

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2025111663, 20.10.2023

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
20.10.2022 US 63/380,302

(43) Дата публикации заявки: 16.06.2025 Бюл. № 17

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 20.05.2025(86) Заявка РСТ:
IB 2023/060601 (20.10.2023)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2024/084447 (25.04.2024)Адрес для переписки:
125009, Москва, а/я 325, ООО "Инэверика"

(71) Заявитель(и):

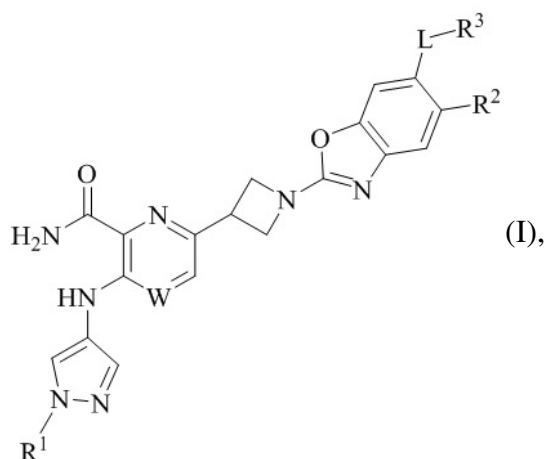
ТОН-А СТ КО., ЛТД. (KR)

(72) Автор(ы):

ФРЕЙ, Робин Р. (US),
ЦЗИ, Чжицинъ (US),
ДАЙ, Юйцзя (US),
МИЯСИРО, Джули М. (US),
ПЕННИНГ, Томас Д. (US)(54) **СОЕДИНЕНИЯ АЗЕТИДИНИЛБЕНЗОКСАЗОЛА И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В КАЧЕСТВЕ
ИНГИБИТОРОВ MER И AXL**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I) или его энантиомер, диастереомер, рацемат, таутомер, пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемая соль:



где W представляет собой N или CH;

L выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}=\text{CHCR}^a\text{R}^b$ -, $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{-O-}$, $(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{-C}$
(O)-, -O-, -O-(CR^aR^b)_n-, -O-(CR^aR^b)_n-O-, -OCH₂C(O)- и C(O)-;каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄ алкила и

C₁-C₂ гидроксиалкила;

каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄ алкила;

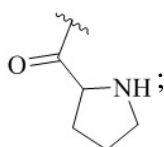
где R^a и R^b необязательно объединены с образованием C₃₋₆-циклоалкила или 3-6-членного гетероцикла;

R¹ выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила и 5-6-членного гетероцикла;

где R¹ C₁C₆ алкил необязательно замещен посредством 1 или 2 R⁴;

R² выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, брома и C₁-C₄ алкила;

R³ выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, брома, CN, C₁C₄ алкила, C₁C₄ галогеналкила, OH, OR^{3a}, NR^{3b}R^{3c}, P(O)(OR^{3d})₂, C(O)CHR^{3e}NR^{3b}R^{3c}, C(O)OH, C(O)OR^{3a}, C(O)NR^{3b}R^{3c}, C₃C₈ циклоалкила, C₅C₇ циклоалкенила, 3-6-членного гетероцикла, C₅C₇ гетероциклоалкенила, C₆ арила, 5-6-членного гетероарила и



где C₃-C₈ циклоалкил, C₆ арил, 3-6-членный гетероцикл и 5-6-членный гетероарил из числа R³ необязательно замещены посредством 1 или 2 R⁵;

R^{3a} представляет собой C₁-C₄ алкил;

R^{3b} и R^{3c} каждый независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄ алкила, C₃-C₆ циклоалкила и -CO₂R^{3f};

R^{3d} выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄ алкила и C₂-C₄ алкенила;

R^{3e} выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄ алкила; где C₁-C₄ алкил из числа R^{3e} необязательно замещен посредством 1 R^{3g};

R^{3f} представляет собой C₁-C₄ алкил;

R^{3g} выбран из группы, состоящей из OH, SH, SCH₃, NH₂, C(O)OH, C(O)NH₂, NHC(NH)NH₂, C₆ арила и 5-9-членного гетероарила; где C₆ арил из числа R^{3g} необязательно замещен посредством 1 -OH;

R⁴ выбран из группы, состоящей из OH, OR^{4a}, C(O)NR^{4b}R^{4c} и 5-6-членного гетероцикла; где 5-6-членный гетероцикл из числа R⁴ необязательно замещен посредством 1 или 2 C₁-C₄ алкилов;

R^{4a} представляет собой C₁-C₄ алкил; где C₁-C₄ алкил из числа R^{4a} необязательно замещен посредством 1 -Si(R^{4d})₃;

R^{4b} и R^{4c} каждый независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄ алкила;

R^{4d} представляет собой C₁-C₄ алкил;

R⁵ выбран из группы, состоящей из фтора, CN, OH, OR^{5a}, =O, CH₂CO₂R^{5b}, C₁C₄ алкила,

C₁-C₄ галогеналкила, C₁-C₄ гидроксиалкила, C₁-C₄ гидроксиалкокси и C₂-C₆ алкоксиалкила;

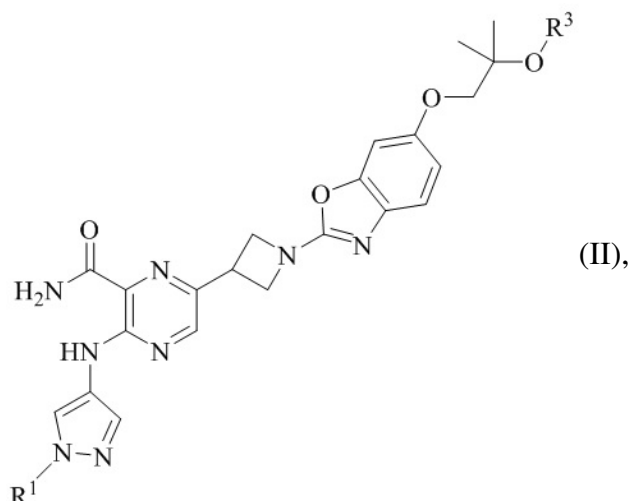
R^{5a} представляет собой C₁-C₄ алкил; и

R^{5b} представляет собой C₁-C₄ алкил;

n представляет собой целое число от 1 до 3.

2. Соединение по п. 1 или его энантиомер, диастереомер, рацемат, таутомер, пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой -O-(CR^aR^b)_nO-.

3. Соединение по п. 1 или его энантиомер, диастереомер, рацемат, таутомер, пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где соединение представлено следующей формулой (II)



где R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆ алкила и 5-6-членного гетероцикла; где C₁-C₆ алкил из числа R¹ необязательно замещен посредством 1 или 2 R⁴;

R³ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ галогеналкила, P(O)(OR^{3d})₂, C(O)CHR^{3e}NR^{3b}R^{3c}, C(O)OH, C(O)OR^{3a}, C(O)NR^{3b}R^{3c}, C₃C₈ циклоалкила, C₅-C₇ циклоалкенила, 3-6-членного гетероцикла, C₅-C₇ гетероциклоалкенила, C₆ арила и 5-6-членного гетероарила;

где C₃-C₈ циклоалкил, C₆ арил, 3-6-членный гетероцикл и 5-6-членный гетероарил из числа R³ необязательно замещены посредством 1 или 2 R⁵;

R^{3a} представляет собой C₁-C₄ алкил;

R^{3b} и R^{3c} каждый независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄ алкила, C₃-C₆ циклоалкила и -CO₂R^{3f};

R^{3d} выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄ алкила и C₂-C₄ алкенила;

R^{3e} выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄ алкила; где C₁-C₄ алкил из числа R^{3d} необязательно замещен посредством 1 R^{3g};

R^{3f} представляет собой C₁-C₄ алкил;

R^{3g} выбран из группы, состоящей из -OH, SH, SCH₃, NH₂, C(O)OH, C(O)NH₂, NHC

(NH)NH₂, C₆ арила и 5-9-членного гетероарила; где C₆ арил из числа R^{3g} необязательно замещен посредством 1 -ОН;

R⁴ выбран из группы, состоящей из ОН, OR^{4a}, C(O)NR^{4b}R^{4c} и 5-6-членного гетероцикла; где 3-10-членный гетероцикл из числа R⁴ необязательно замещен посредством 1 или 2 C₁-C₄ алкилов;

R^{4a} представляет собой C₁-C₄ алкил; где C₁-C₄ алкил из числа R^{4a} необязательно замещен посредством 1 -Si(R^{4d})₃;

R^{4b} и R^{4c} каждый независимо выбраны из группы, состоящей из Н и C₁-C₄ алкила;

R^{4d} представляет собой C₁-C₄ алкил;

R⁵ выбран из группы, состоящей из фтора, CN, ОН, OR^{5a}, =O, CH₂CO₂R^{5b}, C₁C₄ алкила, C₁-C₄ галогеналкила, C₁-C₄ гидроксиалкила, C₁-C₄ гидроксиалкокси и C₂C₆ алкоксиалкила;

R^{5a} представляет собой C₁-C₄ алкил; и

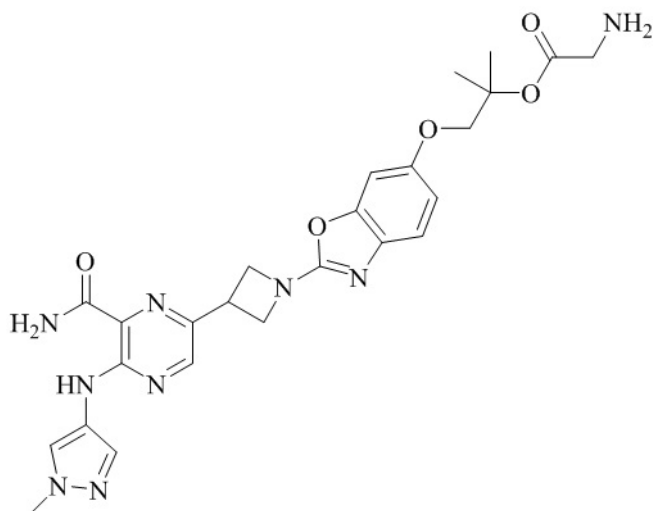
R^{5b} представляет собой C₁-C₄ алкил;

n представляет собой целое число от 1 до 3.

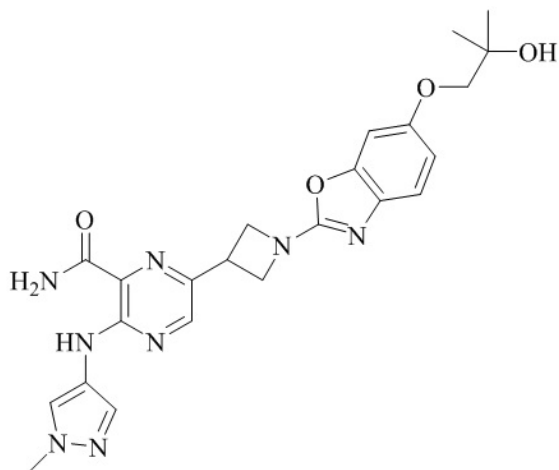
4. Соединение по п. 3 или его энантиомер, диастереомер, рацемат, таутомер, пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R³ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄ алкила, P(O)(OR^{3d})₂ и C(O)CHR^{3e}NR^{3b}R^{3c}.

5. Соединение по п. 4 или его энантиомер, диастереомер, рацемат, таутомер, пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R¹ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₆ алкила; где C₁-C₆ алкил из числа R¹ необязательно замещен посредством 1 или 2 R⁴; и R⁴ выбран из группы, состоящей из -ОН и -OR^{4a}.

6. Соединение по п. 5 или его энантиомер, диастереомер, рацемат, таутомер, пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой



7. Соединение по п. 5, или его энантиомер, диастереомер, рацемат, таутомер, пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой



8. Соединение по п. 1, или его энантиомер, диастереомер, рацемат, таутомер, пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой связь; и

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, брома, CN, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 галогеналкила, OH, OR^{3a} , $NR^{3b}R^{3c}$, $C(O)OH$, $C(O)OR^{3a}$, $C(O)NR^{3b}R^{3c}$, C_3C_8 циклоалкила, C_5 - C_7 циклоалкенила, 3-6-членного гетероциклила, C_5 - C_7 гетероциклоалкенила, C_6 арила и 5-6-членного гетероарила;

где C₃-C₈ циклоалкил, C₆ арил, 3-6-членный гетероцикл и 5-6-членный гетероарил из числа R³ необязательно замещены посредством 1 или 2 R⁵.

9. Соединение по п. 8 или его энантиомер, диастереомер, рацемат, таутомер, пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил; где C_1 - C_6 алкил из числа R^1 необязательно замещен 1 или 2 R^4 ; и R^4 выбран из группы, состоящей из -OH, OR^{4a} , $C(O)NR^{4b}R^{4c}$ и 5-6-членного гетероцикла.

10. Соединение по п. 9 или его энантиомер, диастереомер, рацемат, таутомер, пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой метил.

11. Соединение по п. 10 или его энантиомер, диастереомер, рацемат, таутомер, пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_6 арила и 5-6-членного гетероарила; где C_6 арил и 5-6-членный гетероарил из числа R^3 необязательно замещены посредством 1 или 2 R^5 ; и R^5 выбран из группы, состоящей из OH, OR^{5a} , C_1C_4 алкила, C_1 - C_4 гидроксиалкила, C_1 - C_4 гидроксиалкокси и C_2 - C_6 алкоксиалкила.

12. Соединение по п. 1, или его энантиомер, диастереомер, рацемат, таутомер, пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где

L представляет собой $-O-(CR^aR^b)_n-$; и

R³ выбран из группы, состоящей из CN, C₃-C₈ циклоалкила, 3-6-членного гетероцикла, C₆ арила и 5-6-членного гетероарила;

где R^3 C_3 - C_8 циклоалкил, C_6 арил, 3-6-членный гетероцикл и 5-6-членный гетероарил
необязательно замещены посредством 1 или 2 R^5 ; и

R⁵ выбран из группы, состоящей из OH, CH₂CO₂R^{5b}, C₁C₄ алкила и C₁-C₄ гидроксиполкила.

13. Соединение по п. 1 или его энантиомер, диастереомер, рацемат, таутомер, пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемая соль, выбранные из группы, состоящей из

6-[1-(6-гидрокси-1,3-бензоксазол-2-ил)азетидин-3-ил]-3-[(1-{[2-(триметилсилил)этоксидиметил]-1Н-пиразол-4-ил)амино}]пиразин-2-карбоксамид;

6-[1-(1,3-бензоксазол-2-ил)азетидин-3-ил]-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамид;

6-[1-(6-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)азетидин-3-ил]-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамид;

6-[1-(6-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)азетидин-3-ил]-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамид;

6-[1-(5,6-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)азетидин-3-ил]-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамид;

6-[1-(6-этил-1,3-бензоксазол-2-ил)азетидин-3-ил]-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамид;

6-{1-[6-(циклогекс-1-ен-1-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]азетидин-3-ил}-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамид;

6-[1-(6-бром-1,3-бензоксазол-2-ил)азетидин-3-ил]-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамид;

6-[1-(6-циклогексил-1,3-бензоксазол-2-ил)азетидин-3-ил]-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамид;

3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]-6-[1-(6-фенил-1,3-бензоксазол-2-ил)азетидин-3-ил]пиразин-2-карбоксамид;

6-[1-(6-метокси-1,3-бензоксазол-2-ил)азетидин-3-ил]-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамид;

6-[1-(6-циклопентил-1,3-бензоксазол-2-ил)азетидин-3-ил]-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамид;

6-{1-[6-(циклопент-1-ен-1-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]азетидин-3-ил}-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамид;

6-{1-[6-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]азетидин-3-ил}-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамид;

3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]-6-{1-[6-(трифторметил)-1,3-бензоксазол-2-ил]азетидин-3-ил}пиразин-2-карбоксамид;

метил-2-(3-{6-карбамоил-5-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-ил}азетидин-1-ил)-1,3-бензоксазол-6-карбоксилата;

6-[1-(1,3-бензоксазол-2-ил)азетидин-3-ил]-3-[(1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамид;

3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]-6-{1-[6-(оксолан-3-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]азетидин-3-ил}пиразин-2-карбоксамид;

6-{1-[6-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]азетидин-3-ил}-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамид;

6-{1-[6-(гидроксиметил)-1,3-бензоксазол-2-ил]азетидин-3-ил}-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамид;

6-(1-{6-[(1Е)-3-гидрокси-3-метилбут-1-ен-1-ил]-1,3-бензоксазол-2-ил}азетидин-3-ил)-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамид;

2-(3-{6-карбамоил-5-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-ил}азетидин-1-ил)-N,N-диметил-1,3-бензоксазол-6-карбоксамид;

2-(3-{6-карбамоил-5-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-ил}азетидин-1-ил)

- 1,3-бензоксазол-6-карбоновой кислоты;
- 6-{1-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]азетидин-3-ил}-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;
- 6-[1-(6-гидрокси-1,3-бензоксазол-2-ил)азетидин-3-ил]-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;
- 6-{1-[6-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1,3-бензоксазол-2-ил]азетидин-3-ил}-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;
- 6-(1-{6-[(1Е)-3-метоксипроп-1-ен-1-ил]-1,3-бензоксазол-2-ил}азетидин-3-ил)-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;
- 6-{1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]азетидин-3-ил}-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;
- 6-{1-[6-(цианометокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]азетидин-3-ил}-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;
- 6-(1-{6-[3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил]-1,3-бензоксазол-2-ил}азетидин-3-ил)-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;
- этил-{[2-(3-{6-карбамоил-5-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-ил}азетидин-1-ил)-1,3-бензоксазол-6-ил]окси}ацетата;
- 6-[1-(6-фтор-1,3-бензоксазол-2-ил)азетидин-3-ил]-3-{[1-(оксан-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил]амино}пиразин-2-карбоксамида;
- 6-[1-(6-фтор-1,3-бензоксазол-2-ил)азетидин-3-ил]-3-{[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил]амино}пиразин-2-карбоксамида;
- 6-[1-(1,3-бензоксазол-2-ил)азетидин-3-ил]-3-{[1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил]амино}пиразин-2-карбоксамида;
- 6-[1-(1,3-бензоксазол-2-ил)азетидин-3-ил]-3-{[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил]амино}пиразин-2-карбоксамида;
- 6-{1-[6-(3-гидрокси-3-метилбутокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]азетидин-3-ил}-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;
- 6-{1-[6-(3-гидроксипропил)-1,3-бензоксазол-2-ил]азетидин-3-ил}-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;
- 6-(1-{6-[(1Е)-3-гидроксипроп-1-ен-1-ил]-1,3-бензоксазол-2-ил}азетидин-3-ил)-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;
- 6-{1-[6-(3-метоксипропил)-1,3-бензоксазол-2-ил]азетидин-3-ил}-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;
- 6-[1-(1,3-бензоксазол-2-ил)азетидин-3-ил]-3-({1-[2-(диметиламино)-2-оксоэтил]-1Н-пиразол-4-ил}амино)пиразин-2-карбоксамида;
- 6-{1-[6-(2-метоксиэтокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]азетидин-3-ил}-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;
- 3-{[1-(2,3-дигидроксипропил)-1Н-пиразол-4-ил]амино}-6-[1-(6-фтор-1,3-бензоксазол-2-ил)азетидин-3-ил]пиразин-2-карбоксамида;
- 6-[1-(6-фтор-1,3-бензоксазол-2-ил)азетидин-3-ил]-3-[(1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;
- 3-({1-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил]-1Н-пиразол-4-ил}амино)-6-[1-(6-фтор-1,3-бензоксазол-2-ил)азетидин-3-ил]пиразин-2-карбоксамида;
- 6-{1-[6-(2-амино-2-оксоэтокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]азетидин-3-ил}-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;
- 6-{1-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]азетидин-3-ил}-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;
- 6-(1-{6-[2-(диметиламино)-2-оксоэтокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}азетидин-3-ил)-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;
- 6-{1-[6-(2-гидроксиэтокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]азетидин-3-ил}-3-[(1-метил-1Н-

пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;

3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]-6-(1-{6-[(оксетан-3-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}азетидин-3-ил)пиразин-2-карбоксамида;

6-(1-{6-[(3-гидроксициклобутил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}азетидин-3-ил)-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;

6-{1-[6-(2,3-дигидроксипропокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]азетидин-3-ил}-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;

6-(1-{6-[(1-гидроксициклобутил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}азетидин-3-ил)-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;

6-(1-{6-[2-(3-гидроксиоксетан-3-ил)этил]-1,3-бензоксазол-2-ил}азетидин-3-ил)-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;

3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]-6-{1-[6-(морфолин-4-карбонил)-1,3-бензоксазол-2-ил]азетидин-3-ил}пиразин-2-карбоксамида;

6-(1-{6-[2-(диметиламино)-2-оксоэтил]-1,3-бензоксазол-2-ил}азетидин-3-ил)-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;

6-[1-(6-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метокси}-1,3-бензоксазол-2-ил)азетидин-3-ил)-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;

3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]-6-(1-{6-[2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}азетидин-3-ил)пиразин-2-карбоксамида;

6-(1-{6-[2-(метиламино)-2-оксоэтил]-1,3-бензоксазол-2-ил}азетидин-3-ил)-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;

6-(1-{6-[3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}азетидин-3-ил)-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;

6-(1-{6-[(2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}азетидин-3-ил)-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;

N-трет-бутил-2-(3-{6-карбамоил-5-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-ил}азетидин-1-ил)-1,3-бензоксазол-6-карбоксамида;

2-(3-{6-карбамоил-5-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-ил}азетидин-1-ил)-N-циклопропил-1,3-бензоксазол-6-карбоксамида;

3-{[1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил]амино}-6-[1-(6-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)азетидин-3-ил]пиразин-2-карбоксамида;

3-{[1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил]амино}-6-[1-(6-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)азетидин-3-ил]пиразин-2-карбоксамида;

6-[1-(6-{[3-(гидроксиметил)циклобутил]метокси}-1,3-бензоксазол-2-ил)азетидин-3-ил)-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;

6-(1-{6-[(3-гидроксиоксетан-3-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}азетидин-3-ил)-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;

6-[1-(6-{[(1S,2R)-2-(гидроксиметил)циклопропил]метокси}-1,3-бензоксазол-2-ил)азетидин-3-ил)-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;

6-(1-{6-[(2R)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбонил]-1,3-бензоксазол-2-ил}азетидин-3-ил)-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;

3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]-6-{1-[6-(3-фенилпропокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]азетидин-3-ил}пиразин-2-карбоксамида;

6-{1-[6-(3-гидрокси-2,2-диметилпропокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]азетидин-3-ил}-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;

6-(1-{6-[3-(диметиламино)-3-оксопропил]-1,3-бензоксазол-2-ил}азетидин-3-ил)-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;

3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]-6-(1-{6-[3-оксо-3-(пирролидин-1-ил)пропил]-1,3-бензоксазол-2-ил}азетидин-3-ил)пиразин-2-карбоксамида;

6-(1-{6-[(2R)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-карбонил]-1,3-бензоксазол-2-ил}

азетидин-3-ил)-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;
3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]-6-(1-{6-[2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил]-1,3-бензоксазол-2-ил}азетидин-3-ил)пиразин-2-карбоксамида;
[2-(3-{6-карбамоил-5-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-ил}азетидин-1-ил)-1,3-бензоксазол-6-ил]уксусной кислоты;
6-[1-(6-{2-[(2S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил}-1,3-бензоксазол-2-ил)азетидин-3-ил)-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;
6-{1-[6-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1,3-бензоксазол-2-ил]азетидин-3-ил}-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;
6-(1-{6-[(2R)-2-гидроксипропокс]-1,3-бензоксазол-2-ил}азетидин-3-ил)-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;
3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]-6-[1-(6-{[(3S)-оксолан-3-ил]окси}-1,3-бензоксазол-2-ил)азетидин-3-ил]пиразин-2-карбоксамида;
6-[1-(6-{2-[(3S)-3-метоксипирролидин-1-ил]-2-оксоэтил}-1,3-бензоксазол-2-ил)азетидин-3-ил)-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;
6-[1-(6-{2-[(2R)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил}-1,3-бензоксазол-2-ил)азетидин-3-ил)-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;
6-(1-{6-[(1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)окси]-1,3-бензоксазол-2-ил}азетидин-3-ил)-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;
6-(1-{6-[2-(азетидин-1-ил)-2-оксоэтокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}азетидин-3-ил)-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;
{[2-(3-{6-карбамоил-5-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-ил}азетидин-1-ил)-1,3-бензоксазол-6-ил]окси}уксусной кислоты;
6-[1-(6-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)азетидин-3-ил]-3-[(1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;
6-(1-{6-[(2R)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-1-карбонил]-1,3-бензоксазол-2-ил}азетидин-3-ил)-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;
6-(1-{6-[(1-метил-2-оксопиперидин-3-ил)окси]-1,3-бензоксазол-2-ил}азетидин-3-ил)-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;
4-{[2-(3-{6-карбамоил-5-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-ил}азетидин-1-ил)-1,3-бензоксазол-6-ил]окси}-2-метилбутан-2-ил-дигидрофосфата;
4-{[2-(3-{6-карбамоил-5-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-ил}азетидин-1-ил)-1,3-бензоксазол-6-ил]окси}-2-метилбутан-2-ил-дипроп-2-ен-1-ил-фосфата;
6-[1-(6-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)азетидин-3-ил]-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиридин-2-карбоксамида;
6-(1-{6-[(2-гидроксициклопентил)окси]-1,3-бензоксазол-2-ил}азетидин-3-ил)-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;
3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]-6-(1-{6-[(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}азетидин-3-ил)пиразин-2-карбоксамида;
3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]-6-[1-(6-{2-оксо-2-[(2R)-2-(трифторметил)пирролидин-1-ил]этил}-1,3-бензоксазол-2-ил)азетидин-3-ил]пиразин-2-карбоксамида;
3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]-6-(1-{6-[(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}азетидин-3-ил)пиразин-2-карбоксамида;
6-(1-{6-[2-(диметиламино)-2-оксоэтокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}азетидин-3-ил)-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиридин-2-карбоксамида;
6-{1-[6-(3-гидрокси-3-метилбутокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]азетидин-3-ил}-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиридин-2-карбоксамида;
6-[1-(6-гидрокси-1,3-бензоксазол-2-ил)азетидин-3-ил]-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиридин-2-карбоксамида;
6-{1-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокс)-1,3-бензоксазол-2-ил]азетидин-3-ил}-3-[(1-

метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиридин-2-карбоксамида;

6-(1-{6-[(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}азетидин-3-ил)-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;

6-{1-[6-(2-циклопропил-2-оксоэтокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]азетидин-3-ил}-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;

6-{1-[6-(4-гидроксифенил)-1,3-бензоксазол-2-ил]азетидин-3-ил}-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;

6-(1-{6-[4-(2-гидроксиэтокси)фенил]-1,3-бензоксазол-2-ил}азетидин-3-ил)-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;

6-(1-{6-[1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,3-бензоксазол-2-ил}азетидин-3-ил)-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;

6-(1-{6-[1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,3-бензоксазол-2-ил}азетидин-3-ил)-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;

3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]-6-{1-[6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]азетидин-3-ил}пиразин-2-карбоксамида;

3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]-6-(1-{6-[(1Н-пиразол-4-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}азетидин-3-ил)пиразин-2-карбоксамида;

3-[(1-трет-бутил-1Н-пиразол-4-ил)амино]-6-{1-[6-(3-гидрокси-3-метилбутоксид)-1,3-бензоксазол-2-ил]азетидин-3-ил}пиразин-2-карбоксамида;

4-{2-(3-{6-карбамоил-5-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-ил}азетидин-1-ил)-1,3-бензоксазол-6-ил]окси}-2-метилбутан-2-ил-глицината;

4-{2-(3-{6-карбамоил-5-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-ил}азетидин-1-ил)-1,3-бензоксазол-6-ил]окси}-2-метилбутан-2-ил[(трет-бутоксикарбонил)амино]ацетата;

6-{1-[6-(3-гидрокси-3-метилбутоксид)-1,3-бензоксазол-2-ил]азетидин-3-ил}-3-{[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил]амино}пиразин-2-карбоксамида;

6-{1-[6-(3-гидрокси-3-метилбутоксид)-1,3-бензоксазол-2-ил]азетидин-3-ил}-3-[(1-{2-(триметилсилил)этокси}метил)-1Н-пиразол-4-ил]амино]пиразин-2-карбоксамида;

6-{1-[6-(3-гидрокси-3-метилбутоксид)-1,3-бензоксазол-2-ил]азетидин-3-ил}-3-[(1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;

3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]-6-(1-{6-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}азетидин-3-ил)пиразин-2-карбоксамида;

6-(1-{6-[(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}азетидин-3-ил)-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;

3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]-6-{1-[6-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]азетидин-3-ил}пиразин-2-карбоксамида;

6-(1-{6-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-1,3-бензоксазол-2-ил}азетидин-3-ил)-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;

6-{1-[6-(2-этоксипропан-2-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]азетидин-3-ил}-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;

6-(1-{6-[(5-метоксипиримидин-2-ил)окси]-1,3-бензоксазол-2-ил}азетидин-3-ил)-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;

3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]-6-(1-{6-[(пиридазин-3-ил)окси]-1,3-бензоксазол-2-ил}азетидин-3-ил)пиридин-2-карбоксамида;

6-[1-(6-{[1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил]метокси}-1,3-бензоксазол-2-ил)азетидин-3-ил]-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;

этил[4-({2-(3-{6-карбамоил-5-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-ил}азетидин-1-ил)-1,3-бензоксазол-6-ил]окси}метил)-1Н-пиразол-1-ил]ацетата;

6-{1-[6-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]азетидин-3-ил}-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;

1-{[2-(3-{6-карбамоил-5-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиридин-2-ил}азетидин-1-ил)-1,3-бензоксазол-6-ил]окси}-2-метилпропан-2-ил-дигидрофосфата;

6-{1-[6-(2-циано-2-метилпропокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]азетидин-3-ил}-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;

1-{[2-(3-{6-карбамоил-5-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиридин-2-ил}азетидин-1-ил)-1,3-бензоксазол-6-ил]окси}-2-метилпропан-2-ил-глицината;

4-{[2-(3-{6-карбамоил-5-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиридин-2-ил}азетидин-1-ил)-1,3-бензоксазол-6-ил]окси}-2-метилбутан-2-ил-дигидрофосфата;

4-{[2-(3-{6-карбамоил-5-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиридин-2-ил}азетидин-1-ил)-1,3-бензоксазол-6-ил]окси}-2-метилбутан-2-ил-глицината;

6-{1-[6-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]азетидин-3-ил}-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамида;

этил-2-[2-(3-{6-карбамоил-5-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-ил}азетидин-1-ил)-1,3-бензоксазол-6-ил]-2-метилпропаноата;

1-{[2-(3-{6-карбамоил-5-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-ил}азетидин-1-ил)-1,3-бензоксазол-6-ил]окси}-2-метилпропан-2-ил-дигидрофосфата; и

1-{[2-(3-{6-карбамоил-5-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-ил}азетидин-1-ил)-1,3-бензоксазол-6-ил]окси}-2-метилпропан-2-ил-глицината.

14. Соединение по п. 13 или его энантиомер, диастереомер, рацемат, таутомер, пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой 6-{1-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]азетидин-3-ил}-3-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксамид.

15. Соединение по п. 13 или его энантиомер, диастереомер, рацемат, таутомер, пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой 1-{[2-(3-{6-карбамоил-5-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиразин-2-ил}азетидин-1-ил)-1,3-бензоксазол-6-ил]окси}-2-метилпропан-2-ил-глицинат.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) по п. 1 или его энантиомера, диастереомера, рацемата, таутомера, пролекарства, гидрата, сольвата или фармацевтически приемлемой соли в комбинация с фармацевтически приемлемым носителем.

17. Фармацевтическая композиция по п. 16, где композицию применяют для профилактики или лечения заболевания, на которое влияет ингибирование киназы Мег.

18. Фармацевтическая композиция по п. 17, где заболевание, на которое влияет ингибирование киназы Мег, представляет собой злокачественную опухоль или связанные с иммунной системой заболевания.

19. Фармацевтическая композиция по п. 18, где злокачественная опухоль выбрана из группы, состоящей из глиомы, глиосаркомы, анапластической астроцитомы, медуллобластомы, рака легких, мелкоклеточной карциномы легких, карциномы шейки матки, рака толстой кишки, рака прямой кишки, хордомы, рака горла, саркомы Капоши, лимфангиосаркомы, лимфангиоэндотелиосаркомы, рака ободочной и прямой кишки, рака эндометрия, рака яичников, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, почечно-клеточной карциномы, карциномы печени, карциномы желчного протока, хориокарциномы, семиномы, опухоли яичка, опухоли Вильмса, саркомы Юинга, карциномы мочевого пузыря, ангиосаркомы, эндотелиосаркомы, аденокарциномы, карциномы потовых желез, саркомы сальных желез, папиллярной саркомы, папиллярной аденосаркомы, цистаденосаркомы, бронхогенной карциномы, медуллярного рака, мастоцитомы, мезотелиомы, синовиомы, меланомы, лейомиосаркомы, рабдомиосаркомы, нейробластомы, ретинобластомы, олигодентроглиомы, акустической невриномы, гемангиобластомы, менингиомы, пинеаломы, эпендимомы, краниофарингиомы, эпителиальной карциномы,

эмбриональной карциномы, плоскоклеточной карциномы, базальноклеточной карциномы, фибросаркомы, миксомы, миксосаркомы, липосаркомы, хондросаркомы, остеогенной саркомы, лейкоза и метастатических поражений, обусловленных этими первичными опухолями.

20. Фармацевтическая композиция по п. 18, где связанные с иммунной системой заболевания выбраны из группы, состоящей из инфекции и сепсиса.

21. Способ лечения или профилактики связанных с иммунной системой заболеваний или злокачественной опухоли, причем способ включает введение нуждающимся в этом млекопитающим, включая людей, композиций, содержащих в качестве активных ингредиентов соединения или их энантиомер, диастереомер, рацемат, таутомер, пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемые соли по пп. 1-15.

RU 2025111663 A

RU 2025111663 A