,8$ , 1H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 3H), 7,30-7,22 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,10 (d,  $J=7,9$ , 1H), 7,04 (d,  $J=7,5$ , 1H), 4,30 (d,  $J=13$ , 2H), 3,78 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,40-3,30 (m, 1H), 3,05 (t,  $J=11,6$ , 2H), 2,97 (s, 3H), 2,13-2,05 (m, 2H), 1,80-1,65 (m, 2H).

Пример 12. 2-(2-Хлорфенил)-N-(6-(4-(5-(2-(пиридин-2-ил)ацетида)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение 31 (38 мг, 0,09 ммоль), гидрохлорид 2-пиридилуксусной кислоты (18 мг, 0,1 ммоль), НАТУ (73 мг, 0,19 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,05 мл, 0,26 ммоль) растворяли в ДМФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали ДХМ:MeOH (9:1). Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным  $Na_2SO_4$ . Удаляли ДХМ и MeOH на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием ДХМ и MeOH (95:5) в качестве элюента с получением титульного соединения (8 мг) в виде бледно-коричневого твердого вещества.  $T_{пл}$ : 225-227 °С.  $^1H$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $DMCO-d_6$ , 400 МГц): 12,68 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 8,48 (d,  $J=4,1$ , 1H), 7,98 (d,  $J=9,8$ , 1H), 7,75 (dt,  $J=1,8$ , 7,7, 1H), 7,44-7,36 (m, 4H), 7,33-7,25 (m, 3H), 4,31 (d,  $J=13$ , 2H), 3,99 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,05 (t,  $J=11,8$ , 2H), 2,10 (d,  $J=11,8$ , 2H), 1,81-1,69 (m, 2H).

Пример 13. 2-(2-Хлорфенил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение 28 (100 мг, 0,2 ммоль), 2-хлорфенилуксусную кислоту (42 мг, 0,25 ммоль), НАТУ (173 мг, 0,46 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,1 мл, 0,6 ммоль) растворяли в ДМФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали ДХМ:MeOH (9:1). Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным  $Na_2SO_4$ . Удаляли ДХМ и MeOH на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием ДХМ и MeOH (97:3) в качестве элюента с получением титульного соединения (40 мг) в виде бледно-коричневого твердого вещества.  $T_{пл}$ : 202-205 °С.  $T_{пл}$ : 127-130 °С.  $^1H$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $DMCO-d_6$ , 400 МГц): 12,75 (s, 1H), 10,94 (s, 1H), 7,98 (d,  $J=9,7$ , 1H), 7,48-7,29 (m, 8H), 7,24 (d,  $J=7,5$ , 1H), 4,41 (d,  $J=10,1$ , 1H), 4,05-3,95 (m, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,40-3,35 (m, 2H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,88-1,71 (m, 2H), 1,68-1,57 (m, 1H).

Пример 14. 2-(2-Фторфенил)-N-(6-(4-(5-(2-(пиридин-2-ил)ацетида)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение 34 (60 мг, 0,15 ммоль), гидрохлорид 2-пиридилуксусной кислоты (30 мг, 0,17 ммоль), НАТУ (121 мг, 0,32 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,08 мл, 0,5 ммоль) растворяли в ДМФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную массу разбавляли водой. Водный слой экстрагировали смесью ДХМ и MeOH (9:1). Органический слой промывали водой и водн. раствором  $NaHCO_3$ . Органический слой сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и перегоняли на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием ДХМ и MeOH (96:4) в качестве элюента с получением титульного соединения (13 мг) в виде коричневого твердого вещества.  $T_{пл}$ : 229-231 °С.  $^1H$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $DMCO-d_6$ , 400 МГц): 12,69 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 8,48 (d,  $J=$ , 1H), 7,98 (d,  $J=9,9$ , 1H), 7,75 (dt,  $J=1,8$ , 7,7, 1H), 7,40-7,25 (m, 5H), 7,19-7,11 (m, 2H), 4,31 (d,  $J=13,3$ , 2H), 3,99 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,41-3,35 (m, 1H), 3,05 (t,  $J=11,4$ , 2H), 2,10 (d,  $J=11$ , 2H), 1,80-1,69 (m, 2H).

Пример 15. 2-(Пиразин-2-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение 24 (80 мг, 0,17 ммоль), 2-(пиразин-2-ил)уксусную кислоту (27 мг, 0,2 ммоль), НАТУ (140 мг, 0,37 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,08 мл, 0,5 ммоль) растворяли в ДМФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную массу разбавляли водой. Водный слой экстрагировали смесью ДХМ и MeOH (9:1). Органический слой промывали водой и водн. раствором  $NaHCO_3$ . Органический слой сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и перегоняли на роторном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали на системе Combi-Flash с использованием ДХМ и MeOH (94:6) в качестве элюента с получением титульного соединения (10 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества.  $T_{пл}$ : 216-218 °С.  $^1H$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $DMCO-d_6$ , 400 МГц): 12,76 (s, 1H), 10,94 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,58-8,53 (m, 2H), 7,99 (d,  $J=9,6$ , 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 3H), 7,24 (d,  $J=8,3$ , 1H), 4,30 (d,  $J=12,8$ , 2H), 4,08 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,05 (t,  $J=11,9$ , 2H), 2,10 (d,  $J=13,4$ , 2H), 1,80-1,65 (m, 2H).

Пример 16. Гидрохлорид 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетида.

Соединение согласно примеру 8 (50 мг, 0,08 ммоль) растворяли в ТГФ (15 мл) и добавляли  $Et_2O$  HCl (5 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 30 мин. Через 30 мин удаляли ТГФ и диэтиловый эфир на роторном испарителе с получением остатка, который растирали с диэтиловым эфиром с получением титульного соединения (40 мг) в виде коричневого твердого вещества.  $T_{пл}$ :

240-243°C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц): 12,95 (шир.с, 1H), 11,45 (с, 1H), 8,76 (d,  $J=5$ , 1H), 8,30 (t,  $J=6,6$ , 1H), 8,24 (d,  $J=10,1$ , 1H), 7,94 (d,  $J=10$ , 1H), 7,83 (d,  $J=7,7$ , 1H), 7,76 (t,  $J=6,4$ , 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,25 (d,  $J=8$ , 1H), 4,35-4,27 (m, 4H), 3,84 (с, 2H), 3,51-3,44 (m, 1H), 3,39-3,29 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,91-1,79 (m, 2H).

Пример 17. 2-(Пиридин-2-ил)-N-(6-(4-(5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение 36 (150 мг, 0,38 ммоль), 3-(трифторметокси)фенилуксусную кислоту (100 мг, 0,45 ммоль), НАТУ (316 мг, 0,37 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,2 мл, 1,134 ммоль) растворяли в ДМФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную массу выливали в воду, образовывалось твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывали и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием MeOH и ДХМ (8:92) в качестве элюента с получением титульного соединения (30 мг) в виде бледно-коричневого твердого вещества.  $T_{\text{пл}}$ : 220-222°C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц): 12,70 (с, 1H), 10,92 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,01 (d,  $J=8,7$ , 1H), 7,80-7,70 (m, 1H), 7,50-7,20 (m, 7H), 4,30 (d,  $J=12,2$ , 2H), 3,92 (с, 2H), 3,87 (с, 2H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,05 (t,  $J=12,2$ , 2H), 2,10 (d,  $J=11,1$ , 2H), 1,80-1,65 (m, 2H).

Пример 18. 2-(Пиридин-3-ил)-N-(6-(4-(5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение 38 (75 мг, 0,19 ммоль), 3-(трифторметокси)фенилуксусную кислоту (50 мг, 0,22 ммоль), НАТУ (158 мг, 0,42 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,1 мл, 0,5 ммоль) растворяли в ДМФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную массу выливали в воду, образовывалось твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывали и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием MeOH и ДХМ (7:93) в качестве элюента с получением титульного соединения (15 мг) в виде бледно-коричневого твердого вещества.  $T_{\text{пл}}$ : 125-127°C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц): 12,70 (с, 1H), 10,97 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,99 (d,  $J=9,5$ , 1H), 7,73 (d,  $J=6,9$ , 1H), 7,50-7,42 (m, 1H), 7,40-7,30 (m, 4H), 7,26 (d,  $J=7,4$ , 1H), 4,30 (d,  $J=12,2$ , 2H), 3,87 (с, 2H), 3,76 (с, 2H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,04 (t,  $J=12$ , 2H), 2,09 (d,  $J=12$ , 2H), 1,80-1,68 (m, 2H).

Пример 19. 2-(Пиридин-3-ил)-N-(6-(4-(5-(2-(2,3,6-трифторфенил)ацетида)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение 38 (75 мг, 0,19 ммоль), 2,3,6-трифторфенилуксусную кислоту (120 мг, 0,30 ммоль), НАТУ (255 мг, 0,67 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,15 мл, 0,92 ммоль) растворяли в ДМФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную массу выливали в воду, образовывалось твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывали и сушили в глубоком вакууме. Полученное твердое вещество растирали с  $\text{Et}_2\text{O}$  с получением титульного соединения (70 мг) в виде коричневого твердого вещества.  $T_{\text{пл}}$ : 252-254°C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц): 12,84 (с, 1H), 10,96 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,98 (d,  $J=8,1$ , 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,51-7,29 (m, 3H), 7,20-7,10 (m, 1H), 4,30 (d,  $J=10,6$ , 2H), 3,96 (с, 2H), 3,76 (с, 2H), 3,41-3,35 (m, 1H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,10 (d,  $J=10$ , 2H), 1,81-1,69 (m, 2H).

Пример 20. 2-(Пиридин-2-ил)-N-(6-(4-(5-(2-(2,3,6-трифторфенил)ацетида)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение 36 (100 мг, 0,25 ммоль), 2,3,6-трифторфенилуксусную кислоту (58 мг, 0,30 ммоль), НАТУ (211 мг, 0,55 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,13 мл, 0,76 ммоль) растворяли в ДМФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную массу выливали в воду, образовывалось твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывали и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием MeOH и ДХМ (4:96) в качестве элюента с получением титульного соединения (40 мг) в виде коричневого твердого вещества.  $T_{\text{пл}}$ : 214-218°C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц): 12,84 (с, 1H), 10,92 (с, 1H), 8,49 (d,  $J=3,7$ , 1H), 8,01 (d,  $J=9,8$ , 1H), 7,74 (dt,  $J=1,6$ , 7,7, 1H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 4,31 (d,  $J=13,3$ , 2H), 3,97 (с, 2H), 3,91 (с, 2H), 3,40-3,30 (m, 1H), 3,05 (t,  $J=11,8$ , 2H), 2,10 (d,  $J=11,2$ , 2H), 1,80-1,70 (m, 2H).

Пример 21. 2-(2,3-Дифторфенил)-N-(5-(1-(6-(2-(пиридин-2-ил)ацетида)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение 36 (100 мг, 0,25 ммоль), 2,3-дифторфенилуксусную кислоту (52 мг, 0,30 ммоль), НАТУ (211 мг, 0,55 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,13 мл, 0,76 ммоль) растворяли в ДМФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную массу выливали в воду, образовывалось твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывали и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием MeOH и ДХМ (4:96) в качестве элюента с получением титульного соединения (18 мг) в виде коричневого твердого вещества.  $T_{\text{пл}}$ : 203-206°C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц): 12,76 (с, 1H), 10,92 (с, 1H), 8,49 (d,  $J=3,7$ , 1H), 8,01 (d,  $J=10,1$ , 1H), 7,75 (t,  $J=6,4$ , 1H), 7,40-7,33 (m, 3H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 2H), 4,30 (d,  $J=13,2$ , 2H), 3,95 (с, 2H), 3,91 (с, 2H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,05 (t,  $J=12,4$ , 2H), 2,10 (d,  $J=11,4$ , 2H), 1,80-1,70 (m, 2H).

Пример 22. 2-(3,4-Дифторфенил)-N-(5-(1-(6-(2-(пиридин-2-ил)ацетида)пиридазин-3-ил)пипери-

дин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение 36 (100 мг, 0,25 ммоль), 3,4-дифторфенилуксусную кислоту (52 мг, 0,30 ммоль), НАТУ (211 мг, 0,55 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,13 мл, 0,76 ммоль) растворяли в ДМФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную массу выливали в воду, образовывалось твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывали и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием MeOH и ДХМ (4:96) в качестве элюента с получением титульного соединения (37 мг) в виде бледно-коричневого твердого вещества.  $T_{пл}$ : 211-214°C.  $^1H$  ЯМР ( $\delta$  ppm, ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 12,67 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 8,49 (d, J=4, 1H), 8,01 (d, J=9,8, 1H), 7,74 (dt, J=1,7, 7,7, 1H), 7,41-7,33 (m, 4H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 4,30 (d, J=13,1, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,05 (t, J=11,4, 2H), 2,09 (d, J=11,2, 2H), 1,80-1,58 (m, 2H).

Пример 23. 2-(2-Фторфенил)-N-(5-(1-(6-(2-(пиридин-2-ил)ацетамидо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение 36 (100 мг, 0,25 ммоль), 2-фторфенилуксусную кислоту (47 мг, 0,30 ммоль), НАТУ (211 мг, 0,55 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,13 мл, 0,76 ммоль) растворяли в ДМФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную массу выливали в воду, образовывалось твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывали и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием MeOH и ДХМ (4:96) в качестве элюента с получением титульного соединения (40 мг) в виде бледно-коричневого твердого вещества.  $T_{пл}$ : 220-223°C.  $^1H$  ЯМР ( $\delta$  ppm, ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 12,71 (шир.s, 1H), 10,92 (s, 1H), 8,49 (d, J=4,1, 1H), 8,01 (d, J=9,5, 1H), 7,74 (t, J=7,8, 1H), 7,41-7,30 (m, 4H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 2H), 4,30 (d, J=13, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,41-3,35 (m, 1H), 3,05 (t, J=11,6, 2H), 2,10 (d, J=11,1, 2H), 1,81-1,67 (m, 2H).

Пример 24. 2-(3-Фторфенил)-N-(5-(1-(6-(2-(пиридин-2-ил)ацетамидо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение 36 (100 мг, 0,25 ммоль), 3-фторфенилуксусную кислоту (47 мг, 0,30 ммоль), НАТУ (211 мг, 0,55 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,13 мл, 0,76 ммоль) растворяли в ДМФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную массу выливали в воду, образовывалось твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывали и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием MeOH и ДХМ (7:93) в качестве элюента с получением титульного соединения (40 мг) в виде коричневого твердого вещества.  $T_{пл}$ : 210-213°C.  $^1H$  ЯМР ( $\delta$  ppm, ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 12,69 (шир.s, 1H), 10,92 (s, 1H), 8,49 (d, J=4, 1H), 8,01 (d, J=9,8, 1H), 7,74 (dt, J=1,7, 7,4, 1H), 7,40-7,33 (m, 3H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,18-7,05 (m, 3H), 4,30 (d, J=13,1, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,05 (t, J=11,8, 2H), 2,09 (d, J=11,4, 2H), 1,80-1,67 (m, 2H).

Пример 25. 2-(4-Фторфенил)-N-(5-(1-(6-(2-(пиридин-2-ил)ацетамидо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение 36 (100 мг, 0,25 ммоль), 4-фторфенилуксусную кислоту (47 мг, 0,30 ммоль), НАТУ (211 мг, 0,55 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,13 мл, 0,76 ммоль) растворяли в ДМФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную массу выливали в воду, образовывалось твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывали и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием MeOH и ДХМ (4:96) в качестве элюента с получением титульного соединения (25 мг) в виде коричневого твердого вещества.  $T_{пл}$ : 194-197°C.  $^1H$  ЯМР ( $\delta$  ppm, ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 12,67 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 8,49 (d, J=4,6, 1H), 8,01 (d, J=9,8, 1H), 7,74 (dt, J=1,7, 7,7, 1H), 7,40-7,31 (m, 4H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 2H), 4,30 (d, J=13,1, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,05 (t, J=11,8, 2H), 2,09 (d, J=11,6, 2H), 1,80-1,65 (m, 2H).

Пример 26. 2-(2-Метоксифенил)-N-(5-(1-(6-(2-(пиридин-2-ил)ацетамидо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение 36 (100 мг, 0,25 ммоль), 2-метоксифенилуксусную кислоту (50 мг, 0,30 ммоль), НАТУ (211 мг, 0,55 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,13 мл, 0,76 ммоль) растворяли в ДМФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную массу выливали в воду, образовывалось твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывали и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием MeOH и ДХМ (4:96) в качестве элюента с получением титульного соединения (37 мг) в виде желтого твердого вещества.  $T_{пл}$ : 160-163°C.  $^1H$  ЯМР ( $\delta$  ppm, ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 12,55 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 8,49 (d, J=4,1, 1H), 8,01 (d, J=9,8, 1H), 7,75 (dt, J=1,8, 7,7, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,21-7,18 (m, 1H), 6,96 (d, J=8,2, 1H), 6,91-6,86 (m, 1H), 4,31 (d, J=13,2, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,05 (t, J=11,6, 2H), 2,10 (d, J=11,2, 2H), 1,80-1,69 (m, 2H).

Пример 27. 2-(2-Хлорфенил)-N-(5-(1-(6-(2-(пиридин-2-ил)ацетамидо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение 36 (100 мг, 0,25 ммоль), 2-хлорфенилуксусную кислоту (52 мг, 0,30 ммоль), НАТУ (211 мг, 0,55 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,13 мл, 0,76 ммоль) растворяли в ДМФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную массу выливали в воду, образовывалось твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывали и очищали путем колоночной хрома-



тографии на силикагеле 60-120 меш с использованием MeOH и ДХМ (4:96) в качестве элюента с получением титульного соединения (35 мг) в виде коричневого твердого вещества.  $T_{пл}$ : 194-196°C.  $^1H$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $DMCO-d_6$ , 400 МГц): 12,73 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 8,49 (d,  $J=3,9$ , 1H), 8,01 (d,  $J=8,6$ , 1H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,47-7,35 (m, 4H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 1H), 4,30 (d,  $J=13,1$ , 2H), 3,98 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,05 (t,  $J=11,8$ , 2H), 2,10 (d,  $J=11,5$ , 2H), 1,80-1,66 (m, 2H).

Пример 28. 2-(5-Хлор-2-(трифторметил)фенил)-N-(5-(1-(6-(2-(пиридин-2-ил)ацетидамо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение 36 (100 мг, 0,25 ммоль), 5-хлор-2-трифторметилфенилуксусную кислоту (72 мг, 0,30 ммоль), NATU (211 мг, 0,55 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,13 мл, 0,76 ммоль) растворяли в ДМФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную массу выливали в воду, образовывалось твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывали и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием MeOH и ДХМ (4:96) в качестве элюента с получением титульного соединения (17 мг) в виде желтого твердого вещества.  $T_{пл}$ : 232-234°C.  $^1H$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $DMCO-d_6$ , 400 МГц): 12,74 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 8,49 (d,  $J=4,5$ , 1H), 8,01 (d,  $J=9,6$ , 1H), 7,77-7,72 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,60 (d,  $J=8,8$ , 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,27-7,23 (m, 1H), 4,30 (d,  $J=13$ , 2H), 4,09 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,41-3,30 (m, 1H), 3,05 (t,  $J=12$ , 2H), 2,10 (d,  $J=11,2$ , 2H), 1,80-1,67 (m, 2H).

Пример 29. 2-(4-Хлорфенил)-N-(5-(1-(6-(2-(пиридин-2-ил)ацетидамо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение 36 (100 мг, 0,25 ммоль), 4-хлорфенилуксусную кислоту (52 мг, 0,30 ммоль), NATU (211 мг, 0,55 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,13 мл, 0,76 ммоль) растворяли в ДМФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную массу выливали в воду, образовывалось твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывали и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием MeOH и ДХМ (4:96) в качестве элюента с получением титульного соединения (40 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества.  $T_{пл}$ : 220-222°C.  $^1H$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $DMCO-D_6$ , 400 МГц): 12,68 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 8,49 (d,  $J=3,5$ , 1H), 8,01 (d,  $J=9,7$ , 1H), 7,75 (dt,  $J=1,5$ , 7,7, 1H), 7,41-7,32 (m, 6H), 7,28-7,23 (m, 1H), 4,30 (d,  $J=13,3$ , 2H), 3,91 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,41-3,35 (m, 1H), 3,05 (t,  $J=11,8$ , 2H), 2,09 (d,  $J=12,7$ , 2H), 1,80-1,65 (m, 2H).

Пример 30. 2-(Хинолин-6-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетидамо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение 24 (100 мг, 0,25 ммоль), хинолин-6-уксусную кислоту (47 мг, 0,25 ммоль), NATU (173 мг, 0,46 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,11 мл, 0,62 ммоль) растворяли в ДМФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную массу выливали в воду, образовывалось твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывали и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием MeOH и ДХМ (4:96) в качестве элюента с получением титульного соединения (35 мг) в виде беловатого твердого вещества.  $T_{пл}$ : 219-221°C.  $^1H$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $DMCO-d_6$ , 400 МГц): 12,77 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 8,87-8,85 (m, 1H), 8,33 (d,  $J=8,6$ , 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,70 (dd,  $J=1,7$ , 8,7, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,37-7,32 (m, 3H), 7,23 (d,  $J=8$ , 1H), 4,29 (d,  $J=13$ , 2H), 4,02 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,40-3,32 (m, 1H), 3,04 (t,  $J=11,7$ , 2H), 2,09 (d,  $J=12,2$ , 2H), 1,80-1,67 (m, 2H).

Пример 31. 2-о-Толуил-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетидамо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение 24 (100 мг, 0,25 ммоль), о-толуилуксусную кислоту (37 мг, 0,25 ммоль), NATU (173 мг, 0,46 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,11 мл, 0,62 ммоль) растворяли в ДМФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную массу выливали в воду, образовывалось твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывали и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием MeOH и ДХМ (5:95) в качестве элюента с получением титульного соединения (40 мг) в виде беловатого твердого вещества.  $T_{пл}$ : 198-200°C.  $^1H$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $DMCO-d_6$ , 400 МГц): 12,69 (шир.s, 1H), 10,94 (s, 1H), 7,98 (d,  $J=9,8$ , 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 3H), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,17-7,09 (m, 3H), 4,29 (d,  $J=13,1$ , 2H), 3,79 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,40-3,32 (m, 1H), 3,04 (t,  $J=11,7$ , 2H), 2,24 (s, 3H), 2,08 (d,  $J=10,9$ , 2H), 1,80-1,67 (m, 2H).

Пример 32. N-(6-(4-(5-(2-(1H-Индол-3-ил)ацетидамо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамид.

Промежуточное соединение 24 (100 мг, 0,25 ммоль), индол-3-уксусную кислоту (43 мг, 0,25 ммоль), NATU (173 мг, 0,46 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,11 мл, 0,62 ммоль) растворяли в ДМФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную массу выливали в воду, образовывалось твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывали и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием MeOH и ДХМ (5:95) в качестве элюента с получением титульного соединения (35 мг) в виде коричневого твердого вещества.  $T_{пл}$ : 220-223°C.  $^1H$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $DMCO-d_6$ , 400 МГц): 12,60 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 7,98 (d,  $J=9,9$ , 1H), 7,55 (d,  $J=7,8$ , 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 4H), 7,28-7,21 (m, 2H), 7,08-7,03 (m, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 4,29 (d,  $J=13$ , 2H), 3,87 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,40-3,30 (m, 1H), 3,04 (t,  $J=11,8$ , 2H), 1,80-1,66 (m, 2H).



Пример 33. 2-(2-Фторфенил)-N-(6-(4-(5-(2-(пиразин-2-ил)ацетида)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение 34 (300 мг, 0,75 ммоль), 2-(пиразин-2-ил)уксусную кислоту (120 мг, 0,87 ммоль), НАТУ (600 мг, 1,59 ммоль), N-этилдизопропиламин (0,3 мл, 2,17 ммоль) растворяли в ДМФ (4 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную массу выливали в воду, образовывалось твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывали и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием MeOH и ДХМ (5:95) в качестве элюента с получением титульного соединения (13 мг) в виде бледно-коричневого твердого вещества.  $T_{пл}$ : 232-234°C.  $^1H$  ЯМР ( $\delta$  ppm, ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 12,74 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,57-8,52 (m, 2H), 7,98 (d, J=9,8, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,35-7,25 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 2H), 4,30 (d, J=13,3, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,40-3,31 (m, 1H), 3,05 (t, J=12, 2H), 2,10 (d, J=10,7, 2H), 1,80-1,66 (m, 2H).

Пример 34. 2-(3-(Азетидин-1-ил)фенил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение 24 (100 мг, 0,25 ммоль), 2-(3-(азетидин-1-ил)фенил)уксусную кислоту (45 мг, 0,25 ммоль), НАТУ (170 мг, 0,44 ммоль), N-этилдизопропиламин (0,11 мл, 0,62 ммоль) растворяли в ДМФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную массу выливали в воду, образовывалось твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывали и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием MeOH и ДХМ (4:96) в качестве элюента с получением титульного соединения (40 мг) в виде беловатого твердого вещества.  $T_{пл}$ : 140-142°C.  $^1H$  ЯМР ( $\delta$  ppm, ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 12,60 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 7,99 (d, J=9,8, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,40-7,32 (m, 3H), 7,24 (d, J=7,6, 1H), 7,07 (t, J=7,8, 1H), 6,59 (d, J=7,3, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,28 (d, J=7,8, 1H), 4,29 (d, J=12,9, 2H), 3,81-3,73 (m, 6H), 3,66 (s, 2H), 3,40-3,31 (m, 1H), 3,04 (t, J=11,8, 2H), 2,81-2,72 (m, 2H), 2,08 (d, J=11, 2H), 1,80-1,66 (m, 2H).

Пример 35. 2-(3-Хлорфенил)-N-(5-(1-(6-(2-(пиридин-2-ил)ацетида)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение 36 (100 мг, 0,25 ммоль), 3-хлорфенилуксусную кислоту (52 мг, 0,30 ммоль), НАТУ (211 мг, 0,55 ммоль), N-этилдизопропиламин (0,13 мл, 0,76 ммоль) растворяли в ДМФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную массу выливали в воду, образовывалось твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывали и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием MeOH и ДХМ (4:96) в качестве элюента с получением титульного соединения (35 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества.  $T_{пл}$ : 198-200°C.  $^1H$  ЯМР ( $\delta$  ppm, ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 12,68 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 8,49 (d, J=4,2, 1H), 8,01 (d, J=9,8, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,40-7,30 (m, 5H), 7,28-7,22 (m, 2H), 4,30 (d, J=13,2, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,40-3,29 (m, 1H), 3,05 (t, J=11,8, 2H), 2,10 (d, J=11,7, 2H), 1,80-1,77 (m, 2H).

Пример 36. 3-Гидрокси-2-фенил-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропанамид.

Промежуточное соединение 24 (100 мг, 0,21 ммоль), троповую кислоту (42 мг, 0,25 ммоль), НАТУ (173 мг, 0,44 ммоль), N-этилдизопропиламин (0,11 мл, 0,62 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную массу выливали в воду, образовывалось твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывали и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием MeOH и ДХМ (5:95) в качестве элюента с получением титульного соединения (12 мг) в виде беловатого твердого вещества.  $T_{пл}$ : 212-214°C.  $^1H$  ЯМР ( $\delta$  ppm, ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 12,66 (s, 1H), 10,94 (s, 1H), 7,99 (d, J=9,9, 1H), 7,48-7,42 (m, 4H), 7,39-7,22 (m, 9H), 5,06-5,02 (m, 1H), 4,30 (d, J=13,8, 2H), 4,10-4,00 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,62-3,57 (m, 1H), 3,40-3,30 (m, 2H), 3,05 (t, J=12,4, 2H), 2,09 (d, J=10,8, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H).

Пример 37. (R)-2-Гидрокси-2-фенил-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение 24 (100 мг, 0,21 ммоль), (R)-(-)-миндальную кислоту (35 мг, 0,25 ммоль), НАТУ (173 мг, 0,46 ммоль), N-этилдизопропиламин (0,11 мл, 0,62 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную массу выливали в воду, образовывалось твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывали и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием MeOH и ДХМ (5:95) в качестве элюента с получением титульного соединения (15 мг) в виде бледно-коричневого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР ( $\delta$  ppm, ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 12,41 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 7,98 (d, J=9,7, 1H), 7,50-7,30 (m, 10H), 6,32 (шир.s, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,29 (d, J=13, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,04 (t, J=11,7, 2H), 2,09 (d, J=11, 2H), 1,80-1,65 (m, 2H).

Пример 38. 2-(3-(3-Фторазетидин-1-ил)фенил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение 24 (100 мг, 0,21 ммоль), 2-(3-(3-фторазетидин-1-ил)фенил)уксусную кислоту (53 мг, 0,25 ммоль), НАТУ (173 мг, 0,46 ммоль), N-этилдизопропиламин (0,11 мл, 0,62 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную массу

выливали в воду, образовывалось твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывали и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле 60-120 меш с использованием MeOH и ДХМ (4:96) в качестве элюента с получением титульного соединения (40 мг) в виде беловатого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц): 12,62 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 7,99 (d,  $J=9,7$ , 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,39-7,22 (m, 4H), 7,11 (t,  $J=5,8$ , 1H), 6,65 (d,  $J=7,5$ , 1H), 6,43 (s, 1H), 6,36 (d,  $J=8$ , 1H), 4,29 (d,  $J=13,2$ , 2H), 4,18-4,06 (m, 2H), 3,90-3,76 (m, 5H), 3,68 (s, 2H), 3,40-3,30 (m, 1H), 3,04 (t,  $J=11,8$ , 2H), 2,07 (d,  $J=12,2$ , 2H), 1,80-1,66 (m, 2H).

Пример 39. 2-(Пиридин-2-ил)-N-(5-((1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.

Промежуточное соединение 41 (34 мг, 0,07 ммоль), гидрохлорид 2-пиридилуксусной кислоты (15 мг, 0,086 ммоль), НАТУ (58 мг, 0,15 ммоль), N-этилдиизопропиламин (0,04 мл, 0,15 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную массу выливали в воду, образовывалось твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывали и очищали на системе Combi-Flash с использованием MeOH и ДХМ (4:96) в качестве элюента с получением титульного соединения (2 мг) в виде беловатого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц): 12,67 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 8,48 (d,  $J=4$ , 1H), 7,95 (d,  $J=9,8$ , 1H), 7,76 (dt,  $J=2, 7,7$ , 1H), 7,48-7,22 (m, 7H), 4,23 (d,  $J=12,9$ , 2H), 3,99 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,93 (d,  $J=7$ , 2H), 2,82 (t,  $J=12$ , 2H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,72 (d,  $J=12$ , 2H), 1,30-1,18 (m, 2H).

### Биологические исследования

Фармакологические свойства соединений, описанных в настоящей заявке, можно подтверждать при помощи различных фармакологических исследований, таких как описано ниже.

Исследование 1. Определение ферментной активности глутаминазы.

Можно проводить оценку способности соединений ингибировать ферментную активность рекомбинантной глутаминазы 1 (GAC) в биохимическом исследовании при помощи 2-стадийного способа: 1) конверсия L-глутамина в глутамат под действием GAC и 2) превращение глутамата в альфа-кетоглутарат, катализируемое глутамат-дегидрогеназой (GDH). Восстановление  $\text{NAD}^+$  до НАДН, проявляющееся в изменении поглощения, определяли при помощи спектрофотометрического способа. Готовили раствор субстрата (50 mM Tris-HCl, pH 8,0, 0,2 mM ЭДТА, 150 mM  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ , 0,1 мг/мл БСА, 1 mM DTT, 20 mM L-глутамин, 2 mM  $\text{NAD}^+$  и 10 ppm противопенного агента) и 50 мкл раствора субстрата добавляли в 96-луночный прозрачный планшет с половинным объемом лунок. Добавляли соединение в виде раствора в ДМСО. Ферментную реакцию инициировали путем добавления 50 мкл раствора фермента (50 mM Tris-HCl, pH 8,0, 0,2 mM ЭДТА, 150 mM  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ , 0,1 мг/мл БСА, 1 mM DTT, 10 ppm противопенного агента, 4 единицы/мл GDH, 4 mM аденозиндифосфат и 4 nM GAC) и исследовали на анализаторе планшетов Molecular Devices M5 при 20°C. Анализатор планшета настраивали для считывания поглощения ( $\lambda=340$  нм) в кинетическом режиме в течение 15 мин. Данные представляли как миллиединицы поглощения в 1 мин и проводили сравнение коэффициентов наклона с контрольным соединением и контролем, содержащим только ДМСО, которые анализировали в том же планшете. Соединения, имеющие коэффициент наклона меньше контроля с ДМСО, можно рассматривать как ингибиторы. Дисперсию в планшете определяли при помощи контрольного соединения. Активность исследуемого соединения выражали как ингибирование в %. Данные анализировали с использованием Graphpad Prism (программное обеспечение Graphpad; San Diego, CA) при помощи инструмента определения  $\text{IC}_{50}$ .

Исследование 2. Определение ферментной активности путем оценки уровня аммиака.

Исследование фермента L-глутаминазы можно проводить при помощи колориметрического способа спектрофотометрического анализа путем количественной оценки образования аммиака с использованием реактива Несслера. Использовали способ, приведенный в British Microbiology Research Journal, 4(1), 97-115, 2014, с модификациями.

Для стандартного исследования 0,1 мл соответствующим образом разбавленного фермента (который инкубировали совместно с исследуемым соединением или без него) добавляли к 0,4 мл 0,025 M раствора L-глутаминазы в 0,1 M борнокислом-боратном буфере (pH 8,0). После инкубации в течение 30 мин при 37°C реакцию останавливали путем добавления 0,5 мл 1N  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Осажденный белок удаляли путем центрифугирования и 0,2 мл надосадочной жидкости добавляли к 3,8 мл дистиллированной воды. Затем добавляли 0,5 мл реактива Несслера и измеряли поглощение при 400 нм в течение 1-3 мин. Во все исследования включали образец фермента и пустой образец субстрата, строили стандартную кривую с использованием хлорида аммония. Активность фермента выражали как единица (U)/мл. Одну единицу L-глутаминазы определяли как количество фермента, которое обеспечивает выделение 1 мкмоль аммиака в 1 мин в стандартных условиях. Специфическую активность (сп.активность) определяли как единицы L-глутаминазы на 1 мг белка. Соответственно определяли изменение специфической активности глутаминазы в присутствии и отсутствие исследуемого соединения.

Исследование 3. Определение ферментной активности глутаминазы с использованием фермента глутаминазы из мозга/почки мыши.

Стадия 1. Получение гомогенатов тканей.

Самцам мышей Balb/c вводили 0,28 М хлорид аммония в питьевой воде в течение 7 дней. Умерщвляли животных и собирали образцы мозга/почки в сухом льду. Указанные органы суспендировали в буфере для гомогенизации, содержащем 20 мМ фосфатный буфер, pH 7,4, 0,5 мМ ЭДТА, 5 мМ 2-меркаптоэтанол, 25% глицерин и 0,02% БСА. Гомогенизировали ткань и хранили надосадочные жидкости при -80°C до проведения ферментного исследования.

Стадия 2. Ферментное исследование.

Задача: проводили оценку способности соединений ингибировать ферментную активность L-глутаминазы, присутствующей в гомогенате мозга/почки мыши.

Протокол: исследование проводили при помощи колориметрического способа с использованием реактива Несслера путем количественной оценки уровня аммиака, образующегося в качестве побочного продукта конверсии L-глутамина в глутамат под действием фермента. В традиционном исследовании 16 мкл гомогената ткани добавляли к 33 мкл фосфатного буфера Tris-HCl (pH 8) и 1 мкл ДМСО/исследуемого соединения в желаемой конечной концентрации и осторожно перемешивали на вортексе. Для инициирования реакции добавляли 50 мкл 20 мМ Tris буфера с L-глутамином и инкубировали в течение 15 мин при 37°C. Проводили обнаружение образывавшегося аммиака путем добавления 20 мкл реакционной смеси в холодную воду в 96-луночный планшет и последующего добавления 20 мкл реактива Несслера. Проводили измерение окраски при 450 нм.

Анализ данных: активность исследуемого соединения выражали как ингибирование в %, данные анализировали с использованием Graphpad Prism (программное обеспечение Graphpad; San Diego, CA) при помощи инструмента определения IC<sub>50</sub>.

## Результаты исследования 3.

Пример	Активность глутаминазы (мозг)		
	ингибирование, %		IC50
	1 мкМ	0,1 мкМ	
Пример 1	<b>B</b>	<b>D</b>	<b>E</b>
Пример 2	<b>C</b>	<b>D</b>	-
Пример 2A	<b>D</b>	<b>D</b>	-
Пример 2B	<b>D</b>	<b>D</b>	-
Пример 3	<b>B</b>	<b>C</b>	-
Пример 3A	<b>D</b>	<b>D</b>	-
Пример 3B	<b>D</b>	<b>D</b>	-
Пример 4	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>
Пример 5	<b>C</b>	<b>D</b>	-
Пример 6	<b>D</b>	<b>D</b>	-
Пример 7	<b>D</b>	<b>D</b>	-
Пример 8	<b>A</b>	<b>A</b>	<b>A</b>
Пример 9	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>B</b>
Пример 10	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>B</b>
Пример 11	<b>B</b>	<b>D</b>	-
Пример 12	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>B</b>
Пример 13	<b>B</b>	<b>D</b>	-
Пример 14	<b>A</b>	<b>A</b>	<b>A</b>
Пример 15	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>A</b>
Пример 16	<b>A</b>	<b>A</b>	<b>A</b>
Пример 17	<b>A</b>	<b>A</b>	<b>A</b>
Пример 18	<b>A</b>	<b>A</b>	<b>A</b>
Пример 19	<b>A</b>	<b>B</b>	-
Пример 20	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>B</b>
Пример 21	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>B</b>
Пример 22	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>B</b>
Пример 23	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>B</b>
Пример 24	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>B</b>
Пример 25	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>B</b>
Пример 26	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>B</b>
Пример 27	<b>A</b>	<b>B</b>	-
Пример 28	<b>B</b>	<b>B</b>	<b>B</b>
Пример 29	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>B</b>
Пример 30	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>B</b>
Пример 31	<b>B</b>	<b>C</b>	-
Пример 32	<b>B</b>	<b>C</b>	-
Пример 33	<b>B</b>	<b>C</b>	-
Пример 34	<b>B</b>	<b>C</b>	-
Пример 35	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>A</b>
Пример 36	<b>B</b>	<b>C</b>	

Показатели ингибирования в процентах (%): A соответствует >75 и до 100%; B соответствует >50 и <75%; C соответствует >25 и <50% и D соответствует <25%.

Показатели IC50: A соответствует <50 нМ; B соответствует >50 и <200 нМ; C соответствует >200 и <500 нМ; D соответствует >500 и <1000 нМ и E соответствует > 1000 и <2000 нМ.

Исследование 4. Исследование пролиферации клеток в раковых клеточных линиях in vitro.

Исследования подавления роста проводили с использованием среды, дополненной 10% ЭБС. Клетки высевали в концентрации 5000-20000 клеток/лунку в 96-луночный планшет. Через 24 ч добавляли исследуемые соединения в концентрации в диапазоне от 0,01 до 10000 нМ. Оценку роста проводили в исследовании восстановления красителя бромида 3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолия (MTT) в момент времени 0 ч (перед добавлением исследуемого соединения) и через 72 ч после добавления исследуемого соединения. Поглощение анализировали на Fluostar Optima (BMG Labtech, Germany) при длине волны 450 нм. Данные анализировали при помощи GraphPad Prism и соответствующим образом вычисляли ингибирование в процентах, вызванное исследуемым соединением, по сравнению с контролем. Результаты показаны ниже.

Пример	GI50				
	MDA-MB-231	A549	HCT116	Daudi	Raji
Пример 3	E	-	-	-	-
Пример 4	C	-	-	-	-
Пример 8	-	B	C	A	A
Пример 9	B	-	-	-	-
Пример 10	B	-	-	-	-
Пример 11	C	-	-	-	-
Пример 12	A	-	-	-	-
Пример 14	A	-	-	-	-
Пример 15	A	-	-	-	-
Пример 17	A	-	-	-	-
Пример 18	A	-	-	-	-

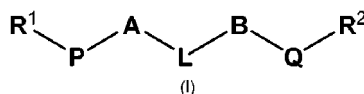
Показатели для GI50: A соответствует <100 нМ; B соответствует >100 и <250 нМ; C соответствует >250 и <500 нМ; D соответствует >500 и <1000 нМ и E соответствует > 1000 и <3000 нМ.

Несмотря на то что настоящее изобретение описано при помощи конкретных вариантов реализации, следует понимать, что указанные варианты реализации исключительно иллюстрируют принципы и способы применения настоящего изобретения. Таким образом, следует понимать, что можно проводить разнообразные модификации иллюстративных вариантов реализации и можно предложить другие варианты, не выходящие за рамки сущности и объема настоящего изобретения, описанного выше. Предполагается, что прилагаемая формула изобретения определяет объем изобретения и охватывает способы и структуры, включенные в объем указанной формулы изобретения, и их эквиваленты.

Содержание всех публикаций и патентов и/или заявок на патент, приведенных в указанной заявке, включено в настоящую заявку посредством ссылок в той же степени, как если бы конкретным образом было указано, что каждая публикация или заявка на патент отдельно включена в настоящую заявку посредством ссылки.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

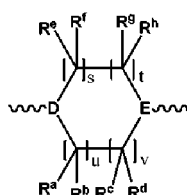
##### 1. Соединение формулы (I)



или его таутомер, N-оксид, стереоизомер, фармацевтически приемлемый сложный эфир или фармацевтически приемлемая соль, где

L представляет собой -L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>-; где:

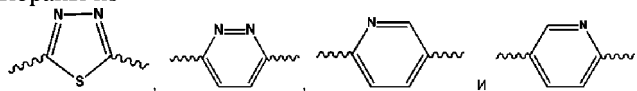
- (i) L<sub>1</sub> и L<sub>3</sub> отсутствуют;
  - (ii) L<sub>1</sub> представляет собой -CH<sub>2</sub>- и L<sub>3</sub> отсутствует или
  - (iii) L<sub>1</sub> отсутствует и L<sub>3</sub> представляет собой -CH<sub>2</sub>-; и
- L<sub>2</sub> выбран из



где (i) D представляет собой CH и E представляет собой N или (ii) D представляет собой N и E представляет собой CH;

R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> в каждом случае представляют собой водород и сумма s, t, u и v равна 4;

A и B независимо выбраны из



P и Q независимо выбраны из -NR<sup>x</sup>-C(=O)-(CR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)<sub>r</sub>-, -(CR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)<sub>r</sub>-C(=O)-NR<sup>x</sup>-, -NH-C(=O)-C(R<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)- и -(CR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)-C(=O)-NH-;

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо выбраны из замещенного или незамещенного фенила и 6-10-членного гетероарила;

в каждом случае R<sup>x</sup> и R<sup>y</sup> независимо выбраны из водорода, гидроксила и гидроксиметила и

в каждом случае r независимо равен 0, 1 или 2;

причем термин "замещенный" относится к замещению одной или более комбинациями из следующих заместителей, которые могут быть одинаковыми или различными и независимо выбраны из гидрокси, галогена, циано, C<sub>1</sub>-алкила, необязательно замещенного гидроксилом или галогеном, и C<sub>1</sub>-алкокси,

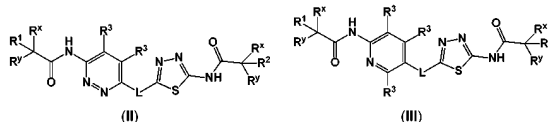
необязательно замещенного галогеном; и

"гетероарил" обозначает 6-10-членное ароматическое кольцо, имеющее один или два атома азота.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что А и В независимо выбраны из  и .

3. Соединение по любому из пп.1 и 2, отличающееся тем, что каждый из Р и Q независимо представляет собой -NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)- или -(CH<sub>2</sub>)-C(=O)-NH-.

4. Соединение формулы (II) или (III)



или его таутомер, N-оксид, стереоизомер, фармацевтически приемлемый сложный эфир или фармацевтически приемлемая соль, где

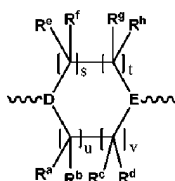
L представляет собой -L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>-; где:

(i) L<sub>1</sub> и L<sub>3</sub> отсутствуют;

(ii) L<sub>1</sub> представляет собой -CH<sub>2</sub>- и L<sub>3</sub> отсутствует или

(iii) L<sub>1</sub> отсутствует и L<sub>3</sub> представляет собой -CH<sub>2</sub>-; и

L<sub>2</sub> выбран из



где (i) D представляет собой CH и E представляет собой N или (ii) D представляет собой N и E представляет собой CH;

R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> в каждом случае представляют собой водород и

сумма s, t, u и v равна 4;

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо выбраны из замещенного или незамещенного фенила и 6-10-членного гетероарила;



в каждом случае R<sup>x</sup> и R<sup>y</sup> независимо выбраны из водорода, гидроксила и гидроксиметила; и

R<sup>3</sup> представляет собой водород; и

причем термин "замещенный" относится к замещению одной или более комбинациями из следующих заместителей, которые могут быть одинаковыми или различными и независимо выбраны из гидрокси, галогена, циано, C<sub>1-6</sub>алкила, необязательно замещенного гидроксидом или галогеном, C<sub>1-8</sub>алкокси, необязательно замещенного галогеном; и

"гетероарил" обозначает 6-10-членное ароматическое кольцо, имеющее один или два атома азота.

5. Соединение по любому из пп.1-4, отличающееся тем, что

L<sub>2</sub> выбран из  и .

R<sup>3</sup>, если присутствует, представляет собой водород и

R<sup>x</sup> и R<sup>y</sup> представляют собой водород.

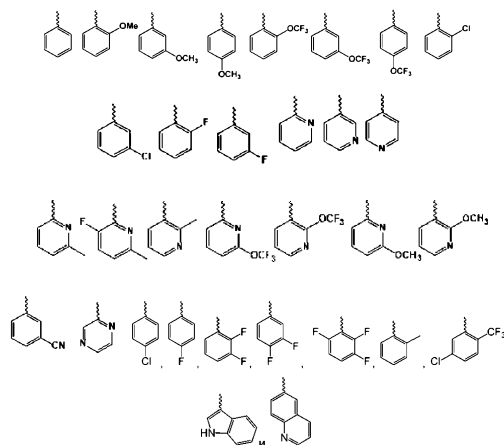
6. Соединение по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что:

(i) R<sup>1</sup> представляет собой замещенный или незамещенный фенил и R<sup>2</sup> представляет собой 6-10-членный гетероарил;

(ii) R<sup>1</sup> представляет собой 6-10-членный гетероарил и R<sup>2</sup> представляет собой замещенный или незамещенный фенил или

(iii) R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>, оба, представляют собой замещенный или незамещенный фенил.

7. Соединение по любому из пп.1-6, отличающееся тем, что каждый R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо выбран из



8. Соединение, выбранное из
- 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетида;
  - 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетида;
  - (R)-2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетида;
  - (S)-2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетида;
  - 2-(пиридин-3-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетида;
  - (R)-2-(пиридин-3-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетида;
  - (S)-2-(пиридин-3-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетида;
  - 2-(пиридин-3-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетида;
  - 2-(3-цианофенил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетида;
  - 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(4-(5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)ацетида;
  - 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(3-(5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)ацетида;
  - 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетида;
  - 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетида;
  - 2-(пиридин-3-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетида;
  - 2-(3-(метилсульфонамидо)фенил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетида;
  - 2-(2-хлорфенил)-N-(6-(4-(5-(2-(пиридин-2-ил)ацетида)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)ацетида;
  - 2-(2-хлорфенил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетида;
  - 2-(2-фторфенил)-N-(6-(4-(5-(2-(пиридин-2-ил)ацетида)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)ацетида;
  - 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетида;
  - дигидрохлорида 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетида;
  - 2-(пиридин-2-ил)-N-(6-(4-(5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)ацетида;
  - 2-(пиридин-3-ил)-N-(6-(4-(5-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетида)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)ацетида;
  - 2-(пиридин-3-ил)-N-(6-(4-(5-(2-(2,3,6-трифторфенил)ацетида)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)ацетида;

- 2-(пиридин-2-ил)-N-(6-(4-(5-(2-(2,3,6-трифторфенил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)ацетамида;
- 2-(2,3-дифторфенил)-N-(5-(1-(6-(2-(пиридин-2-ил)ацетамидо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;
- 2-(3,4-дифторфенил)-N-(5-(1-(6-(2-(пиридин-2-ил)ацетамидо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;
- 2-(2-фторфенил)-N-(5-(1-(6-(2-(пиридин-2-ил)ацетамидо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;
- 2-(3-фторфенил)-N-(5-(1-(6-(2-(пиридин-2-ил)ацетамидо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;
- 2-(4-фторфенил)-N-(5-(1-(6-(2-(пиридин-2-ил)ацетамидо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;
- 2-(3-хлорфенил)-N-(5-(1-(6-(2-(пиридин-2-ил)ацетамидо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;
- 3-гидрокси-2-фенил-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропанамид;
- (R)-2-гидрокси-2-фенил-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;
- 2-(3-(3-фторазетидин-1-ил)фенил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;
- 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;
- 2-(2-метоксифенил)-N-(5-(1-(6-(2-(пиридин-2-ил)ацетамидо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;
- 2-(2-хлорфенил)-N-(5-(1-(6-(2-(пиридин-2-ил)ацетамидо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;
- 2-(5-хлор-2-(трифторметил)фенил)-N-(5-(1-(6-(2-(пиридин-2-ил)ацетамидо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;
- 2-(4-хлорфенил)-N-(5-(1-(6-(2-(пиридин-2-ил)ацетамидо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;
- 2-(хинолин-6-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;
- 2-о-толил-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;
- N-(6-(4-(5-(2-(1H-индол-3-ил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамида;
- 2-(2-фторфенил)-N-(6-(4-(5-(2-(пиразин-2-ил)ацетамидо)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)ацетамида;
- 2-(3-(азетидин-1-ил)фенил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида
- и их фармацевтически приемлемых солей.
9. Соединение, выбранное из 2-(пиридин-2-ил)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(трифторметокси)фенил)ацетамидо)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида и его фармацевтически приемлемых солей.
10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-9 и фармацевтически приемлемый носитель.
11. Фармацевтическая композиция по п.10, дополнительно содержащая один или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из противораковых агентов, противовоспалительных агентов, иммунодепрессантов, стероидов, нестероидных противовоспалительных агентов, антигистаминных средств, обезболивающих и их смесей.
12. Применение соединения по любому из пп.1-9 для получения лекарственного средства для лечения заболевания, нарушения или состояния, при котором может быть благоприятным ингибирование каталитической активности глутаминазы.
13. Применение соединения по любому из пп.1-9 для лечения заболевания, нарушения или состояния, при котором может быть благоприятным ингибирование каталитической активности глутаминазы.
14. Применение по п.13, отличающееся тем, что указанное заболевание, нарушение или состояние представляет собой рак.
15. Применение по п.14, дополнительно включающее стадию одновременного или последовательного введения субъекту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного другого противоракового агента.
16. Применение по п.13 или 14, отличающееся тем, что заболевание, нарушение или состояние выбрано из гемопозитических опухолей лимфоидной природы, лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза,



острого лимфобластного лейкоза, В-клеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, волосатоклеточной лимфомы и лимфомы Беркитта; гемопэтических опухолей миелоидной природы, острого миелогенного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, миелодиспластического синдрома, промиелоцитарного лейкоза, карциномы мочевого пузыря, карциномы груди, карциномы толстой кишки, карциномы почки, карциномы печени, карциномы легкого, мелкоклеточного рака легкого, рака пищевода, рака желчного пузыря, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака желудка, рака шейки матки, рака щитовидной железы, рака простаты, рака кожи, плоскоклеточной карциномы, опухолей мезенхимальной природы, фибросаркомы, рабдомиосаркомы, опухолей центральной и периферической нервных систем, астроцитомы, нейробластомы, глиомы, шванномы, меланомы, семиномы, тератокарциномы, остеосаркомы, пигментной ксенодеромы, кератоакантомы, фолликулярного рака щитовидной железы и саркомы Капоши.

