

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 033698

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2019.11.18

(51) Int. Cl. C07C 255/49 (2006.01)

(21) Номер заявки

201790085

(22) Дата подачи заявки

2015.06.29

---

### (54) ИНГИБИТОРЫ ЛИЗИНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ДЕМЕТИЛАЗЫ-1

---

(31) 62/020,886

(56) US-B2-7618990

(32) 2014.07.03

US-A1-20080269196

(33) US

WO-A1-2012009475

(43) 2017.08.31

US-A-3691177

(86) PCT/US2015/038345

(87) WO 2016/003917 2016.01.07

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

СЕЛДЖЕН КВОНТИСЕЛ РИСЁРЧ,  
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

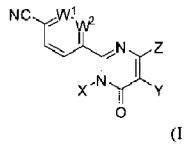
Чэнь Юн К., Каноуни Тоуфайк, Ни  
Чжэ, Страффорд Джейфри Алан, Вил  
Джеймс Марвин (US)

(74) Представитель:

Строкова О.В. (RU)

---

(57) Изобретение в общем относится к композициям и способам для лечения ракового заболевания и неопластического заболевания. В данном изобретении предусмотрены замещённые производные гетероциклических соединений, имеющих структуру формулы (I)



(I)

и фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения. Такие соединения и композиции полезны для ингибирования лизинспецифической деметилазы-1. Кроме того, заявляемые соединения и композиции пригодны для лечения рака, такого как рак простаты, рак молочной железы, рак мочевого пузыря, рак лёгкого и/или меланомы и т.п.

B1

033698

033698  
B1

### Перекрёстная ссылка

Настоящая заявка претендует на положительный эффект предварительной заявки США на патент № 62/020,886, поданной 3 июля 2014 г, которая включена в данную заявку посредством отсылки.

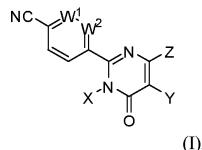
### Предпосылки для создания изобретения

В уровне техники существует необходимость в разработке способа эффективного лечения рака и неопластического заболевания.

### Сущность изобретения

Данное изобретение предусматривает замещённые производные гетероциклических соединений и фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения. Заявляемые соединения и композиции пригодны для ингибиования лизинспецифической деметилазы-1 (LSD-1). Кроме того, заявленные соединения и композиции являются пригодными для лечения рака, такого как рак простаты, рак молочной железы, рак мочевого пузыря, рак лёгкого и/или меланомы и т.п. Замещённые производные гетероциклических соединений, описанные в данной заявке, основаны на центральной гетероциклической кольцевой системе, такой как тиазол или пиримидинон, или т.п. Указанная центральная гетероциклическая кольцевая система содержит дополнительные заместители, такие как, например, 4-цианофенильную группу и гетероциклическую группу.

Один из вариантов предусматривает соединение, имеющее структуру, представленную формулой (I), или его фармацевтически приемлемую соль



где  $W^1$  и  $W^2$  независимо выбраны из N, C-H или C-F;

X выбран из 6 членного арила, необязательно замещенного галогеном,  $C_1$  алкилокси или  $C_3$  циклоалкилом, или 6-9 членного моноциклического или бициклического гетероарила, содержащего 1-2 гетероатома, выбранные из N, и необязательно замещённого  $C_1$  алкилом или  $C_3$  циклоалкилом;

Y выбран из водорода, галогена,  $C_1$  алкила и

Z выбран из необязательно замещённой группы, выбранной из 6-10 членного моноциклического или бициклического N-гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, выбранные из N, и необязательно замещенного амином, -O-гетероциклик( $C_1$ )алкила, содержащего 1-2 гетероатома, выбранные из N, -O- $C_3$  алкила, необязательно замещенного амином, -N(H)-гетероциклик( $C_1$ )алкила, содержащего 1-2 гетероатома, выбранные из N, или -N(Me)- $C_3$  алкила, необязательно замещенного амином.

В одном варианте осуществления изобретения X обозначает 6 членный арил, необязательно замещённый галогеном,  $C_1$  алкилокси или  $C_3$  циклоалкилом, или 6-9 членный моноциклический или бициклический гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранные из N, и необязательно замещённый  $C_1$  алкилом или  $C_3$  циклоалкилом. В одном варианте осуществления изобретения X обозначает фенил, необязательно замещённый галогеном,  $C_1$  алкилокси или  $C_3$  циклоалкилом. В одном варианте осуществления изобретения X обозначает 6-9 членный моноциклический или бициклический гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранные из N, необязательно замещённый  $C_1$  алкилом или  $C_3$  циклоалкилом. В одном варианте осуществления изобретения гетероарил выбран из пиридинила, пиримидинила, пиразинила, пиразолила, индазолила, азаниндазолила, изоиндазолила, индолила или азаниндолила. В одном варианте осуществления изобретения Z обозначает -O-гетероциклик( $C_1$ )алкил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранные из N. В одном варианте осуществления изобретения, Z обозначает -N(H)-гетероциклик( $C_1$ )алкил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранные из N. В одном варианте осуществления изобретения гетероцикликалкильная группа имеет формулу -CH<sub>2</sub>-гетероциклик и гетероциклик является азотсодержащим 4-, 5-, 6- или 7-членным гетероциклилом. В одном варианте осуществления изобретения Z обозначает N-гетероциклик, необязательно замещенный амином. В одном варианте осуществления изобретения N-гетероциклик представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членный N- гетероциклик. В одном варианте осуществления изобретения N-гетероциклик представляет собой 6-членный N-гетероциклик. В одном варианте осуществления изобретения N-гетероциклик представляет собой пиперидин, необязательно замещённый амином. В одном варианте осуществления изобретения пиперидин представляет собой 4-аминопиперидин. В одном варианте осуществления изобретения Y обозначает водород, галоген или  $C_1$  алкил.

Один из вариантов предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Один из вариантов предусматривает способ регуляции транскрипции генов в клетке, включающий ингибиование активности лизинспецифической деметилазы 1 путём действия на фермент лизинспецифическую деметилазу 1 соединения формулы (I).

Один из вариантов предусматривает способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение этому пациенту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

### Включение посредством отсылки

Все публикации, патенты и заявки на патент, упомянутые в данной заявке, включены в неё посредством отсылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент были указаны конкретно и в отдельности для включения посредством отсылки.

### Подробное описание изобретения

Используемые в данном описании и в прилагаемой формуле изобретения термины в единственном числе включают и множественное число, если из контекста явным образом не следует иное. Так, например, ссылка на "агент" включает и совокупность таких агентов и ссылка на "клетку" подразумевает одну или более клеток (или множество клеток) и их эквиваленты, известные специалистам в данной области, и т. д. Когда используют интервалы для описания физических свойств, таких как молекулярная масса, или химических свойств, таких как химический состав, все комбинации и подкомбинации интервалов и их конкретные величины также подразумеваются в данном изобретении. Термин "примерно", когда он относится к какому-либо числу или численному интервалу, означает, что это число или численный интервал, к которому он относится, являются колебанием величин от эксперимента к эксперименту (или величинами в пределах статистической погрешности эксперимента), и таким образом, это число или численный интервал могут колебаться в пределах между 1 и 15% от указанного числа или численного интервала. Термин "содержащий" (и родственные термины, такие как "содержат" или "содержит" или "имеющий" или "включающий") не исключает того, что некоторые другие варианты, например, варианты любого соединения, композиции, метода или способа и т.п., описанные в данной заявке, могут "состоять из" или "состоять, по существу, из" описанных признаков.

### Определения

Используемые в данном описании и в прилагаемой формуле изобретения термины имеют значение, указанное ниже, если не указано иное.

"Амино" относится к радикалу  $-NH_2$ .

"Циано" относится к радикалу  $-CN$ .

"Нитро" относится к радикалу  $-NO_2$ .

"Окса" относится к радикалу  $-O-$ .

"Оксо" относится к  $=O$ .

"Тиоксо" относится к радикалу  $=S$ .

"Имино" относится к радикалу  $=N-H$ .

"Оксимо" относится к радикалу  $=N-OH$ .

"Гидразино" относится к радикалу  $=N-NH_2$ .

"Алкил" относится к линейному или разветвлённому углеводородному радикалу, состоящему только из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенности, имеющему от одного до пятнадцати атомов углерода (например,  $C_1-C_{15}$  алкил). Согласно некоторым вариантам алкил содержит от одного до тринадцати атомов углерода (например,  $C_1-C_{13}$  алкил). Согласно некоторым вариантам алкил содержит от одного до восьми атомов углерода (например,  $C_1-C_8$  алкил). Согласно другим вариантам алкил содержит от одного до пяти атомов углерода (например,  $C_1-C_5$  алкил). Согласно другим вариантам алкил содержит от одного до четырёх атомов углерода (например,  $C_1-C_4$  алкил). Согласно другим вариантам алкил содержит от одного до трёх атомов углерода (например,  $C_1-C_3$  алкил). Согласно другим вариантам алкил содержит от одного до двух атомов углерода (например,  $C_1-C_2$  алкил). Согласно другим вариантам алкил содержит один атом углерода (например,  $C_1$  алкил). Согласно другим вариантам алкил содержит от пяти до пятнадцати атомов углерода (например,  $C_5-C_{15}$  алкил). Согласно другим вариантам алкил содержит от пяти до восьми атомов углерода (например,  $C_5-C_8$  алкил). Согласно другим вариантам алкил содержит от двух до пяти атомов углерода (например,  $C_2-C_5$  алкил). Согласно другим вариантам алкил содержит от трёх до пяти атомов углерода (например,  $C_3-C_5$  алкил). Согласно другим вариантам алкильная группа выбрана из метила, этила, 1-пропила (н-пропила), 1-метилэтила (изопропила), 1-бутила (н-бутила), 1-метилпропила (втор, бутила), 2-метилпропила (изобутила), 1,1-диметилэтила (трет.бутила), 1-пентила (н-пентила). Алкил присоединяется к остальной части молекулы простой связью. Если в данном описании не указано конкретно, алкильная группа необязательно замещена одним или более следующими заместителями: галогеном, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, trimetilsilанилом,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)-R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)-N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)S(O)_tR^a$  (где  $t$  равен 1 или 2),  $-S(O)_tOR^a$  (где  $t$  равен 1 или 2),  $-S(O)_tR^a$  (где  $t$  равен 1 или 2) и  $-S(O)_tN(R^a)_2$  (где  $t$  равен 1 или 2), где каждый  $R^a$  независимо обозначает водород, алкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, карбоциклическая группа (необязательно замещённая галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), карбоцикликапил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероцикликапил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилапил (необязательно замещённый галогеном, гид-

рокси, метокси или трифторметилом).

Термин "алкокси" относится к радикалу формулы -O-алкил, присоединённому через атом кислорода, где алкил обозначает алкильную цепь, определение которой приведено выше.

"Алкенил" относится к линейной или разветвлённой углеводородной цепи, состоящей только из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну углерод-углерод двойную связь и имеющей от двух до двенадцати атомов углерода. Согласно некоторым вариантам алкенил содержит от двух до восьми атомов углерода. Алкенил присоединяется к остальной части молекулы простой связью, например, это могут быть этенил (то есть, винил), проп-1-енил (то есть, аллил), бут-1-енил, пент-1-енил, пента-1,4-диенил и т. д. Если в данном описании не указано конкретно, алкенильная группа необязательно замещена одним или более следующими заместителями: галогеном, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, trimetil силанилом, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -OC(O)-R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)R<sup>a</sup> (где t равен 1 или 2), -S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (где t равен 1 или 2), -S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (где t равен 1 или 2) и -S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (где t равен 1 или 2), где каждый R<sup>a</sup> независимо обозначает водород, алкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, карбоциклическую группу (необязательно замещённую галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), карбоциклиалкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклик (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклиалкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом).

Термин "алкинил" относится к линейной или разветвлённой углеводородной цепи, состоящей только из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну углерод-углерод тройную связь и имеющей от двух до двенадцати атомов углерода. Согласно некоторым вариантам алкинил содержит от двух до восьми атомов углерода. Согласно другим вариантам алкинил содержит от двух до четырёх атомов углерода. Алкинил присоединяется к остальной части молекулы простой связью, например, это могут быть этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил и т.д. Если в данном описании не указано конкретно, алкинильная группа необязательно замещена одним или более следующими заместителями: галогеном, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, trimetil силанилом, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -OC(O)-R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)R<sup>a</sup> (где t равен 1 или 2), -S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (где t равен 1 или 2), -S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (где t равен 1 или 2) и -S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (где t равен 1 или 2), где каждый R<sup>a</sup> независимо обозначает водород, алкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, карбоциклическую группу (необязательно замещённую галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), карбоциклиалкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклик (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклиалкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом).

Термин "алкилен" или "алкиленовая цепь" относится к линейной или разветвлённой двухвалентной углеводородной цепи, соединяющей остальную часть молекулы с группой, состоящей только из атомов углерода и водорода, не содержащей ненасыщенности и имеющей от одного до двенадцати атомов углерода, например, это могут быть метилен, этилен, пропилен, н-бутилен и т.п. Алкиленовая цепь присоединена к остальной части молекулы простой связью и к другой группе простой связью. Алкиленовая цепь может быть присоединена к остальной части молекулы и к другой группе через один атом углерода в алкиленовой цепи или через любые два атома углерода в цепи. Согласно некоторым вариантам алкилен содержит от одного до восьми атомов углерода (например, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкилен). Согласно другим вариантам алкилен содержит от одного до пяти атомов углерода (например, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> алкилен). Согласно другим вариантам алкилен содержит от одного до четырёх атомов углерода (например, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилен). Согласно другим вариантам алкилен содержит от одного до трёх атомов углерода (например, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилен). Согласно другим вариантам алкилен содержит от одного до двух атомов углерода (например, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкилен). Согласно другим вариантам алкилен содержит один атом углерода (например, C<sub>1</sub> алкилен). Согласно другим вариантам алкилен содержит от пяти до восьми атомов углерода (например, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> алкилен). Согласно другим вариантам алкилен содержит от двух до пяти атомов углерода (например, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> алкилен). Согласно другим вариантам алкилен содержит от трёх до пяти атомов углерода (например, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> алкилен). Если в данном описании не указано конкретно, алкинильная группа необязательно замещена одним или более следующими заместителями: галогеном, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, trimetil силанилом, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -OC(O)-R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>,

-OC(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)R<sup>a</sup> (где t равен 1 или 2), -S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (где t равен 1 или 2), -S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (где t равен 1 или 2) и -S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (где t равен 1 или 2), где каждый R<sup>a</sup> независимо обозначает водород, алкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, карбоциклическую группу (необязательно замещённую галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), карбоцикликлалкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклик (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероцикликлалкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом).

Термин "алкинилен" или "алкиниленовая цепь" относится к линейной или разветвлённой двухвалентной углеводородной цепи, соединяющей остальную часть молекулы с группой, состоящей только из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну тройную связь и имеющей от двух до двенадцати атомов углерода. Алкиниленовая цепь присоединена к остальной части молекулы простой связью и к другой группе простой связью. Согласно некоторым вариантам алкинилен содержит от двух до восьми атомов углерода (например, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> алкинилен). Согласно другим вариантам алкинилен содержит от двух до пяти атомов углерода (например, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> алкинилен). Согласно другим вариантам алкинилен содержит от двух до четырёх атомов углерода (например, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкинилен). Согласно другим вариантам алкинилен содержит от двух до трёх атомов углерода (например, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> алкинилен). Согласно другим вариантам алкинилен содержит два атома углерода (например, C<sub>2</sub> алкилен). Согласно другим вариантам алкинилен содержит от пяти до восьми атомов углерода (например, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> алкинилен). Согласно другим вариантам алкинилен содержит от трёх до пяти атомов углерода (например, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> алкинилен). Если в данном описании не указано конкретно, алкинильная группа необязательно замещена одним или более следующими заместителями: галогеном, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсилином, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -OC(O)-R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)R<sup>a</sup> (где t равен 1 или 2), -S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (где t равен 1 или 2), -S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (где t равен 1 или 2) и -S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (где t равен 1 или 2), где каждый R<sup>a</sup> независимо обозначает водород, алкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, карбоциклическую группу (необязательно замещённую галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), карбоцикликлалкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклик (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероцикликлалкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом).

Термин "арил" относится к радикалу, полученному из ароматической моноциклической или мультициклической углеводородной кольцевой системы путём удаления атома водорода из кольцевой углеродной системы. Ароматическая моноциклическая или мультициклическая углеводородная кольцевая система содержит только водород и атомы углерода в количестве от пяти до восемнадцати, где по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, то есть, оно содержит циклическую делокализованную (4n+2)  $\pi$ -электронную систему в соответствии с теорией Хюккеля. Кольцевая система, из которой получены арильные группы, включает, но без ограничения, такие группы, как бензольная, флуореновая, индановая, инденовая, тетралиновая и нафталиновая. Если иное не указано конкретно в данном описании, термин "арил" или префикс "ар-" (например, в "аралкиле") включает арильные радикалы, необязательно замещённые одним или более заместителями, независимо выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, циано, нитро, необязательно замещённого арила, необязательно замещённого аралкила, необязательно замещённого аралкенила, необязательно замещённого аралкина, необязательно замещённого карбоциклила, необязательно замещённого гетероцикликлалкила, необязательно замещённого гетероарила, необязательно замещённого гетероарилалкила, -R<sup>b</sup>-OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-C(O)R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-C(O)OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-O-R<sup>c</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)S(O)R<sup>a</sup> (где t равен 1 или 2), -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (где t равен 1 или 2), -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (где t равен 1 или 2) и -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (где t равен 1 или 2), где каждый R<sup>a</sup> независимо обозначает водород, алкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, циклоалкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), циклоалкилалкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклик (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероцикликлалкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарилалкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом).

рокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), каждый  $R^b$  независимо обозначает простую связь или линейную или разветвлённую алкиленовую или алкениленовую цепь и  $R^c$  обозначает линейную или разветвлённую алкиленовую или алкениленовую цепь, и где каждый из указанных выше заместителей является незамещённым, если не указано иное.

Термин "аралкил" относится к радикалу формулы  $-R^c$ -арил, где  $R^c$  является алкиленовой цепью, определение которой приведено выше, например метиленом, этиленом и т.п. Алкиленовая часть цепи является необязательно замещённой, как описано выше для алкиленовой цепи. Арильная часть аралкильного радикала является необязательно замещённой, как описано выше для арильной группы.

Термин "аралкенил" относится к радикалу формулы  $-R^d$ -арил, где  $R^d$  обозначает алкениленовую цепь, определение которой приведено выше. Арильная часть аралкенильного радикала является необязательно замещённой, как описано выше для арильной группы. Алкениленовая цепь аралкенильного радикала является необязательно замещённой, как описано выше для алкениленовой группы.

Термин "аралкинил" относится к радикалу формулы  $-R^e$ -арил, где  $R^e$  обозначает алкиниленовую цепь, определение которой приведено выше. Арильная часть аралкинильного радикала является необязательно замещённой, как описано выше для арильной группы. Алкиниленовая цепь аралкинильного радикала является необязательно замещённой, как описано выше для алкиниленовой группы.

Термин "аралкокси" относится к радикалу  $-O-R^c$ -арил, присоединённому через атом кислорода, где  $R^c$  обозначает алкиленовую цепь, определение которой приведено выше, например, это могут быть метилен, этилен и т. п. Алкиленовая часть аралкильного радикала является необязательно замещённой, как описано выше для алкиленовой цепи. Арильная часть аралкильного радикала является необязательно замещённой, как описано выше для арильной группы.

Термин "карбоциклик" относится к стабильному неароматическому моноциклическому или поликлическому радикалу, состоящему только из атомов углерода и водорода, который включает конденсированную или мостиковую кольцевую систему, содержащую от трёх до пятнадцати атомов углерода. Согласно некоторым вариантам карбоциклик содержит от трёх до десяти атомов углерода. Согласно другим вариантам карбоциклик содержит от пяти до семи атомов углерода. Карбоциклик присоединяется к остальной части молекулы простой связью. Карбоциклик может быть насыщенным (то есть, содержащим только связи С-С) или ненасыщенным (то есть, содержащим одну или более двойных связей или тройных связей.) Полностью насыщенный карбоциклический радикал также называется "циклоалкилом." Примеры моноциклических циклоалкилов включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопентил и циклооктил. Ненасыщенный карбоциклик называется также "циклоалкенилом." Примеры моноциклических циклоалкенилов включают, например, циклопентенил, циклогексенил, циклопентенил и циклооктенил. Полициклические карбоциклические радикалы включают, например, адамантил, норборнил (то есть, бицикло[2.2.1]гептанил), норборненил, декалинил, 7,7-диметиляцикло[2.2.1]гептанил и т.п. Если в данном описании не указано конкретно иное, термин "карбоциклик" включает карбоциклические радикалы, которые необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещённого арила, необязательно замещённого аралкила, необязательно замещённого карбоциклила, необязательно замещённого карбоцикликлиалкила, необязательно замещённого гетероциклила, необязательно замещённого гетероарилала, необязательно замещённого гетероарилалкила,  $-R^b$ -OR<sup>a</sup>,  $-R^b$ -OC(O)-R<sup>a</sup>,  $-R^b$ -OC(O)-OR<sup>a</sup>,  $-R^b$ -OC(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>,  $-R^b$ -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>,  $-R^b$ -C(O)R<sup>a</sup>,  $-R^b$ -C(O)OR<sup>a</sup>,  $-R^b$ -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>,  $-R^b$ -O-R<sup>c</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>,  $-R^b$ -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>,  $-R^b$ -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>,  $-R^b$ -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (где  $t$  равен 1 или 2),  $-R^b$ -S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (где  $t$  равен 1 или 2),  $-R^b$ -S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (где  $t$  равен 1 или 2) и  $-R^b$ -S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (где  $t$  равен 1 или 2), где каждый  $R^a$  независимо обозначает водород, алкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, циклоалкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), циклоалкилалкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклик (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероцикликлиалкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), каждый  $R^b$  независимо обозначает простую связь или линейный или разветвлённый алкилен или алкиленовую цепь и  $R^c$  обозначает линейный или разветвлённый алкилен или алкиленовую цепь, и где каждый из указанных выше заместителей является незамещённым, если не указано иное.

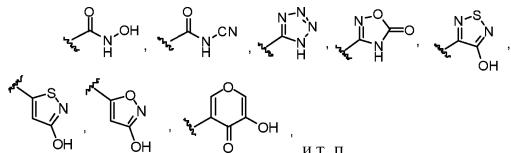
Термин "карбоцикликлиалкил" относится к радикалу формулы  $-R^c$ -карбоциклик, где  $R^c$  обозначает алкиленовую цепь, определение которой приведено выше. Алкиленовая цепь и карбоциклический радикал являются необязательно замещёнными, как указано выше.

Термин "карбоцикликлиалкинил" относится к радикалу формулы  $-R^c$ -карбоциклик, где  $R^c$  обозначает

алкиниленовую цепь, определение которой приведено выше. Алкиниленовая цепь и карбоциклический радикал являются необязательно замещёнными, как указано выше.

Термин "карбоцикликалалкокси" относится к радикалу формулы  $-O-R^c$ -карбоциклил, присоединённому через атом кислорода, где  $R^c$  обозначает алкиленовую цепь, определение которой приведено выше. Алкиленовая цепь и карбоциклический радикал являются необязательно замещёнными, как указано выше.

Используемый в данной заявке термин "биоизостер карбоновой кислоты" относится в функциональной группе или фрагменту, который проявляет физические, биологические и/или химические свойства, похожие на свойства карбоновой кислоты. Примеры биоизостеров карбоновой кислоты включают, но без ограничения:



Термины "гало" или "галоген" относятся к заместителям брому, хлору, фтору или йоду.

Термин "фторалкил" относится к алкильному радикалу, определение которого приведено выше, который замещён одним или более атомами фтора, как указано выше, например это может быть трифторометил, дифторометил, фторометил, 2,2,2-трифторэтил, 1-фторометил-2-фторэтил и т.п. Алкильная часть фторалкильного радикала может быть необязательно замещена, как указано выше для алкильной группы.

Термин "гетероциклик" относится к стабильному 3-18-членному неароматическому кольцевому радикалу, который содержит от двух до двенадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Если в данном описании не указано конкретно иное, гетероциклический радикал является моноциклической, бициклической, трициклической или тетрациклической кольцевой системой, которая может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы. Гетероатомы в гетероциклическом радикале могут быть необязательно окисленными. Один или более атомов азота, если они имеются, могут быть необязательно кватернизованы. Гетероциклический радикал является частично или полностью насыщенным. Гетероциклик может быть присоединён к остальной части молекулы через любой атом кольца (кольец). Примеры таких гетероциклических радикалов включают, но без ограничения, диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинукилидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотиоморфолинил и 1,1-диоксотиоморфолинил. Если в данном описание не указано конкретно иное, термин "гетероциклик" включает гетероциклические радикалы, определение которых приведено выше, которые необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещённого арила, необязательно замещённого аралкила, необязательно замещённого аралкенила, необязательно замещённого аралкинила, необязательно замещённого гетероциклила, необязательно замещённого гетероцикликалкила, необязательно замещённого гетероарила, необязательно замещённого гетероарилалкила,  $-R^b-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-R^a$ ,  $-R^b-OC(O)-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-C(O)R^a$ ,  $-R^b-C(O)OR^a$ ,  $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-R^b-N(R^a)S(O)R^a$  (где  $t$  равен 1 или 2),  $-R^b-S(O)R^a$  (где  $t$  равен 1 или 2),  $-R^b-S(O)_tR^a$  (где  $t$  равен 1 или 2) и  $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (где  $t$  равен 1 или 2), где каждый  $R^a$  независимо обозначает водород, алкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, циклоалкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), циклоалкилалкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклик (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероцикликалкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), каждый  $R^b$  независимо обозначает простую связь или линейный или разветвлённый алкилен или алкиленовую цепь и  $R^c$  обозначает линейный или разветвлённый алкилен или алкиленовую цепь, и где каждый из указанных выше заместителей является незамещённым, если не указано иное.

Термин "N-гетероциклик" или "N-присоединённый гетероциклик" относится к гетероциклическому радикалу, определение которого приведено выше, содержащему по меньшей мере один атом азота, где гетероциклический радикал присоединяется к остальной части молекулы через атом азота в гетероциклическом радикале. N-гетероциклический радикал является необязательно замещённым, как описано выше для гетероциклических радикалов. Примеры таких N-гетероциклических радикалов включают, но без

ограничения, 1-мормолинил, 1-пиперидинил, 1-пиперазинил, 1-пирролидинил, пиразолидинил, имидазолинил и имидазолидинил.

Термин "С-гетероциклик" или "С-присоединённый гетероциклик" относится к гетероциклическому радикалу, определение которого приведено выше, содержащему по меньшей мере один гетероатом, где гетероциклический радикал присоединяется к остальной части молекулы через атом углерода в гетероциклическом радикале. С-гетероциклический радикал является необязательно замещённым, как описано выше для гетероциклических радикалов. Примеры таких С-гетероциклических радикалов включают, но без ограничения, 2-мормолинил, 2- или 3- или 4-пиперидинил, 2-пиперазинил, 2- или 3-пирролидинил и т.п.

Термин "гетероцикликалкил" относится к радикалу формулы  $-R^c\text{-гетероциклик}$ , где  $R^c$  обозначает алкилен, определение которого приведено выше. Если гетероциклик является азотсодержащим, этот гетероциклик необязательно присоединён к алкильному радикалу у атома азота. Алкиленовая цепь гетероцикликалкильного радикала является необязательно замещённой, как указано выше для алкиленовой цепи. Гетероциклическая часть гетероцикликалкильного радикала является необязательно замещённой, как указано выше для гетероциклической группы.

Термин "гетероцикликалкокс" относится к радикалу формулы  $-O-R^c\text{-гетероциклик}$ , присоединённому через атом кислорода, где  $R^c$  обозначает алкиленовую цепь, определение которой приведено выше. Если гетероциклик является азотсодержащим, этот гетероциклик необязательно присоединён к алкильному радикалу у атома азота. Алкиленовая цепь гетероцикликалкоксильного радикала является необязательно замещённой, как указано выше для алкиленовой цепи. Гетероциклическая часть гетероцикликалкоксильного радикала является необязательно замещённой, как указано выше для гетероциклической группы.

Термин "гетероарил" относится к радикалу, полученному из 3-18-членного ароматического кольцевого радикала, который содержит от двух до семнадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Используемый в данной заявке гетероарильный радикал может быть моноциклической, бициклической, трициклической и тетрациклической кольцевой системой, где по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, то есть, оно содержит циклическую делокализованную  $(4n+2)\pi$ -электронную систему в соответствии с теорией Хюккеля. Гетероарил включает конденсированные или мостиковые кольцевые системы. Гетероатом (-ы) в гетероарильном радикале может (могут) быть необязательно окисленным(и). Один или более атомов азота, если они имеются, могут быть необязательно кватернизованы. Гетероарил присоединяется к остальной части молекулы через любой атом кольца (коец). Примеры гетероарилов включают, но без ограничения, азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензиндолил, 1,3-бензодиоксолил, бензофуранил, бензооксазолил, бензо[d]тиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, бензо[b][1,4]оксазинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензооксазолил, бензодиоксолил, бензодиоксиил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотиено[3,2-d]пиридинил, бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-а]пиридинил, карбазолил, циннолинил, циклопента[d]пиридинил, 6,7-дигидро-5Н-цикlopента[4,5]тиено[2,3-d]пиридинил, 5,6-дигидробензо[1h]хиназолинил, 5,6-дигидробензо[1h]циннолинил, 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридинил, дibenзофуранил, дibenзотиофенил, фуранил, фуранонил, фуро[3,2-с]пиридинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиридинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиридинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиридинил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, 5,8-метано-5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, нафтиридинил, 1,6-нафтиридинонил, оксадиазолил, 2-оксоазепинил, оксазолил, оксиранил, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-октагидробензо[h]хиназолинил, 1-фенил-1Н-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиразоло[3,4-d]пиридинил, пиридинил, пиридо[3,2-d]пиридинил, пиридо[3,4-d]пиридинил, пиразинил, пиридинил, пиридинил, пиридинил, пирролил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиридинил, 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогепта[4,5]тиено[2,3-d]пиридинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,5-c]пиридинил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил, тиено[2,3-d]пиридинил, тиено[3,2-d]пиридинил, тиено[2,3-c]пиридинил и тиофенил (то есть, тиенил). Если в данном описании не указано конкретно иное, термин "гетероарил" включает гетероарильные радикалы, определение которых приведено выше, которые необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещённого арила, необязательно замещённого аралкила, необязательно замещённого аралкенила, необязательно замещённого аралкинила, необязательно замещённого карбоциклила, необязательно замещённого гетероциклила, необязательно замещённого гетероцикликалкила, необязательно замещённого гетероарила, необязательно замещённого гетероарилалкила,  $-R^b\text{-OR}^a$ ,  $-R^b\text{-OC(O)-R}^a$ ,  $-R^b\text{-OC(O)-OR}^a$ ,  $-R^b\text{-OC(O)-N(R}^a\text{)}_2$ ,  $-R^b\text{-N(R}^a\text{)}_2$ ,  $-R^b\text{-C(O)-R}^a$ ,  $-R^b\text{-C(O)OR}^a$ ,  $-R^b\text{-C(O)N(R}^a\text{)}_2$ ,  $-R^b\text{-O-R}^c\text{-C(O)N(R}^a\text{)}_2$ ,  $-R^b\text{-N(R}^a\text{)C(O)OR}^a$ ,  $-R^b\text{-N(R}^a\text{)C(O)R}^a$ ,  $-R^b\text{-N(R}^a\text{)S(O)R}^a$  (где  $t$  равен 1 или 2),  $-R^b\text{-S(O)}_t\text{R}^a$  (где  $t$  равен 1 или 2),  $-R^b\text{-S(O)}_t\text{OR}^a$  (где  $t$  равен 1 или 2) и  $-R^b\text{-S(O)}_t\text{N(R}^a\text{)}_2$  (где  $t$  равен 1 или 2), где каждый  $R^a$

независимо обозначает водород, алкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, циклоалкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), циклоалкилалкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклик (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклический алкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещённый галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), каждый  $R^b$  независимо обозначает простую связь или линейный или разветвлённый алкилен или алкиленовую цепь и  $R^c$  обозначает линейный или разветвлённый алкилен или алкиленовую цепь, и где каждый из указанных выше заместителей является незамещённым, если не указано иное.

Термин "N-гетероарил" относится к гетероарильному радикалу, определение которого приведено выше, содержащему по меньшей мере один атом азота, который присоединён к остальной части молекулы через атом азота в гетероарильном радикале. N-гетероарильный радикал является необязательно замещённым, как описано выше для гетероарильных радикалов.

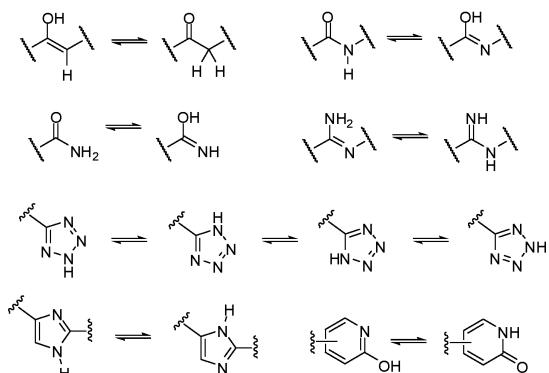
Термин "C-гетероарил" относится к гетероарильному радикалу, определение которого приведено выше, содержащему по меньшей мере один гетероатом, и где гетероарильный радикал присоединяется к остальной части молекулы через атом углерода в гетероарильном радикале. C-гетероарильный радикал является необязательно замещённым, как описано выше для гетероарильных радикалов.

Термин "гетероарилалкил" относится к радикалу формулы  $-R^c$ -гетероарил, где  $R^c$  обозначает алкиленовую цепь, определение которой приведено выше. Если гетероарил является азотсодержащим гетероарилом, гетероарил необязательно присоединён к алкильному радикалу у атома азота. Алкиленовая цепь гетероарилалкильного радикала является необязательно замещённой, как указано выше для алкиленовой цепи. Гетероарильная часть гетероарилалкильного радикала является необязательно замещённой, как указано выше для гетероарильной группы.

Термин "гетероарилалкокси" относится к радикалу формулы  $-O-R^c$ -гетероарил, присоединённому через атом кислорода, где  $R^c$  обозначает алкиленовую цепь, определение которой приведено выше. Если гетероарил является азотсодержащим гетероарилом, гетероарил необязательно присоединён к алкильному радикалу у атома азота. Алкиленовая цепь гетероарилалкоксильного радикала является необязательно замещённой, как указано выше для алкиленовой цепи. Гетероарильная часть гетероарилалкоксильного радикала является необязательно замещённой, как указано выше для гетероарильной группы.

Соединения, описанные в данной заявке, могут содержать один или более асимметрических центров и поэтому могут образовывать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые можно определить, в терминах абсолютной стереохимии, как (R)- или (S)-. Если не указано иное, подразумевается, что все стереоизомерные формы соединений, описанных в данной заявке, охвачены настоящим изобретением. Когда соединения, описанные в данной заявке, содержат двойные алкеновые связи, и, если не указано иное, подразумевается, что данное изобретение включает и E, и Z геометрические изомеры (например, цис или транс). Аналогично, все возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы и все таутомерные формы также включены в данное изобретение. Термин "геометрический изомер" относится к E- или Z-геометрическим изомерам (например, цис или транс) двойной алкеновой связи. Термин "изомер положения" относится к структурным изомерам вокруг центрального кольца, таким как орто-, мета- и пара- изомерам вокруг бензольного кольца.

Термин "таутомер" относится к молекуле, в которой возможен сдвиг протона от одного атома в молекуле к другому атому в той же самой молекуле. Согласно некоторым вариантам соединения, представленные в данной заявке, могут существовать в виде таутомеров. В обстоятельствах, когда возможна таутомеризация, будет существовать химическое равновесие таутомеров. Точное отношение таутомеров будет зависеть от нескольких факторов, включая физическое состояние, температуру, растворитель и pH. Некоторые примеры таутомерного равновесия включают следующие:



Термины "необязательный" или "необязательно" означают, что описанное затем событие или обстоятельство может или не может иметь место и что данное описание включает случаи, когда событие или обстоятельство имеет место, и случаи, когда этого нет. Например, термин "необязательно замещённый арил" означает, что арильный радикал может быть или не может быть замещён и что данное изобретение включает и замещённые арильные радикалы, и арильные радикалы, не имеющие заместителей.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" включает соли присоединения и кислот, и оснований. Фармацевтически приемлемая соль любого одного из замещённых производных гетероциклических соединений, описанных в данной заявке, охватывает любую и все фармацевтически приемлемые формы солей. Предпочтительные фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в данной заявке, являются фармацевтически приемлемыми солями присоединения кислот и фармацевтически приемлемыми солями присоединения оснований.

Термин "фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты" относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются нежелательными биологически или иным образом и которые образованы с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, йодистоводородная кислота, фтористоводородная кислота, фосфористая кислота и т.п. Включены также соли, которые образованы с органическими кислотами, такими как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещённые алкановые кислоты, гидроксилсодержащие алкановые кислоты, алкандиевые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и т.п., которые включают, например, уксусную кислоту, трифтормукусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфокислоту, салициловую кислоту и т.д. Примеры солей включают, таким образом, сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, нитраты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, трифторацетаты, пропионаты, каприлаты, изобутираты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, манделаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, фталаты, бензосульфонаты, толуолсульфонаты, фенилацетаты, цитраты, лактаты, тартраты, метансульфонаты и т.п. Заявлены также соли аминокислот, такие как аргинаты, глюконаты и галактуронаты (см., например, публикацию Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Science, 66: 1-19 (1997), которая полностью включена в данную заявку посредством отсылки). Соли присоединения кислот к основным соединениям могут быть получены путём контактирования свободных оснований с достаточным количеством желательной кислоты с получением соли в соответствии со способами и методиками, с которыми знаком специалист в данной области.

Термин "фармацевтически приемлемая соль присоединения основания" относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот и которые не являются нежелательными биологически или иным образом. Эти соли получают при добавлении неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований могут быть образованы с металлами или аминами, такими как щелочные и щелочноземельные металлы или органические амины. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, но без ограничения, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т. п. Соли, полученные из органических оснований, включают, но без ограничения, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещённых аминов, включая замещённые амины природного происхождения, циклических аминов и основных ионообменных смол, например соли изопропиламина, триметиламина, диэтиламина, триэтиламина, трипропиламина, этаноламина, диэтаноламина, 2-диметиламиноэтанола, 2-диэтиламиноэтанола, дициклогексиламина, лизина, аргинина, гистидина, кофеина, прокаина, N,N-дibenзилэтилендиамина, хлорпрокаина, гидрабамина, холина, бетаина, этилендиамина, этилендиамилина, N-метилглюкамина, глюкозамина, метилглюкамина, теобромина, пуринов, пиперазина, пиперидина, N-этилпиперидина, полиаминных смол и т. п. См. Berge et al., *supra*.

Используемые в данной заявке термины "лечение" или "терапия", или "временное облегчение", или "уменьшение интенсивности" используются в этой заявке как взаимозаменяемые. Эти термины относятся к подходу для получения благоприятных или желательных результатов, включая, но без ограничения, терапевтическое действие или профилактическое действие. Под "терапевтическим действием" подразумевают ликвидацию или уменьшение интенсивности заболевания, которое подвергается лечению. Терапевтический результат достигается также с исчезновением или уменьшением интенсивности одного или более физиологических симптомов заболевания, таким образом, что у пациента наблюдается улучшение, несмотря на то, что пациент ещё может быть болен заболеванием, подвергающимся лечению. Для достижения профилактического результата композиции могут вводиться пациенту, который рискует заболеть конкретным заболеванием, или пациенту, который сообщает о появлении одного или более физиологических симптомов заболевания, даже хотя диагноз этого заболевания может быть ещё не установлен.

Термин "пролекарство" относится к соединению, которое может быть превращено в биологически

активное соединение, описанное в данной заявке, в физиологических условиях или путём сольволиза. Таким образом, термин "пролекарство" относится к предшественнику биологически активного соединения, который является биологически приемлемым. Пролекарство может быть неактивным при введении субъекту, но оно может превращаться *in vivo* в активное соединение, например, при гидролизе. Пролекарство часто имеет преимущество в отношении растворимости, совместимости с тканями или отсроченного высвобождения в организме млекопитающего (см., например, Bundgaard, H., *Design of Prodrugs* (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)).

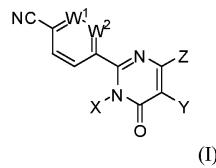
Описание пролекарств приведено в публикациях Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, vol. 14 и *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, обе из которых включены в данную заявку по-средством отсылки.

Термин "пролекарство" включает также любые ковалентно связанные носители, которые высвобождают активное соединение *in vivo*, когда такое пролекарство вводится млекопитающему. Пролекарства активного соединения, описанные в данной заявке, могут быть получены путём модификации функциональных групп, содержащихся в активном соединении, таким образом, чтобы эти модификации приводили к расщеплению, или путём рутинного воздействия, или *in vivo*, с получением родительского активного соединения. Пролекарства включают соединения, в которых гидроксильная группа, аминогруппа или меркаптогруппа соединена с любой группой, которая, когда пролекарство активного соединения вводится млекопитающему, расщепляется с образованием свободной гидроксильной группы, аминогруппы или меркаптогруппы, соответственно. Примеры пролекарств включают, но без ограничения, ацетатные, формиатные и бензоатные производные функциональных спиртовых групп или аминогрупп в активном соединении и т.п.

#### Замещённые производные гетероциклических соединений

В данной заявке описаны замещённые производные гетероциклических соединений, которые представляют собой лизинспецифические ингибиторы деметилазы-1. Эти соединения и композиции, содержащие эти соединения, пригодны для лечения рака и неопластического заболевания. Соединения, описанные в данной заявке, пригодны для лечения рака простаты, рака молочной железы, рака мочевого пузыря, рака лёгкого и/или меланомы и т.п.

Один из вариантов предусматривает соединение, имеющее структуру, представленную формулой (I), или его фармацевтически приемлемую соль



(I)

где,  $W^1$  и  $W^2$  независимо выбраны из N, C- или C-F;

X выбран из водорода, необязательно замещённого алкила, необязательно замещённого алcoxи, необязательно замещённого алкиламино, необязательно замещённого алкинила, необязательно замещённого циклоалкилалкинила, необязательно замещённого (циклоалкилалкил)алкинила, необязательно замещённого гетероцикликлалкинила, необязательно замещённого (гетероцикликлалкил)алкинила, необязательно замещённого арила или необязательно замещённого гетероарила; и

Z выбран из необязательно замещённой группы, выбранной из N-гетероциклила, -C(O)-N-гетероциклила, -O-гетероцикликлалкила, -N(H)-гетероцикликлалкила, -N(H)-алкила, -N(Me)-алкила или -N(Me)-гетероцикликлалкила.

Другой вариант предусматривает соединение или фармацевтически приемлемую соль формулы (I), где  $W^2$  обозначает C-H. Другой вариант предусматривает соединение или фармацевтически приемлемую соль формулы (I), где  $W^2$  обозначает C-F. Другой вариант предусматривает соединение или фармацевтически приемлемую соль формулы (I), где  $W^1$  обозначает C-H. Другой вариант предусматривает соединение или фармацевтически приемлемую соль формулы (I), где  $W^1$  обозначает N.

Другой вариант предусматривает соединение или фармацевтически приемлемую соль формулы (I), где X обозначает необязательно замещённый арил или необязательно замещённый гетероарил.

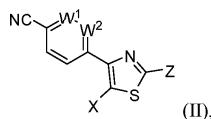
Другой вариант предусматривает соединение или фармацевтически приемлемую соль формулы (I), где X обозначает необязательно замещённый арил. Другой вариант предусматривает соединение или фармацевтически приемлемую соль формулы (I), где X обозначает необязательно замещённый арил, и необязательно замещённый арил представляет собой необязательно замещённый фенил.

Другой вариант предусматривает соединение или фармацевтически приемлемую соль формулы (I), где X обозначает необязательно замещённый гетероарил. Другой вариант предусматривает соединение или фармацевтически приемлемую соль формулы (I), где X обозначает необязательно замещённый гетероарил и необязательно замещённый гетероарил выбран из необязательно замещённого пиридинила, необязательно замещённого пиразинила, необязательно замещённого пиразолила, необязательно замещённого индазолила, необязательно замещённого азазиназоли-



зательно замещённый С<sub>1</sub> алкил. Другой вариант предусматривает соединение или фармацевтически приемлемую соль формулы (I), где Y обозначает необязательно замещённый алкил, и необязательно замещённый алкил представляет собой необязательно замещённый метил.

Один из вариантов предусматривает соединение, имеющее структуру, представленную формулой (II), или его фармацевтически приемлемую соль



где  $W^1$  и  $W^2$  независимо выбраны из N, C-H или C-F;

Х выбран из водорода, необязательно замещённого алкила, необязательно замещённого алкокси, необязательно замещённого алкиламино, необязательно замещённого алкинила, необязательно замещённого циклоалкилалкинила, необязательно замещённого (циклоалкилалкил)алкинила, необязательно замещённого гетероцикликапропирилалкинила, необязательно замещённого (гетероцикликапропирил)алкинила, необязательно замещённого арила или необязательно замещённого гетероарила и

Z выбран из необязательно замещённой группы, выбранной из N-гетероциклила, -C(O)-N-гетероциклила, -O-гетероциклилалкила, -N(H)-гетероциклилалкила, -N(H)-алкила, -N(Me)-алкила или -N(Me)-гетероциклилалкила.

Другой вариант предусматривает соединение, имеющее структуру, представленную формулой (II), или его фармацевтически приемлемую соль, где  $W^2$  обозначает С-Н. Другой вариант предусматривает соединение, имеющее структуру, представленную формулой (II), или его фармацевтически приемлемую соль, где  $W^1$  обозначает С-Ф. Другой вариант предусматривает соединение, имеющее структуру, представленную формулой (II), или его фармацевтически приемлемую соль, где  $W^1$  обозначает С-Н. Другой вариант предусматривает соединение, имеющее структуру, представленную формулой (II), или его фармацевтически приемлемую соль, где  $W^1$  обозначает N.

Другой вариант предусматривает соединение или его фармацевтически приемлемую соль формулы (II), где X обозначает необязательно замещённый арил или необязательно замещённый гетероарил.

Другой вариант предусматривает соединение или его фармацевтически приемлемую соль формулы (II), где X обозначает необязательно замещённый арил. Другой вариант предусматривает соединение или его фармацевтически приемлемую соль формулы (II), где X обозначает необязательно замещённый арил, и необязательно замещённый арил представляет собой необязательно замещённый фенил.

Другой вариант предусматривает соединение или его фармацевтически приемлемую соль формулы (II), где X обозначает необязательно замещённый гетероарил. Другой вариант предусматривает соединение или его фармацевтически приемлемую соль формулы (II), где X обозначает необязательно замещённый гетероарил и необязательно замещённый гетероарил выбран из необязательно замещённого пиридинила, необязательно замещённого пиrimидинила, необязательно замещённого пиразинила, необязательно замещённого пиразолила, необязательно замещённого индазолила, необязательно замещённого азаниндиназолила, необязательно замещённого изоиндиназолила, необязательно замещённого индолила, необязательно замещённого азаниндолила, необязательно замещённого бензимидазолила или необязательно замещённого азабензимидазолила.

другой вариант предусматривает соединение или его фармацевтически приемлемую соль формулы (II), где X обозначает необязательно замещённый алкинил, необязательно замещённый циклоалкилалкинил, необязательно замещённый (циклоалкилалкил)алкинил, необязательно замещённый гетероциклический алкинил или необязательно замещённый (гетероциклический алкил)алкинил.

Другой вариант предусматривает соединение или его фармацевтически приемлемую соль формулы (II), где Z обозначает необязательно замещённый -O-гетероцикликапил. Другой вариант предусматривает соединение или его фармацевтически приемлемую соль формулы (II), где Z обозначает необязательно замещённый -O-гетероцикликапил, при этом гетероцикликапильная группа имеет формулу  $-R^c$ -гетероциклик и  $R^c$  обозначает необязательно замещённую  $C_1-C_3$  алкиленовую цепь. Другой вариант предусматривает соединение или его фармацевтически приемлемую соль формулы (II), где Z обозначает необязательно замещённый -O-гетероцикликапил, при этом гетероцикликапильная группа имеет формулу  $-R^c$ -гетероциклик и  $R^c$  обозначает необязательно замещённую  $C_1$  алкиленовую цепь. Другой вариант предусматривает соединение или его фармацевтически приемлемую соль формулы (II), где Z обозначает необязательно замещённый -O-гетероцикликапил, при этом гетероцикликапильная группа имеет формулу  $-R^c$ -гетероцикликапил, и гетероциклик является необязательно замещённым азотсодержащим 4-, 5-, 6- или 7-членным гетероциклем.

Другой вариант предусматривает соединение или его фармацевтически приемлемую соль формулы (II), где Z обозначает необязательно замещённый  $-N(H)$ -гетероцикликапил. Другой вариант предусматривает соединение или его фармацевтически приемлемую соль формулы (II), где Z обозначает необязательно замещённый  $-N(H)$ -гетероцикликапил, гетероцикликапильная группа имеет формулу  $-R^c$ -гетероциклик и  $R^c$  обозначает необязательно замещённую  $C_1-C_3$  алкиленовую цепь. Другой вариант предусматривает соединение или его фармацевтически приемлемую соль формулы (II), где Z обозначает

необязательно замещённый  $-N(H)$ -гетероциклик, гетероциклик-алкильная группа имеет формулу  $-R^c$ -гетероциклик, и  $R^c$  обозначает необязательно замещённую  $C_1$  алкиленовую цепь. Другой вариант предусматривает соединение или его фармацевтически приемлемую соль формулы (II), где  $Z$  обозначает необязательно замещённый  $-N(H)$ -гетероциклик, гетероциклик-алкильная группа имеет формулу  $-R^c$ -гетероциклик и  $R^c$  обозначает необязательно замещённый азотсодержащий 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклик.

Другой вариант предусматривает соединение или его фармацевтически приемлемую соль формулы (II), где  $Z$  обозначает необязательно замещённый  $-N(Me)$ -гетероциклик. Другой вариант предусматривает соединение или его фармацевтически приемлемую соль формулы (II), где  $Z$  обозначает необязательно замещённый  $-N(Me)$ -гетероциклик, гетероциклик-алкильная группа имеет формулу  $-R^c$ -гетероциклик и  $R^c$  обозначает необязательно замещённую  $C_1-C_3$  алкиленовую цепь. Другой вариант предусматривает соединение или его фармацевтически приемлемую соль формулы (II), где  $Z$  обозначает необязательно замещённый  $-N(Me)$ -гетероциклик, гетероциклик-алкильная группа имеет формулу  $-R^c$ -гетероциклик и  $R^c$  обозначает необязательно замещённую  $C_1$  алкиленовую цепь. Другой вариант предусматривает соединение или его фармацевтически приемлемую соль формулы (II), где  $Z$  обозначает необязательно замещённый  $-N(Me)$ -гетероциклик, гетероциклик-алкильная группа имеет формулу  $-R^c$ -гетероциклик и гетероциклик является необязательно замещённым азотсодержащим 4-, 5-, 6- или 7-членным гетероциклом.

Другой вариант предусматривает соединение или его фармацевтически приемлемую соль формулы (II), где  $Z$  обозначает необязательно замещённый N-гетероциклик. Другой вариант предусматривает соединение или его фармацевтически приемлемую соль формулы (II), где  $Z$  обозначает необязательно замещённый N-гетероциклик и необязательно замещённый N-гетероциклик является 4-, 5-, 6- или 7-членным гетероциклом. Другой вариант предусматривает соединение или его фармацевтически приемлемую соль формулы (II), где  $Z$  обозначает необязательно замещённый N-гетероциклик и необязательно замещённый N-гетероциклик является 6-членным гетероциклом.

Другой вариант предусматривает соединение или его фармацевтически приемлемую соль формулы (II), где  $Z$  обозначает необязательно замещённый N-гетероциклик и необязательно замещённый N-гетероциклик является необязательно замещённым пиперидином. Другой вариант предусматривает соединение или его фармацевтически приемлемую соль формулы (II), где  $Z$  обозначает необязательно замещённый N-гетероциклик и необязательно замещённый N-гетероциклик является необязательно замещённым пиперидином, и необязательно замещённый пиперидин является необязательно замещённым 4-аминопиперидином.

Другой вариант предусматривает соединение или его фармацевтически приемлемую соль формулы (II), где  $Z$  обозначает необязательно замещённый  $-C(O)-N$ -гетероциклик. Другой вариант предусматривает соединение или его фармацевтически приемлемую соль формулы (II), где  $Z$  обозначает необязательно замещённый  $-C(O)-N$ -гетероциклик и необязательно замещённый N-гетероциклик является необязательно замещённым пиперидином.

Согласно некоторым вариантам замещённые производные гетероциклических соединений, описанные в данной заявке, имеют структуру, представленную в табл. 1.

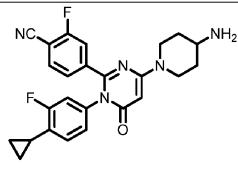
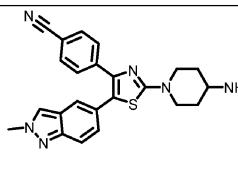
Таблица 1

Пример химического соединения	Структура	Название
1		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил
2		<i>cis</i> -4-(2-{декагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил}-5-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)бензонитрил
3		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(1-метил-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил

4		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-{1-метил-1Н-пиразоло[3,4- <i>b</i> ]пиридин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил
5		4-(2-{2,8-диазасицикло[4.5]декан-8-ил}-5-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)бензонитрил
6		4-[5-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-{октагидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил
7		4-[5-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-{октагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил
8		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(1-метил-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил
9		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-{3-метил-3Н-имидазо[4,5- <i>b</i> ]пиридин-6-ил}-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил
10		<i>cis</i> -4-(2-{декагидропирроло[3,4- <i>d</i> ]азепин-6-ил}-5-(1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)бензонитрил
11		<i>cis</i> -4-(2-{декагидропирроло[3,4- <i>d</i> ]азепин-6-ил}-5-{1-метил-1Н-пиразоло[3,4- <i>b</i> ]пиридин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил)бензонитрил
12		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-{1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил}-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил
13		4-(2-{декагидропирроло[3,4- <i>d</i> ]азепин-6-ил}-5-{1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил}-1,3-тиазол-4-ил)бензонитрил

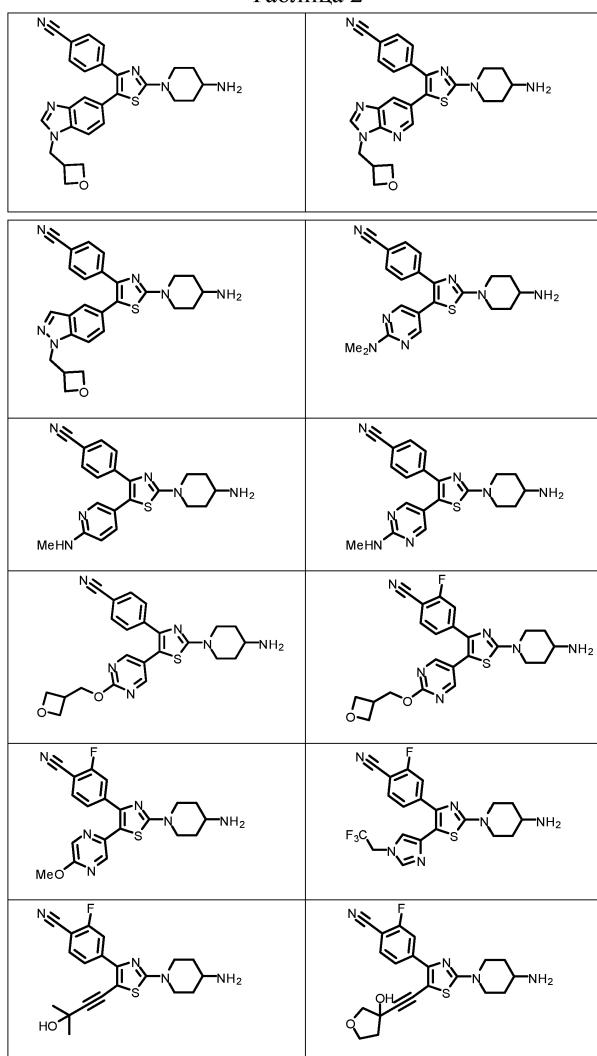
14		4-[5-[1-(циклоопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-{декагидропирроло[3,4-д]азепин-6-ил}-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил
15		4-[5-[1-(циклоопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-{декагидропирроло[3,4-д]азепин-6-ил}-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил
16		4-[2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-5-(1-метил-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил
17		4-[2-[(3S)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-5-(1-метил-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил)-1,3-тиазол-4-у]бензонитрил
18		4-[2-(4-аминопиперидин-1-карбонил)-5-(1-метил-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил
19		4-[2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-5-(4-метилфенил)-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил
12		4-[2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-5-{3-метил-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-6-ил}-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил
21		4-[2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-5-{1-(2,2,2-трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил}-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил
22		4-[2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-5-[1-(циклоопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил
23		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-1,3-тиазол-4-тл]бензонитрил

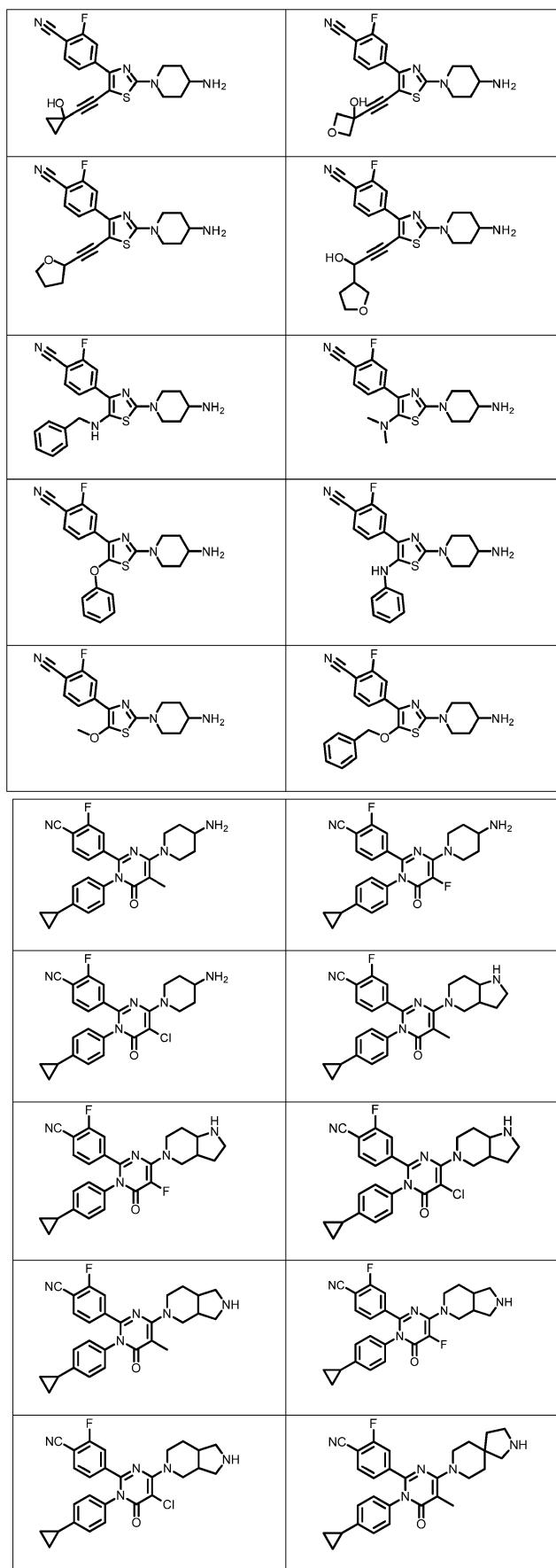
24		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил
25		4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-{3-метил-3Н-имидазо[4,5-Ь]пиридин-6-ил}-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил
26		4-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-(4-циклогексилфенил)-6-оксопиримидин-2-ил]бензонитрил
27		4-[4-(1,2,3,3a,4,6,7,7a-октагидропирроло[3,2-с]пиридин-5-ил)-1-(4-циклогексилфенил)-6-оксопиримидин-2-ил]бензонитрил
28		4-[4-(4-циклогексилфенил)-1-(4-циклогексилфенил)-6-оксопиримидин-2-ил]бензонитрил
29		4-[1-(4-циклогексилфенил)-4-(2,8диазаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-оксопиримидин-2-ил]бензонитрил
30		4-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-(3-фторофенил)-6-оксопиримидин-2-ил]бензонитрил
31		4-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-(2-метилиндазол-5-ил)-6-оксопиримидин-2-ил]бензонитрил
32		4-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-(4-метоксифенил)-6-оксопиримидин-2-ил]бензонитрил

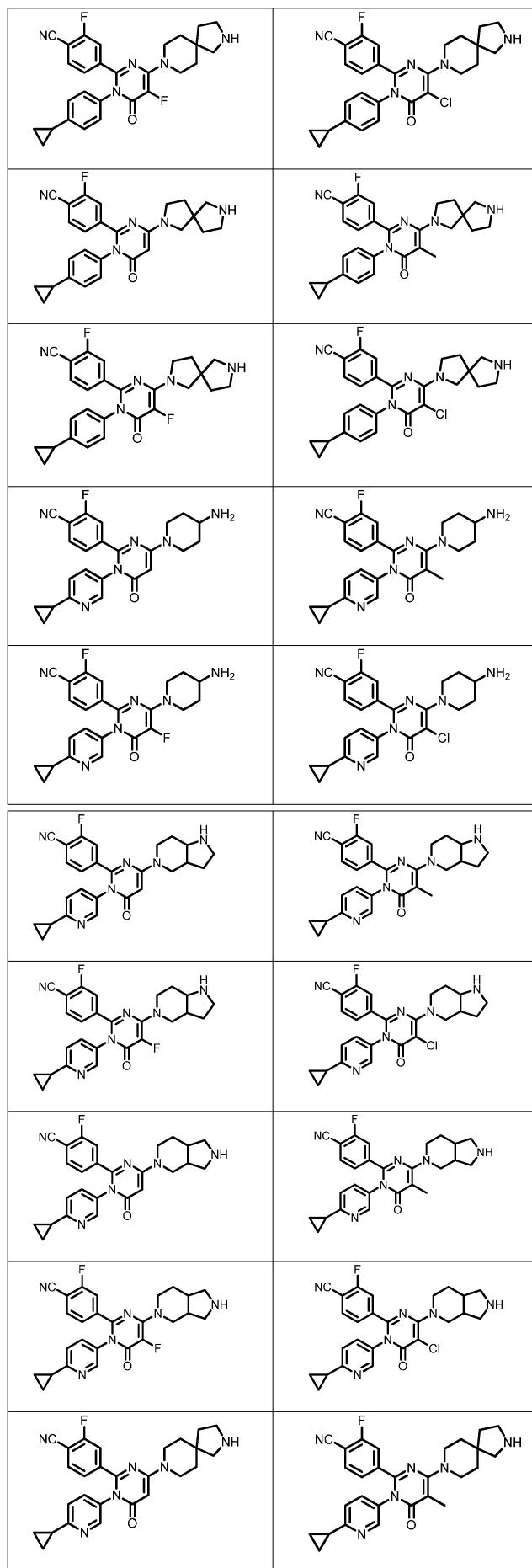
33		4-[4-(4-aminopiperidin-1-ил)-1-(циклогексил-3-фторфенил)-6-оксопиримидин-2-ил]-2-фторбензонитрил
34		4-[2-(4-aminopiperidin-1-ил)-5-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиразин-2-ил]-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил

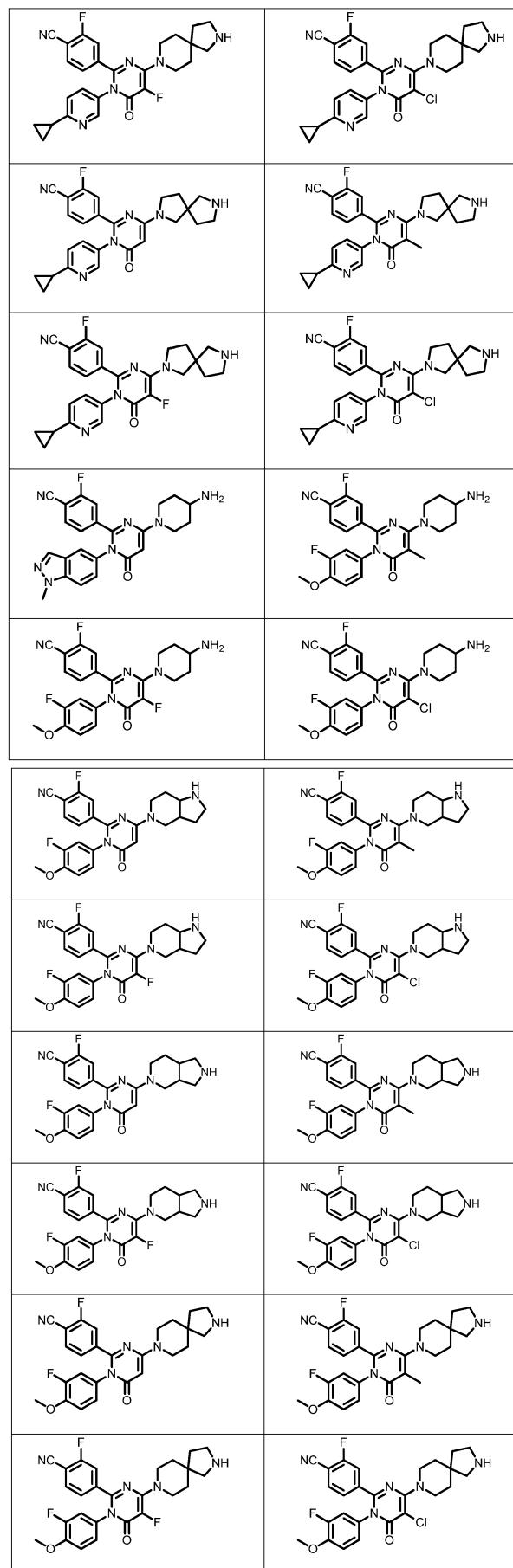
Согласно некоторым вариантам замещённые производные гетероциклических соединений, описанные в данной заявке, имеют структуру, представленную в табл. 2.

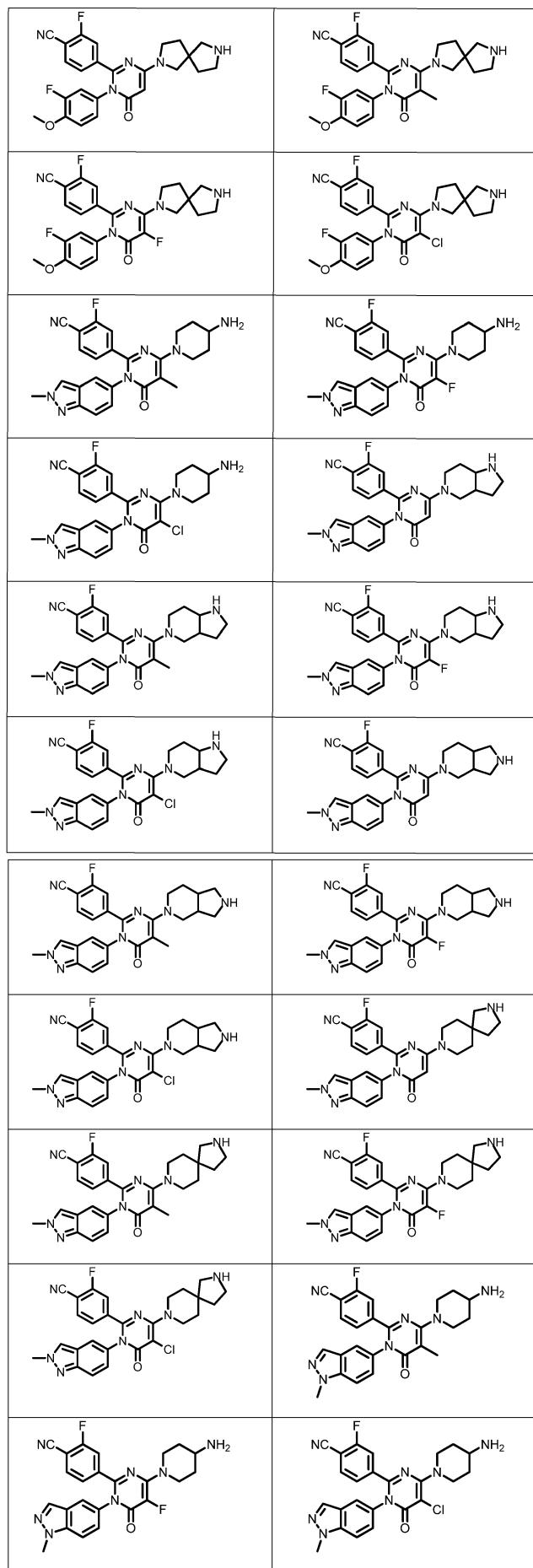
Таблица 2

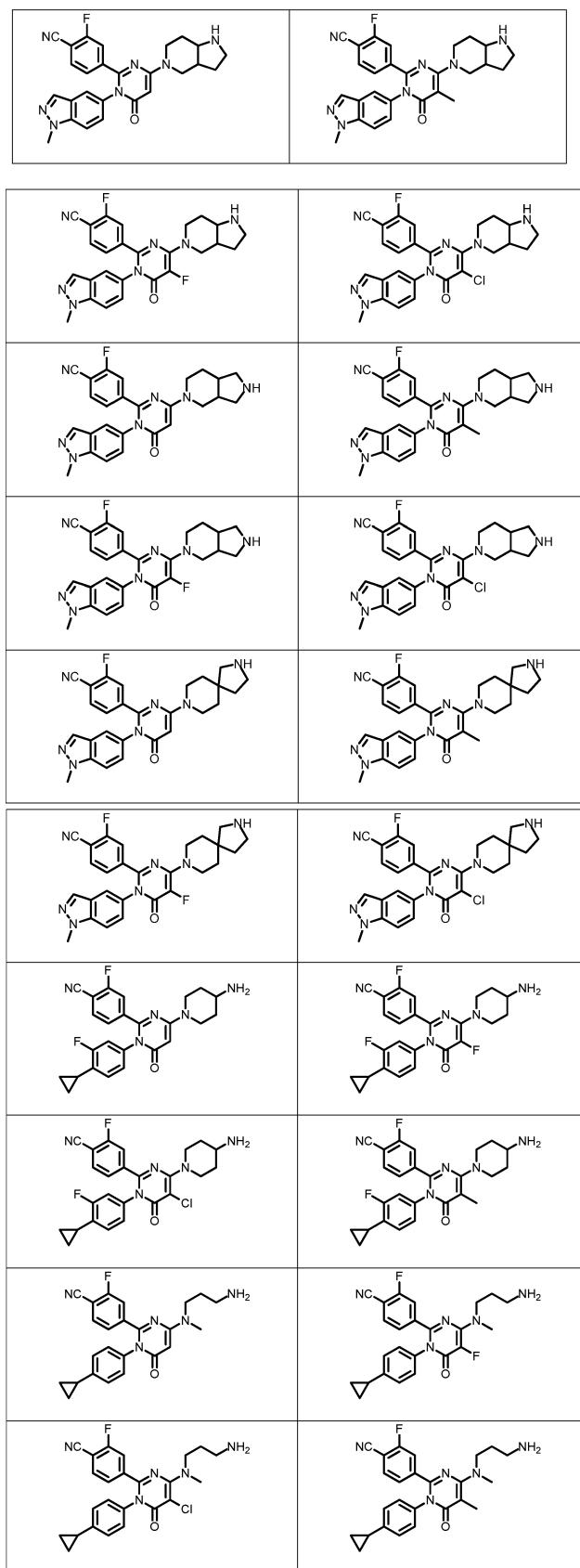


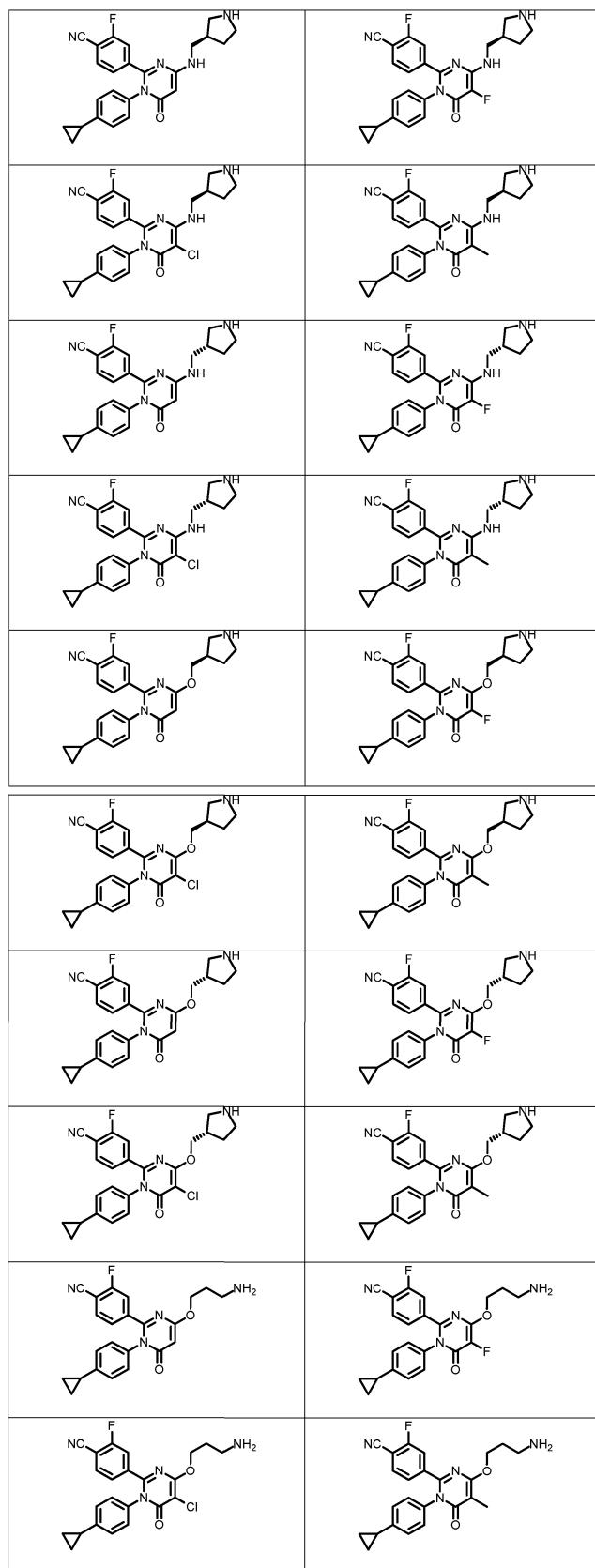












### Получение замещённых производных гетероциклических соединений

Соединения, использованные при проведении реакций, описанных в данной заявке, получают в соответствии со способами органического синтеза, известными специалистам в данной области, исходя из коммерчески доступных химических реагентов и/или из соединений, описанных в химической литературе. "Коммерчески доступные химические реагенты" приобретали в стандартных коммерческих источниках, включая Acros Organics (Pittsburgh, PA), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, включая Sigma Chemical и Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK), Avocado Research (Lancashire, U.K.), BDH Inc. (Toronto,

Canada), Bionet (Cornwall, U.K.), Chemservice Inc. (West Chester, PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, UK), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, U.K.), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Germany), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD), and Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA).

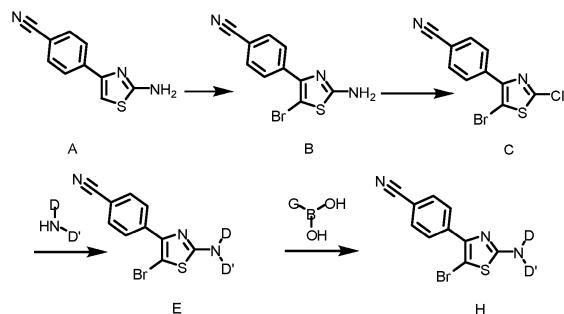
Способы, известные среднему специалисту в данной области, содержатся в различных справочниках и базах данных. Подходящие справочники и монографии, которые подробно описывают синтез реагентов, используемых при получении соединений, описанных в данной заявке, или содержат ссылки на статьи, которые описывают это получение, включают, например, публикации "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandier et al., "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992. Дополнительные справочники и монографии, которые подробно описывают синтез реагентов, используемых при получении соединений, описанных в данной заявке, или содержат ссылки на статьи, которые описывают это получение, включают, например, публикации Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C, "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes; и "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, in 73 volumes.

Конкретные аналогичные реагенты могут быть также выявлены по индексам известных химических соединений, подготовленным Chemical Abstract Service of the American Chemical Society, этот реестр химических соединений является доступным в большинстве общественных и университетских библиотек, а также в базах данных on-line (за подробностями можно обратиться в American Chemical Society, Washington, D.C.). Химические соединения, которые известны, но не являются коммерчески доступными, могут быть получены под заказ в компаниях, осуществляющих химический синтез, причём многие известные химические компании (например, те, которые перечислены выше) осуществляют синтез под заказ. Получение и выбор фармацевтических солей замещённых производных гетероциклических соединений, описанных в данной заявке, можно найти в публикации P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

Замещённые производные гетероциклических соединений получают с применением общих способов синтеза, описанных ниже на схемах 1-3.

Замещённые тиазольные производные получают способом синтеза, показанным ниже на схеме 1.

Схема 1

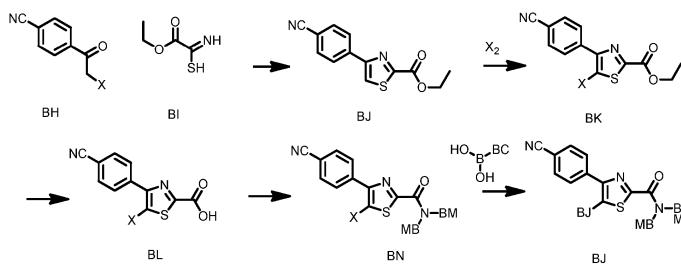


Как показано на Схеме 1, бромирование соединения А приводит к получению соединения В. Соединение С получают путём обработки соединения В в условиях

замещения Зандмейера. Замещение соединения С проводят при помощи различных аминов DD'-NH<sub>2</sub> в щелочных условиях с получением соединения Е. Соединение Н получают из арилгалогенида Е с использованием реакции кросс-сочетания, опосредованной палладием, в присутствии бороновых кислот G-(OH)<sub>2</sub>.

Замещённые тиазольные производные получают способом синтеза, показанным ниже на схеме 2.

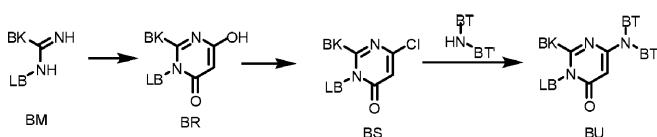
Схема 2



На схеме 2 конденсация BH и BI в полярном растворителе при повышенной температуре приводит к получению продукта циклоаннелирования тиазола BJ. Обработка электрофильным галогенидом приводит к замещению с получением BK. После гидролиза с получением кислоты BL, BL сочетается с различными аминами с образованием амида BN с использованием реагентов для сочетания. Соединение BJ получают из арилгалогенидов BN, используя реакцию кросс-сочетания, опосредованную палладием, в присутствии бороновых кислот G-(OH)<sub>2</sub>.

Замещённые пиримидиноновые производные получают путём синтеза, показанного на схеме 3.

Схема 3



На схеме 3 показано, что амидин BM реагирует с активированным малонатом, таким как бис(2,4,6-трифенил)малонат, в органическом растворителе, таком как толуол, с последующим нагреванием при повышенной температуре с получением циклизированного промежуточного пиримидинона BR. Хлорирование BR при помощи хлорирующего агента, такого как оксихлорид фосфора, приводит к получению BS. Хлорсодержащее соединение BS подвергается замещению SNAr с помощью 1 эквивалента амина в среде органического растворителя, такого как DMF, в присутствии основания, такого как дизопропилэтиламин. Конечный продукт BU получается после удаления защитных групп.

#### Фармацевтические композиции

Согласно некоторым вариантам замещённое производное гетероциклического соединения, описанное в данной заявке, вводится в виде чистого химического соединения. Согласно другим вариантам замещённое производное гетероциклического соединения, описанное в данной заявке, комбинируется с фармацевтически подходящим или приемлемым носителем (называемым также в данной заявке фармацевтически подходящим (или приемлемым) эксципиентом, физиологически подходящим (или приемлемым) эксципиентом или физиологически подходящим (или приемлемым) носителем), выбранным на основе предпочтаемого способа введения и стандартной фармацевтической практики, как описано, например, в монографии Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21<sup>st</sup> Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)), содержание которой полностью включено в данную заявку посредством отсылки.

Соответственно, настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно замещённое производное гетероциклического соединения или его стереоизомер, фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или N-оксид вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. Носитель (и) (или эксципиент (ы)) является приемлемым (и) или подходящим (и), если этот носитель совместим с другими ингредиентами композиции и не является вредным для реципиента (то есть, субъекта), получающего композицию.

Один из вариантов предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Один из вариантов предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Согласно некоторым вариантам замещённое производное гетероциклического соединения, описанное формулой (I) или (II), является, по существу, чистым, оно содержит менее примерно 5% или менее примерно 1%, или менее примерно 0.1% других органических малых молекул, таких как загрязняющие промежуточные соединения или побочные продукты, которые образовались, например, при осуществлении одной или более стадий способа синтеза.

Подходящие оральные лекарственные формы включают, например, таблетки, пилюли, саше или капсулы из твёрдого или мягкого желатина, метилцеллюлозы или другого подходящего материала, легко растворяющегося в пищеварительном тракте. Могут быть использованы подходящие нетоксичные твёрдые носители, которые включают, например, маннит, лактозу, крахмал, стеарат магния, натриевую соль сахарина, тальк, целлюлозу, глюкозу, сахарозу, карбонат магния фармацевтической категории и т. п. (См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21<sup>st</sup> Ed. Mack Pub. Co., Easton,

РА (2005).

Дозы композиции, содержащей по меньшей мере одно замещённое производное гетероциклического соединения, описанного в данной заявке, могут отличаться в зависимости от состояния пациента (например, человека), а именно, стадии заболевания, общего состояния здоровья, возраста и других факторов, которые использует специалист в данной области для определения дозы.

Фармацевтические композиции могут вводиться способом, соответствующим виду заболевания, подвергающегося лечению (или профилактике), который определяется специалистами в области медицины. Соответствующая доза и подходящая продолжительность и частота введения будет определяться такими факторами, как состояние пациента, вид и степень серьёзности заболевания у пациента, конкретная форма активного ингредиента и способ введения. В общем, соответствующие дозы и схема лечения предусматривают применение композиции(ий) в количестве, достаточном для обеспечения терапевтического и/или профилактического эффекта (например, улучшенного клинического результата, такого как более частые полная или частичная ремиссии, или более длительная жизнь без лекарств и/или общая выживаемость, или уменьшение степени серьёзности симптомов). Оптимальные дозы в общем могут быть определены с использованием экспериментальных моделей и/или клинических испытаний. Оптимальная доза может зависеть от массы тела, веса или от объёма крови пациента.

Оральные дозы обычно колеблются от примерно 1.0 до примерно 1000 мг, вводимых от одного до четырёх раз или более в день.

### Биология

Эпигенетика изучает наследуемые изменения в экспрессии генов, вызванные механизмом, который не затрагивает последовательность ДНК. Молекулярные механизмы, которые играют роль в эпигенетической регуляции, включают метилирование ДНК и модификации хроматина и гистона.

Геномы эукариотных организмов являются высокоорганизованными в ядре клетки. Для упаковки 3 биллионов нуклеотидов человеческого генома в ядре клетки требуется колоссальное сжатие. Хроматин представляет собой комплекс ДНК и белка, который образует хромосомы. Гистоны являются основным белковым компонентом хроматина, действующим как катушка, на которую наматывается ДНК. Изменения в структуре хроматина подвергаются влиянию ковалентных модификаций белков гистона и связывающих белков, не являющихся гистонами. Известны некоторые классы ферментов, которые могут модифицировать гистоны в различных сайтах.

Существуют шесть классов гистонов (H1, H2A, H2B, H3, H4 и H5), организованных в две группы: коровые гистоны (H2A, H2B, H3 и H4) и линкерные гистоны (H1 и H5). Основной единицей хроматина является нуклеосома, которая состоит из примерно 147 пар оснований ДНК, закрученных вокруг октамера корового гистона, состоящего из двух копий каждого из коровых гистонов H2A, H2B, H3 и H4.

Основные единицы нуклеосомы затем организуются и конденсируются путём агрегации и складывания нуклеосом с образованием высоко конденсированной структуры хроматина. Возможны различные состояния конденсации, и компактизация структуры хроматина меняется во время клеточного цикла, будучи наиболее компактной во время клеточного деления.

Структура хроматина играет критическую роль в регуляции транскрипции генов, которая не может эффективно происходить при наличии высоко конденсированного хроматина. Структура хроматина контролируется рядом посттрансляционных модификаций белков гистонов, в частности, гистонов H3 и H4, и наиболее часто в "хвостах" гистонов, которые находятся вне коровой части нуклеосомы. Эти модификации представляют собой ацетилирование, метилирование, фосфорилирование, рибозилирование, сумоилирование, убиквитинилирование, цитруллинирование, дейминирование и биотинилирование. Сердцевина гистонов H2A и H3 также может быть модифицирована. Модификации гистонов являются неотъемлемыми для различных биологических процессов, таких как регуляция генов, репарация ДНК и конденсация хромосом.

Метилирование гистонов является одним из наиболее важных компонентов хроматина; эти модификации играют важную роль в регуляции транскрипции, в ответе на повреждение ДНК, образовании гетерохроматина и в поддержании инактивации X-хромосомы. Недавнее исследование также выявило, что метилирование гистона влияет на результат сплайсинга пре-мРНК путём воздействия на рекрутинг регуляторов сплайсинга. Метилирование гистонов включает моно-, ди- и trimетилирование лизинов и моно-, симметричное ди- и асимметричное диметилирование аргининов. Эти модификации могут быть или активирующим, или репрессирующим компонентом в зависимости от сайта и степени метилирования.

### Деметилазы гистонов

Термин "деметилаза" или "белок деметилаза" используемый в данной заявке, относится к ферменту, который удаляет по меньшей мере одну метильную группу из полипептида. Деметилазы включают JmjC-домен и могут представлять собой деметилазу метиллизина или метиларгинина. Некоторые деметилазы действуют на гистоны, например, действуют как деметилазы гистонов H3 или H4. Например, деметилаза H3 может деметилировать один или более из H3K4, H3K9, H3K27, H3K36 и/или H3K79. Альтернативно, деметилаза H4 может деметилировать гистон H4K20. Известны деметилазы, которые могут деметилировать один из моно-, ди- и/или trimетилированный субстрат. Кроме того, деметилазы гистонов могут

влиять на метилированную сердцевину субстрата гистона, субстрат мононуклеосомы, субстрат динуклеосомы и/или субстрат олигонуклеосомы, пептидный субстрат и/или хроматин (например, в процессе клеточного анализа).

Первая обнаруженная лизин-деметилаза представляла собой лизинспецифическую деметилазу 1 (LSD1/KDM1), которая деметилирует и моно-, и ди-метилирует H3K4 или H3K9 с использованием флавина в качестве кофактора. Второй класс деметилаз гистонов, содержащий домен Jumonji C (JmjC) был предсказан и подтверждён, когда деметилаза H3K36 была обнаружена с использованием определения высвобождения формальдегида, она была названа JmjC-домен-содержащей деметилазой 1 гистонов 1 (JHDM1/KDM2A).

Затем были идентифицированы другие JmjC-домен-содержащие белки и они могут филогенетически образовывать кластер в семи субсемействах: JHDM1, JHDM2, JHDM3, JMJD2, JARTO, PHF2/PHF8, UTX/UTY и только JmjC-домен.

### **LSD-1**

Лизинспецифическая деметилаза 1 (LSD1) представляет собой лизин-деметилазу гистонов, которая специфически деметилирует монометилированный и диметилированный гистон H3 K4, а также деметилирует диметилированный гистон H3 K9. Хотя основной целью LSD1, как оказалось, являются моно- и диметилированные лизины гистонов, конкретно H3K4 и H3K9, в литературе существуют доказательства, что LSD 1 может деметилировать метилированные лизины в белках, не являющихся лизинами, типа p53, E2F1, Dnmt1 и STAT3.

LSD 1 имеет значительную степень структурного сходства и аминокислотную идентичность/гомологию с полиаминоксидазами и моноамин-оксидазами, все из которых (а именно, MAO-A, MAO-B и LSD1) являются флавин-зависимыми аминоксидазами, которые катализируют окисление азотводородных связей и/или азот-углеродных связей. LSD1 также включает N-концевой домен SWRIM. Существуют два транскрипционных варианта LSD1, продуцированных при альтернативном сплайсинге.

### **Способы применения**

Согласно некоторым вариантам соединения, описанные в данной заявке, способны ингибировать активность LSD1 в биологическом образце за счёт контактирования биологического образца с замещённым гетероциклическим соединением, описанным в данной заявке. Согласно некоторым вариантам замещённое гетероциклическое соединение, способно модулировать уровень метилирования лизина 3 гистона 4 в биологическом образце.

Согласно некоторым вариантам соединение, описанное в данной заявке, ингибирует активность LSD1 в большей степени, чем MAO-A и/или MAO-B.

Один из вариантов предусматривает способ регуляции транскрипции гена в клетке, включающий ингибирование активности лизинспецифической деметилазы 1 путём действия на лизинспецифическую деметилазу 1 соединения формулы (I).

Один из вариантов предусматривает способ регуляции транскрипции гена в клетке, включающий ингибирование активности лизинспецифической деметилазы 1 путём действия на лизинспецифическую деметилазу 1 соединения формулы (II).

### **Способы лечения**

В данной заявке описаны способы модулирования деметилирования в клетке или в организме субъекта или в общем, или по отношению к одному или более специфическим генам-мишеням. Деметилирование можно модулировать для контроля ряда функций клеток, включая, но без ограничения: дифференцировку, пролиферацию, апоптоз, опухолеобразование, возникновение и развитие лейкоза или другие события онкогенной трансформации, потерю волос или сексуальную дифференциацию.

Один из вариантов предусматривает способ лечения ракового заболевания у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли.

Один из вариантов предусматривает способ лечения ракового заболевания у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения формулы (II), или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно другому варианту предусмотрен способ лечения ракового заболевания у субъекта, при этом раковое заболевание выбрано из рака простаты, рака молочной железы, рака мочевого пузыря, рака лёгкого или меланомы.

Другие варианты изобретения и применение будут очевидны для специалиста в данной области в свете данного описания. Следующие примеры приведены только как иллюстрация различных вариантов изобретения и никоим образом не ограничивают настоящее изобретение.

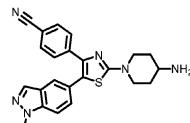
### **Примеры**

#### **I. Химический синтез**

Если не указано иное, используемые реагенты и растворители были получены от коммерческих поставщиков. Для синтетических превращений, чувствительных к влаге и/или к кислороду, использовали безводные растворители и высушеннную в печке стеклянную посуду. Выходы не оптимизировали. Время реакции было приблизительным и не оптимизировалось. Колоночную хроматографию и тонкослойную

хроматографию (TLC) проводили на силикагеле, если не указано иное. Спектры указаны в м.д. и константы сочетания J приведены в герцах. Для протонных спектров в качестве референсного пика применяли пик растворителя.

Пример 1. 4-[2-(4-Аминопиперидин-1-ил)-5-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил



Пример 1А.

В круглодонную колбу, содержащую 4-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)бензонитрил (2.0 г, 10 ммоль) в  $\text{CCl}_4$  (50 мл) добавляли NBS (1.8 г, 10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Гетерогенную смесь отфильтровывали и осадок на фильтре промывали водой и сушили в вакууме с получением 4-(2-амино-5-бром-1,3-тиазол-4-ил)бензонитрила (2.0 г, 71%) в виде твёрдого продукта почти белого цвета.  $[\text{M}+\text{H}]$  вычислено для  $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{BrN}_3\text{S}$ , 281; найдено 281.

Пример 1В. В круглодонную колбу, содержащую t-BuONO (712 мкл, 6 ммоль) в ACN (20 мл) добавляли  $\text{CuCl}_2$  (800 мг, 6 ммоль). Через 10 мин добавляли 2-амино-4-бром-5-(4-бензонитрил)тиазол (1.12 г, 4 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при 70°C в течение 2 ч при энергичном перемешивании, затем реакцию прекращали добавлением HCl (1N, 20 мл) и затем воды. Гетерогенный раствор экстрагировали EtOAc и соединённые органические слои последовательно промывали рассолом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (33% EtOAc в гексане), получали 4-(5-бром-2-хлор-1,3-тиазол-4-ил)бензонитрил (1.1 г, 90%) в виде твёрдого вещества бежевого цвета.

Пример 1С.

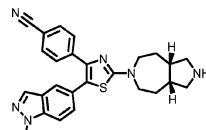
В круглодонную колбу, содержащую 4-(5-бром-2-хлор-1,3-тиазол-4-ил)бензонитрил (1.2 г, 4 ммоль) и пиперидин-4-илкарбаминовой кислоты трет.бутиловый эфир (1.0 г, 5 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли DIEA (1.0 г, 8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч в инертной атмосфере. После окончания реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали методом флэш-хроматографии (градиент 30-50% EtOAc в гексане) с получением трет.бутил-N-{1-[5-бром-4-(4-цианофенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиперидин-4-ил}карбамата (1.4 г, 80% в виде твёрдого продукта жёлтого цвета.  $[\text{M}+\text{H}]$  вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S}$ , 463; найдено 463.

Пример 1Д.

В сосуд загружали трет.бутил-N-{1-[5-бром-4-(4-цианофенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиперидин-4-ил}карбамат (139 мг, 0.3 ммоль), 1-метилиндазол-5-бороновую кислоту (64 мг, 0.36 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dpf})\text{Cl}_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 мг, 0.03 ммоль) и 2M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  в 1,4-диоксане (10 мл). Смесь промывали азотом в течение 2 мин и перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Сырой продукт концентрировали в вакууме, и остаток очищали методом флэш-хроматографии (PE/EA = 1/1 ~ 1/2) с получением твёрдого продукта жёлтого цвета. Этот твёрдый продукт растворяли в DCM (10 мл) с последующим добавлением TFA (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме и очищали методом препаративной HPLC с получением титульного соединения в виде HCl соли (25 мг, 31%) в виде твёрдого продукта жёлтого цвета.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  м. д. 1.64-1.68 (2H, m), 2.00-2.04 (2H, m), 3.08-3.12 (2H, m), 3.21-3.22 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.07-4.10 (2H, m), 7.17-7.19 (1H, m), 7.43-7.52 (5H, m), 7.63 (1H, s), 7.89 (1H, s). LCMS (подвижная фаза: 5-95% ацетонитрил-вода - 0.1% TFA): степень чистоты > 95%,  $\text{R}_t$  = 2.934 мин.  $[\text{M}+\text{H}]$  вычислено для  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{S}$ , 415; найдено 415.

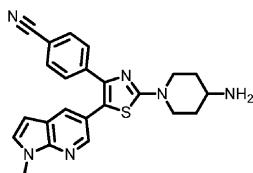
Пример 2. цис-4-(2-{Декагидропирроло[3,4-*d*]азепин-6-ил}-5-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)бензонитрил



Титульное соединение получали с выходом 45%, исходя из цис-2-ВОС-октагидропирроло[3,4-*d*]азепина гидрохлорида и 1-метилиндазол-5-бороновой кислоты в соответствии со способом получения соединения по примерам 1С и 1Д.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  м. д. 1.64-1.68 (2H, m), 2.00-2.04 (2H, m), 3.08-3.12 (2H, m), 3.21-3.22 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.07-4.10 (2H, m), 7.17-7.19 (1H, m), 7.43-7.52 (5H, m), 7.63 (1H, s), 7.89 (1H, s). LCMS (подвижная фаза: 5-95% ацетонитрил-вода - 0.1% TFA): степень чистоты > 95%,  $\text{R}_t$  = 2.934 мин.  $[\text{M}+\text{H}]$  вычислено для  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{S}$ , 415; найдено 415.

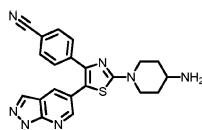
Пример 3. 4-[2-(4-Аминопиперидин-1-ил)-5-{1-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил



Титульное соединение получали с общим выходом, составляющим 15%, по общей методике, описанной в примере 1.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ м. д. 1.79-1.73 (2H, m), 2.10-2.13 (2H, m), 3.17-3.24 (2H, m), 3.39-3.43 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.16-4.19 (2H, m), 6.47 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.55-7.60 (4H, m), 7.89 (1H, s), 8.06 (1H, s). LCMS (подвижная фаза: 5-95% ацетонитрил-вода - 0.1% TFA): степень чистоты >95%, Rt = 2.904 мин. [M+H] вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>S, 414; найдено 414.

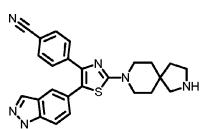
Пример 4. 4-[2-(4-Аминопиперидин-1-ил)-5-{1-метил-1Н-пиразол[3,4-*b*]пиридин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил



Титульное соединение получали с общим выходом, составляющим 23%, по общей методике, описанной в примере 1.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ м. д. 1.62-1.66 (2H, m), 2.02-2.05 (2H, m), 3.16-3.22 (2H, m), 3.21-3.22 (1H, m), 3.99-4.02 (2H, m), 4.06 (3H, s), 7.55-7.57 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.73-7.75 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.88-7.95 (2H, bs), 8.16 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.39 (1H, s). LCMS (подвижная фаза: 5-95 % ацетонитрил-вода - 0.1% TFA): степень чистоты > 95%, Rt = 2.822 мин. [M+H] вычислено для C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>S, 415; найдено 415.

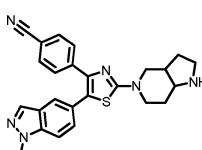
Пример 5. 4-(2-{2,8-Диазаспиро[4.5]декан-8-ил}-5-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)бензонитрил



Титульное соединение получали с общим выходом, составляющим 23%, по общей методике, описанной в примере 1.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ м. д. 1.81-1.84 (4H, m), 2.03-2.08 (2H, m), 3.21-3.22 (2H, m), 3.42-3.47 (2H, m), 3.59-3.64 (4H, m), 4.08 (3H, s), 7.26-7.30 (1H, m), 7.52-7.62 (5H, m), 7.72 (1H, s), 7.99 (1H, s). LCMS (подвижная фаза: 5-95% ацетонитрил-вода - 0.1% TFA): степень чистоты > 95%, Rt = 3.098 мин. [M+H] вычислено для C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>S, 454; найдено 454.

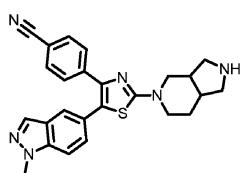
Пример 6. 4-[5-(1-Метил-1Н-индазол-5-ил)-2-{октагидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил



Титульное соединение получали с общим выходом, составляющим 23%, по общей методике, описанной в примере 1.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ м. д. 1.98-2.09 (2H, m), 2.16-2.27 (2H, m), 2.69-2.72 (1H, m), 3.36-3.43 (2H, m), 3.51-3.53 (1H, m), 3.71-3.76 (1H, m), 3.83-3.88 (1H, m), 3.94-3.99 (2H, m), 4.09 (3H, s), 7.29-7.32 (1H, m), 7.55-7.64 (5H, m), 7.75 (1H, s), 8.01 (1H, s). LCMS (подвижная фаза: 5-95% ацетонитрил-вода-0.02% NH<sub>4</sub>OAc): степень чистоты >95%, Rt = 3.621 мин. [M+H] вычислено для C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>S, 441; найдено 441.

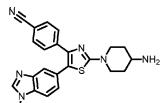
Пример 7. 4-[5-(1-Метил-1Н-индазол-5-ил)-2-{октагидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил



Титульное соединение получали с общим выходом, составляющим 39%, по общей методике, описанной в примере 1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ м. д. 1.58-1.61 (1H, m), 1.84-1.88 (1H, m), 2.52-2.63 (2H, m), 3.05-3.11 (2H, m), 3.14-3.18 (1H, m), 3.29-3.34 (1H, m), 3.37-3.42 (1H, m), 3.50-3.55 (1H, m), 3.72-

3.75 (1H, m), 3.81-3.85 (1H, m), 3.97 (3H, s), 7.14-7.17 (1H, m), 7.41-7.49 (5H, m), 7.60 (1H, s), 7.87 (1H, s). LCMS (подвижная фаза: 5-95% ацетонитрил-вода - 0.1% TFA): степень чистоты >95%, Rt=3.004 мин. [M+H] вычислено для  $C_{25}H_{24}N_6S$ , 441; найдено 441.

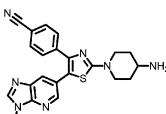
Пример 8. 4-[2-(4-Аминопиперидин-1-ил)-5-(1-метил-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил



Титульное соединение получали с общим выходом, составляющим 12%, по общей методике, описанной в примере 1.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  м.д. 1.75-1.84 (2H, m), 2.15-2.17 (2H, m), 3.23-3.30 (2H, m), 3.43-3.49 (1H, m), 4.16 (3H, s), 4.19-4.23 (2H, m), 7.55-7.58 (1H, dd,  $J=1.6, 8.8$  Hz), 7.60-7.64 (4H, m), 7.74 (1H, d,  $J=0.4$  Hz), 7.89-7.91 (1H, dd,  $J=1.6, 8.8$  Hz), 9.04 (1H, s). LCMS (подвижная фаза: 5-95% ацетонитрил-вода-0.1% TFA): степень чистоты > 95%, Rt=2.380 мин. [M+H] вычислено для  $C_{23}H_{22}N_6S$ , 414; найдено 414.

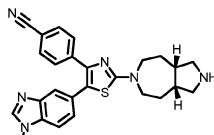
Пример 9. 4-[2-(4-Аминопиперидин-1-ил)-5-{3-метил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил}-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил



Титульное соединение получали с общим выходом, составляющим 49%, по общей методике, описанной в примере 1.

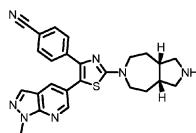
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  м.д. 1.77-1.81 (2H, m), 2.15-2.18 (2H, m), 3.23-3.33 (2H, m), 3.43-3.48 (1H, m), 4.04 (3H, s), 4.20-4.24 (2H, m), 7.60-7.65 (4H, m), 8.07 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.42 (1H, d,  $J=1.6$  Hz), 8.97 (1H, s). LCMS (подвижная фаза: 5-95% ацетонитрил-вода - 0.1% TFA): степень чистоты > 95%, Rt=2.400 мин. [M+H] вычислено для  $C_{22}H_{21}N_7S$ , 415; найдено 415.

Пример 10. цис-4-(2-{Декагидропирроло[3,4-*d*]азепин-6-ил}-5-(1-метил-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)бензонитрил



Титульное соединение получали с общим выходом, составляющим 49%, по общей методике, описанной в примере 1.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  м.д. 1.76-1.79 (4H, m), 2.63-2.68 (2H, m), 2.93-2.98 (2H, m), 3.47-3.57 (4H, m), 3.75-3.79 (2H, m), 4.18 (3H, s), 7.54-7.57 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.80-7.81 (2H, m), 7.85-7.88 (2H, m), 8.00-9.02 (1H, m), 9.40 (1H, s). LCMS (подвижная фаза: 5-95% ацетонитрил-вода- 0.1% TFA): степень чистоты > 95%, Rt = 2.401 мин. [M+H] вычислено для  $C_{26}H_{26}N_6S$ , 454; найдено, 454.

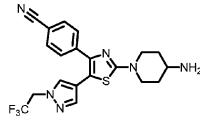
Пример 11. цис-4-(2-{Декагидропирроло[3,4-*d*]азепин-6-ил}-5-{1-метил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил)бензонитрил



Титульное соединение получали с общим выходом, составляющим 17%, по общей методике, описанной в примере 1.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  м.д. 1.86-1.91 (2H, m), 1.95-1.99 (2H, m), 2.55-2.56 (2H, m), 2.64-2.68 (2H, m), 3.28-3.30 (2H, m), 3.45-3.51 (2H, m), 4.02-4.06 (2H, m), 4.11 (3H, s), 7.59-7.60 (4H, m), 8.07 (1H, s), 8.14 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.35 (1H, d,  $J=2.0$  Hz). LCMS (подвижная фаза: 5-95% ацетонитрил-вода- 0.1% TFA): степень чистоты > 95%, Rt = 2.883 мин. [M+H] вычислено для  $C_{25}H_{25}N_7S$ , 455; найдено 455.

Пример 12. 4-[2-(4-Аминопиперидин-1-ил)-5-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил

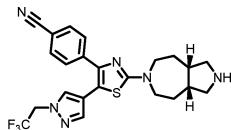


Титульное соединение получали с общим выходом, составляющим 38%, по общей методике, описанной в примере 1.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  м.д. 1.73-1.77 (2H, m), 2.11-2.14 (2H, m), 3.18-3.25 (2H, m), 3.41-3.45 (1H, m), 4.15-4.18 (2H, m), 4.94-4.98 (2H, m), 7.49 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.67-7.69 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.73-7.75 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.77 (1H, d,  $J=2.0$  Hz). LCMS (подвижная фаза: 5-95% ацетонитрил-вода- 0.1% TFA):

степень чистоты > 95%, Rt = 2.963 мин. [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>S, 432; найдено 432.

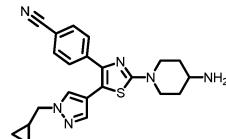
Пример 13. 4-(2-{Декагидропирроло[3,4-*d*]азепин-6-ил}-5-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,3-тиазол-4-ил)бензонитрил



Титульное соединение получали с общим выходом, составляющим 41%, по общей методике, описанной в примере 1.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ м. д. 1.98-2.02 (4H, m), 2.74-2.76 (2H, m), 3.02-3.06 (2H, m), 4.51-4.57 (4H, m), 3.97-4.01 (2H, m), 4.91-4.93 (2H, m), 7.46 (1H, s), 7.68-7.74 (4H, m), 7.76 (1H, s). LCMS (подвижная фаза: 5-95% ацетонитрил-вода- 0.1% TFA): степень чистоты > 95%, Rt = 2.967 мин. [M+H] вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>S, 472; найдено, 472.

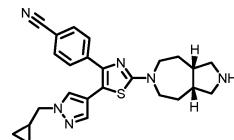
Пример 14. 4-[2-(4-Аминопиперидин-1-ил)-5-[1-(циклогексилметил-1Н-пиразол-4-ил]-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил



Титульное соединение получали с общим выходом, составляющим 18%, по общей методике, описанной в примере 1.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  м. д. 0.37-0.40 (2H, м), 0.60-0.63 (2H, м), 1.27-1.31 (1H, м), 1.54-1.58 (2H, м), 1.98-2.01 (2H, м), 3.01-3.06 (1H, м), 3.12-3.18 (2H, м), 3.98-4.00 (2H, м), 4.04-4.07 (2H, м), 7.38 (1H, d,  $J$ =2.0 Hz), 7.67-7.69 (3H, м), 7.75-7.77 (2H, d,  $J$ =8.4 Hz). LCMS (подвижная фаза: 5-95% ацетонитрил-вода- 0.1% TFA): степень чистоты > 95%, Rt=2.937 мин. [M+H] вычислено для C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>S, 404; найдено 404.

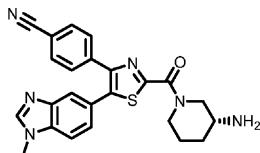
Пример 15. 4-{5-[1-(Циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-{декагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил}-1,3-тиазол-4-ил}бензонитрил



Титульное соединение получали с общим выходом, составляющим 13%, по общей методике, описанной в примере 1.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ м. д. 0.37-0.40 (2H, м), 0.60-0.63 (2H, м), 1.27-1.31 (1H, м), 1.98-2.08 (4H, м), 2.73-2.77 (2H, м), 3.04-3.08 (2H, м), 3.52-3.62 (4H, м), 3.97-4.02 (4H, м), 7.37 (1H, с), 7.70 (1H, с), 7.75 (4H, м). LCMS (подвижная фаза: 5-95% ацетонитрил-вода - 0.1% TFA): степень чистоты > 95%, Rt=2.906 мин. [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>S, 444; найдено 444.

Пример 16. 4-{2-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-5-(1-метил-1Н-1,3-бензодиазол)-1,3-тиазол-4-ил}бензонитрил



Пример 16А.

Смесь, содержащую 4-(2-бромоацетил)бензонитрил (4.48 г, 20 ммоль), этилкарбамоилформиат (2.66 г, 20 ммоль) в абсолютном этаноле (50 мл), перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную суспензию выливали в насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub>. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме, получали этил-4-(4-цианофенил)-1,3-тиазол-2-карбоксилат (4.6 г, 88%) в виде твёрдого продукта белого цвета. [M+H] вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, 259; найдено 259.

### Пример 16В.

К смеси, содержащей этил-4-(4-цианофенил)-1,3-тиазол-2-карбоксилат (2.58 г, 10 ммоль) в AcOH (50 мл), ацетат калия (4.9 г, 50 ммоль), добавляли Br<sub>2</sub> (8.0 г, 50 ммоль) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 12 ч. После окончания реакции суспензию выливали в насыщенный раствор NaHSO<sub>3</sub>. Гетерогенный раствор отфильтровывали и осадок на фильтре промывали водой, сушили в вакууме с получением этил-5-бром-4-(4-цианофенил)-1,3-тиазол-2-карбоксилата (1.8 г, 70%). [M+H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, 338; найдено 338.

## Пример 16C.

В круглодонную колбу, содержащую этил-5-бром-4-(4-цианофенил)-1,3-тиазол-2-карбоксилат (1.3 г, 3.9 ммоль) в THF (20 мл), добавляли LiOH (1.6 г, 39 ммоль) в воде (5 мл). Затем смесь нагревали до 40°C в течение 2 ч. Величину pH доводили до 3~4 при помощи HCl (1N) и отфильтровывали смесь. Твёрдый продукт промывали дихлорметаном, сушили в вакууме, получали 5-бром-4-(4-цианофенил)-1,3-тиазол-2-карбоновую кислоту (1.1 г, 91%). [M+H] вычислено для  $C_{11}H_5BrN_2O_2S$ , 310; найдено 310.

## Пример 16D.

К смеси, содержащей 5-бром-4-(4-цианофенил)-1,3-тиазол-2-карбоновую кислоту (150 мг, 0.5 ммоль) в DMF (30 мл), N-((3R)(3-пиперидил))(трет.бутиокси)карбоксамид (150 мг, 0.75 ммоль), DIEA (390 мг, 3 ммоль), добавляли НАТУ (190 мг, 0.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 4 ч. Реакционную смесь выливали в воду и отфильтровывали. Остаток на фильтре промывали водой и сушили в вакууме, получали трет.бутил-N-[(3R)-1-[5-бром-4-(4-цианофенил)-1,3-тиазол-2-карбонил]пиперидин-3-ил]карбамат (150 мг, 51%). [M+H] вычислено для  $C_{21}H_{23}BrN_4O_3S$ , 492; найдено 492.

## Пример 16E.

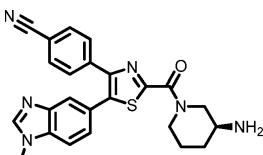
Через сосуд, содержащий трет.бутил-N-[(3R)-1-[5-бром-4-(4-цианофенил)-1,3-тиазол-2-карбонил]пиперидин-3-ил]карбамат (147 мг, 0.3 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл), 1-метил-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-1,3-бензодиазол (93 мг, 0.36 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 мг, 0.03 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 мл, 2M), пропускали азот в течение 2 мин. Сосуд герметизировали и перемешивали реакционную смесь при 120°C в течение 16 ч. После окончания реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали методом фланш-хроматографии (РЕ/ЕА = 1/1 ~1/2), получали трет.бутил-N-[(3R)-1-[4-(4-цианофенил)-5-(1-метил-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил)-1,3-тиазол-2-карбонил]пиперидин-3-ил]карбамат (130 мг, 80%) в виде твёрдого продукта жёлтого цвета. [M+H] вычислено для  $C_{29}H_{30}N_6O_3S$ , 543; найдено 543.

## Пример 16F.

В круглодонную колбу, содержащую трет.бутил-N-[(3R)-1-[4-(4-цианофенил)-5-(1-метил-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил)-1,3-тиазол-2-карбонил]пиперидин-3-ил]карбамат (130 мг, 0.24 ммоль) в DCM (10 мл), добавляли TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали методом препаративной HPLC, получали титульное соединение в виде соли трифтормуксусной кислоты (102 мг, 76%) в виде твёрдого продукта светло-жёлтого цвета.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.61-1.68 (2H, m), 1.83-1.88 (1H, m), 2.05-2.08 (1H, m), 3.32-3.39 (2H, m), 3.80-3.83 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.33-4.35 (1H, m), 4.77-4.80 (1H, m), 7.43-7.47 (1H, m), 7.60-7.69 (2H, m), 7.81-7.88 (4H, m), 8.14 (3H, br), 9.01 (1H, s). LCMS (подвижная фаза: 5-95% ацетонитрил-вода-0.1% TFA): степень чистоты > 95%, Rt = 2.364 мин. [M+H] вычислено для  $C_{24}H_{22}N_6OS$ , 443; найдено 443.

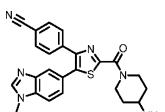
Пример 17. 4-[2-[(3S)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-5-(1-метил-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил



Титульное соединение получали в виде соли TFA с общим выходом 25 % по общей методике, описанной в примере 16.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.61-1.68 (2H, m), 1.83-1.88 (1H, m), 2.05-2.08 (1H, m), 3.32-3.39 (2H, m), 3.80-3.83 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.33-4.35 (1H, m), 4.77-4.80 (1H, m), 7.43-7.47 (1H, m), 7.60-7.69 (2H, m), 7.81-7.88 (4H, m), 8.14 (3H, br), 9.01 (1H, s). LCMS (подвижная фаза: 5-95% ацетонитрил-вода-0.1% TFA): степень чистоты > 95%, Rt = 2.360 мин. [M+H] вычислено для  $C_{24}H_{22}N_6OS$ , 443; найдено 443.

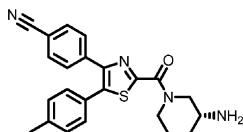
Пример 18. 4-[2-(4-Аминопиперидин-1-карбонил)-5-(1-метил-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил



Титульное соединение получали в виде соли TFA с общим выходом 20% по общей методике, описанной в примере 16.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ м. д. 1.68-1.80 (2H, m), 2.20-2.23 (2H, m), 2.89-3.11 (1H, m), 3.39-3.57 (2H, m), 4.17 (3H, s), 4.75-4.78 (1H, m), 5.69-5.73 (1H, m), 7.64-7.70 (5H, m), 7.91 (1H, s), 7.97 (1H, d, J=8.8 Hz) 9.34 (1H, s). LCMS (подвижная фаза: 5-95% ацетонитрил-вода-0.1% TFA): степень чистоты > 95%, Rt = 2.214 мин. [M+H] вычислено для  $C_{24}H_{22}N_6OS$ , 443; найдено 443.

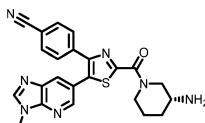
Пример 19. 4-{2-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-5-(4-метилфенил)-1,3-тиазол-4-ил}бензонитрил



Титульное соединение получали в виде соли TFA с общим выходом 21 % по общей методике, описанной в примере 16.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.62-1.67 (2H, m), 1.83-1.87 (1H, m), 2.02-2.04 (1H, m), 2.35 (3H, s), 3.31-3.35 (2H, m), 3.80-3.83 (1H, m) 4.33-4.35 (1H, m), 4.80-4.85 (1H, m), 7.12-7.13 (1H, m), 7.26-7.31 (3H, m), 7.61-7.63 (1H, m), 7.67-7.70 (1H, m), 7.85 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.04 (3H, br). LCMS (подвижная фаза: 5-95% ацетонитрил-вода - 0.1% TFA): степень чистоты > 95%, Rt = 3.311 мин. [M+H] вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>OS, 403; найдено 403.

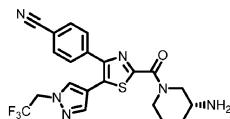
Пример 20. 4-{2-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-5-{3-метил-3Н-имидаzo[4,5-*b*]пиридин-6-ил}-1,3-тиазол-4-ил}бензонитрил



Титульное соединение получали в виде соли TFA с общим выходом 18% по общей методике, описанной в примере 16.

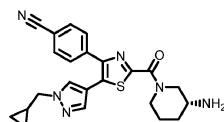
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.61-1.68 (2H, m), 1.84-1.89 (1H, m), 2.04-2.08 (1H, m), 3.29-3.38 (2H, m), 3.80-3.83 (4H, m), 4.30-4.35 (1H, m), 4.74-4.80 (1H, m), 7.61-7.77 (2H, m), 7.82 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.14 (3H, br), 8.18-8.20 (1H, m), 8.36-8.38 (1H, m), 8.61 (1H, s). LCMS (подвижная фаза: 5-95% ацетонитрил-вода - 0.1% TFA): степень чистоты > 95%, Rt = 2.456 мин. [M+H] вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>OS, 444; найдено 444.

Пример 21. 4-{2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-5-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,3-тиазол-4-ил}бензонитрил



Титульное соединение получали в виде соли TFA с общим выходом 22% по общей методике, описанной в Примере 16. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.58-1.65 (2H, m), 1.80-1.85 (1H, m), 2.02-2.05 (1H, m), 3.30-3.32 (2H, m), 3.78-3.83 (1H, m), 4.28-4.31 (1H, m), 4.71-4.89 (1H, m), 5.14-5.21 (2H, m), 7.73-7.75 (2H, m), 7.80-7.82 (1H, m), 7.91 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.07 (4H, br). LCMS (подвижная фаза: 5-95% ацетонитрил-вода - 0.1% TFA): степень чистоты > 95%, Rt = 2.982 мин. [M+H] вычислено для C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>OS, 461; найдено 461.

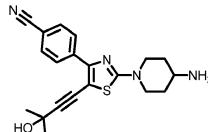
Пример 22. 4-{2-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-5-[1-(циклогексилметил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,3-тиазол-4-ил}бензонитрил



Титульное соединение получали в виде соли TFA с общим выходом 26% по общей методике, описанной в примере 16.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0.40-0.41 (2H, m), 0.63-0.65 (2H, m), 1.35-1.40 (1H, m), 1.59-1.64 (2H, m), 1.80-1.84 (1H, m), 2.03-2.06 (1H, m), 3.33-3.35 (2H, m), 4.02-4.04 (3H, m), 4.28-4.40 (1H, m), 4.71-4.89 (1H, m), 7.51-7.53 (1H, m), 7.79-7.88 (5H, m). LCMS (подвижная фаза: 5-95% ацетонитрил-вода - 0.1% TFA): степень чистоты > 95%, Rt = 3.002 мин. [M+H] вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>OS, 433; найдено 433.

Пример 23. 4-[2-(4-Аминопиперидин-1-ил)-5-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил

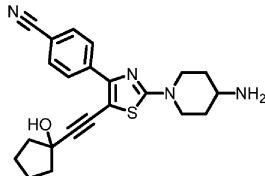


В сосуд, содержащий трет.бутил-N-{1-[5-бром-4-(4-цианофенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиперидин-4-ил}карбамат (463 мг, 1 ммоль) в DCM (10 мл), добавляли TFA (2 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и сырой 4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторбензонитрил, в виде соли TFA, использовали

на следующей стадии без дальнейшей очистки. В сосуд, содержащий сырой 4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторбензонитрил в виде соли TFA в ацетонитриле (10 мл), добавляли 2-метил-бут-3-ин-2-ол (252 мг, 3 ммоль),  $\text{PdCl}_2(\text{ACN})_2$  (7 мг, 0.025 ммоль), X-Phos (24 мг, 0.05 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (552 мг, 4 ммоль). Реакционную смесь продували азотом и перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение ночи. После окончания реакции реакционную смесь отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом препаративной HPLC с получением титульного соединения (41 мг, 11%) в виде твёрдого продукта жёлтого цвета.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1.28-1.31 (2H, m), 1.48 (6H, s), 1.70-1.78 (2H, m), 1.81-1.82 (2H, m), 2.83 (1H, m), 3.13-3.19 (2H, m), 3.84-3.88 (2H, m), 5.58 (1H, s), 7.89 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.29 (2H, d,  $J=8.0$  Hz). LCMS (подвижная фаза: 30-95% ацетонитрил-вода - 0.1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ): степень чистоты > 95%,  $\text{Rt} = 3.744$  мин. [M+H] вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS}$  367; найдено 367.

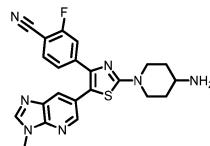
Пример 24: 4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил



Титульное соединение получали с общим выходом 21% по методике, описанной в примере 23.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1.28-1.29 (2H, m), 1.61-1.81 (8H, m), 1.85-1.92 (4H, m), 2.83 (1H, m), 3.13-3.19 (2H, m), 3.84-3.89 (2H, m), 5.44 (1H, s), 7.89 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.29 (2H, d,  $J=8.8$  Hz). LCMS (подвижная фаза: 40-95% ацетонитрил-вода - 0.1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ): степень чистоты > 95%,  $\text{Rt} = 3.838$  мин. [M+H] вычислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{OS}$  393; найдено 393.

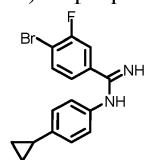
Пример 25. 4-[2-(4-Аминопиперидин-1-ил)-5-{3-метил-3Н-имидаzo[4,5-*b*]пиридин-6-ил}-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторбензонитрил



Титульное соединение получали в виде соли TFA с общим выходом 76% по методике, описанной в примере 1.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1.77-1.81 (m, 2H), 2.18 (d,  $J=10.4$  Hz, 2H), 3.27-3.36 (m, 2H), 3.44-3.51 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 4.24 (d,  $J=13.6$  Hz, 2H), 7.38 (dd,  $J=8.0$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (dd,  $J=10.4$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 8.24 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 8.64 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 9.61 (s, 1H). LCMS (подвижная фаза: 5-95% ацетонитрил-вода - 0.1% TFA): степень чистоты > 95%, [M+H] вычислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_7\text{FS}$ , 434; найдено 434.

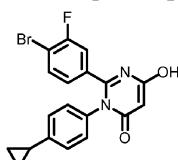
Пример 26А. 4-Бром-N-(4-циклогексилфенил)-3-фторбензолкарбоксимидамид



K  $\text{EtMgBr}$  (20 мл, 1M в THF) в THF (20 мл) в атмосфере азота осторожно добавляли 4-циклогексиламилин (1.3 г, 10 ммоль). Через 30 мин перемешивания при комнатной температуре (rt) по каплям добавляли 4-бром-3-фторбензонитрил (2 г, 10 ммоль) в THF (5 мл). Смесь перемешивали при rt в течение 20 ч, затем осторожно при энергичном перемешивании добавляли лёд-воду (10 мл). Реакционную смесь распределяли между водой и  $\text{EtOAc}$ . Органический экстракт высушивали и концентрировали с получением оранжевой суспензии, которую растирали с  $\text{EtOAc}$  и гексаном, отфильтровывали твёрдый продукт, сушили и концентрировали с получением твёрдого вещества жёлтого цвета (1.37 г, 41%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  0.61 (2H, d,  $J=3.8$  Hz), 0.90 (2H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.88 (1H, m), 6.44 (2H, br s), 6.74 (2H, d,  $J=6.4$  Hz), 7.02 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.77 (2H, s), 7.89 (1H, d,  $J=10.6$  Hz). [M+H] вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrFN}_2$  334; найдено 334.

Пример 26Б. 2-(4-Бром-3-фторфенил)-3-(4-циклогексилфенил)-6-гидроксиpirимидин-4-он

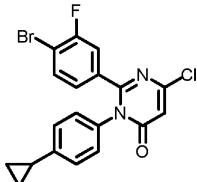


Раствор 4-бром-N-(4-циклогексилфенил)-3-фторбензолкарбоксимидамида (1.1 г, 3.3 ммоль) и

бис(2,4,6-трихлорфенил)малоната (1.5 г, 3.3 ммоль) в толуоле (10 мл) нагревали в микроволновой печке при 160°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали и очищали на колонке для флэш-хроматографии ISCO (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением 500 мг продукта (35%) в виде твёрдого вещества светло-жёлтого цвета.

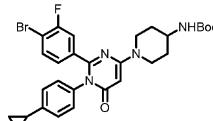
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.62 (2H, d, J=4.7 Hz), 0.93 (2H, d, J=6.5 Hz), 1.87 (1H, m), 5.50 (1H, s), 7.00 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.12 (3H, ds, J=8.1 Hz), 7.38 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.60 (1H, t, J=7.8 Hz). [M+H] вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 402; найдено 402.

Пример 26C. 2-(4-Бром-3-фторфенил)-6-хлор-3-(4-циклогексилфенил)пирамидин-4-он



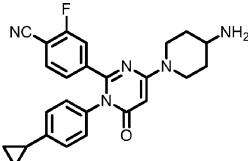
Суспензию 2-(4-бром-3-фторфенил)-3-(4-циклогексилфенил)-6-гидроксириамидин-4-она (960 мг, 2.4 ммоль) в оксихлориде фосфора (10 мл) нагревали при 100°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до rt, концентрировали, добавляли воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc. Органические слои соединяли, промывали рассолом, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке для флэш-хроматографии ISCO (EtOAc/гексан) с получением 700 мг (70%) желаемого продукта. [M+H] вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>BrClFN<sub>2</sub>O, 420; найдено 420.

Пример 26D. трет.Бутил-N-[1-[2-(4-бром-3-фторфенил)-1-(4-циклогексилфенил)-6-оксопирамидин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамат



Смесь 2-(4-бром-3-фторфенил)-6-хлор-3-(4-циклогексилфенил)пирамидин-4-она (200 мг, 0.5 ммол), 4-BOC-аминопиперидина (100 мг, 0.5 ммоль) и DIEA (154 мкл, 1.0 ммоль) в DMF нагревали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали на колонке для флэш-хроматографии ISCO (EtOAc/гексан) с получением продукта, который использовали на следующей стадии. [M+H] вычислено для C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>BrFN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 584; найдено 584.

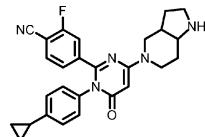
Пример 26. 4-[4-(4-Аминопиперидин-1-ил)-1-(4-циклогексилфенил)-6-оксопирамидин-2-ил]-2-фторбензонитрил



В микроволновый сосуд добавляли трет.бутил-N-[1-[2-(4-бром-3-фторфенил)-1-(4-циклогексилфенил)-6-оксопирамидин-4-ил]пиперидин-4-ил]карбамат (80 мг, 0.14 ммоль), цианид цинка (82 мг, 0.7 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (12 мг, 0.01 ммоль) в 3 мл DMF. Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 1 ч в микроволновой печке. Затем продукт очищали на колонке для флэш-хроматографии ISCO (EtOAc/гексан). Фракции концентрировали до получения остатка, который растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) и обрабатывали TFA (2 мл). Через 2 ч реакционную смесь концентрировали и очищали методом препаративной HPLC, получали титульное соединение в виде соли с муравьиной кислотой (35 мг, 58%) в виде твёрдого вещества жёлтого цвета.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.61 (2H, m), 0.92 (2H, m), 1.33 (2H, m), 1.81-1.89 (3H, m), 2.96 (2H, t, J=12.7 Hz), 3.18 (1H, m), 4.23 (2H, m), 5.57 (1H, s), 6.98 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.07 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.33 (1H, dd, J=8.0 и 1.2 Hz), 7.56 (1H, d, J=10.1 Hz), 7.82 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.33 (1H, br s). [M+H] вычислено для C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O, 430; найдено 430.

Пример 27. 4-[4-(1,2,3,3a,4,6,7,7a-Октаидропиррол[3,2-с]пиридин-5-ил)-1-(4-циклогексилфенил)-6-оксопирамидин-2-ил]-2-фторбензонитрил

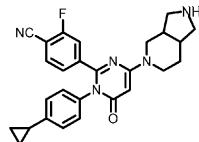


Титульное соединение получали в виде соли TFA с общим выходом 37% по методике, описанной в примере 26, исходя из 2-(4-бром-3-фторфенил)-3-(4-циклогексилфенил)пирамидин-4-она.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.61 (2H, m), 0.93 (2H, m), 1.67-1.85 (3H, m), 2.02-2.32 (2H, m), 3.17

(1H, m), 3.29 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.65 (1H, m), 3.80 (2H, m), 5.52 (1H, s), 6.98 (2H, d,  $J=7.0$  Hz), 7.07 (2H, m), 7.33 (1H, dd,  $J=8.0$  и 1.2 Hz), 7.54 (1H, d,  $J=10.2$  Hz), 7.83 (1H, t,  $J=7.7$  Hz), 8.64 (1H, br s), 8.97 (1H, br s). [M+H] вычислено для  $C_{27}H_{26}FN_5O$ , 456; найдено 456.

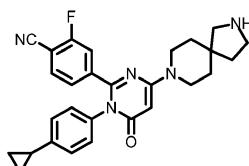
Пример 28. 4-[4-(1,2,3,3a,4,6,7,7a-Октагидропиррол[3,4-с]пиридин-5-ил)-1-(4-циклогексилфенил)-6-оксопиридин-2-ил]-2-фторбензонитрил



Титульное соединение получали в виде соли TFA с общим выходом 34% по методике, описанной в примере 26, исходя из 2-(4-бром-3-фторфенил)-6-хлор-3-(4-циклогексилфенил)пиридин-4-она.

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0.61 (2H, m), 0.93 (2H, m), 1.55 (1H, m), 1.77-1.88 (3H, m), 2.85 (1H, m), 3.07 (1H, m), 3.30 (2H, m), 3.45 (2H, m), 3.80 (2H, m), 5.53 (1H, s), 6.99 (2H, m), 7.09 (2H, m), 7.33 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=10.1$  Hz), 7.83 (1H, t,  $J=7.7$  Hz), 8.73 (2H, br s). [M+H] вычислено для  $C_{27}H_{26}FN_5O$ , 456; найдено 456.

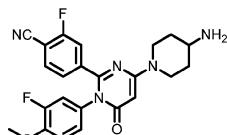
Пример 29. 4-[1-(4-Циклопропилфенил)-4-(2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-оксопиридин-2-ил]-2-фторбензонитрил



Титульное соединение получали в виде соли TFA с общим выходом 49% по методике, описанной в примере 26, исходя из 2-(4-бром-3-фторфенил)-6-хлор-3-(4-циклогексилфенил)пиридин-4-она.

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0.62 (2H, m), 0.93 (2H, m), 1.58 (4H, m), 1.86 (3H, m), 3.06 (2H, t,  $J=5.5$  Hz), 3.27 (2H, m), 3.57 (5H, m), 5.59 (1H, s), 6.98 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.07 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=10.1$  Hz), 7.83 (1H, t,  $J=7.6$  Hz), 8.83 (2H, br s). [M+H] вычислено для  $C_{28}H_{28}FN_5O$ , 470; найдено 470.

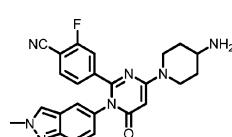
Пример 30. 4-[4-(4-Аминопиперидин-1-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)-6-оксопиридин-2-ил]-2-фторбензонитрил



Титульное соединение получали в виде соли TFA с общим выходом 4% по методике, описанной в примере 26.

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.39 (2H, m), 1.92 (2H, d,  $J=11.1$  Hz), 2.97 (2H, t,  $J=11.7$  Hz), 3.21 (1H, m), 3.79 (3H, s), 4.27 (2H, m), 5.59 (1H, s), 6.97 (1H, dd,  $J=8.8$  и 1.9 Hz), 7.05 (1H, t,  $J=8.9$  Hz), 7.30 (1H, dd,  $J=11.9$  and 2.2 Hz), 7.39 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J=10.0$  Hz), 7.86 (1H, t,  $J=7.5$  Hz), 8.33 (1H, br s). [M+H] вычислено для  $C_{23}H_{21}F_2N_5O_2$ , 438; найдено 438.

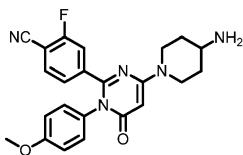
Пример 31. 4-[4-(4-Аминопиперидин-1-ил)-1-(2-метилиндазол-5-ил)-6-оксопиридин-2-ил]-2-фторбензонитрил



Титульное соединение получали в виде соли муравьиновой кислоты с общим выходом 2% по методике, описанной в примере 26.

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.38 (2H, m), 1.89 (2H, d,  $J=11.6$  Hz), 2.98 (2H, t,  $J=12.7$  Hz), 3.17 (1H, m), 4.11 (3H, s), 4.27 (2H, m), 5.60 (1H, s), 7.10 (1H, dd,  $J=9.1$  and 1.6 Hz), 7.37 (1H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.50 (1H, s), 7.51 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J=10.4$  Hz), 7.77 (1H, t,  $J=7.3$  Hz), 8.28 (1H, s), 8.33 (1H, s). [M+H] вычислено для  $C_{24}H_{22}FN_7O$ , 444; найдено 444.

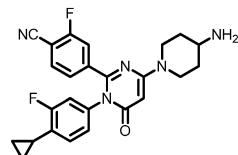
Пример 32. 4-[4-(4-Аминопиперидин-1-ил)-1-(4-метоксифенил)-6-оксопиридин-2-ил]-2-фторбензонитрил



Титульное соединение получали в виде соли муравьиновой кислоты с общим выходом 12% по методике, описанной в примере 26.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.39 (2H, m), 1.90 (2H, d, J=12.0 Hz), 2.96 (2H, t, J=12.5 Hz), 3.16 (1H, m), 3.70 (3H, s), 4.25 (2H, m), 5.57 (1H, s), 6.83 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.36 (1H, dd, J=8.0 и 1.2 Hz), 7.57 (1H, d, J=10.1 Hz), 7.83 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.34 (1H, s). [M+H] вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 420; найдено 420.

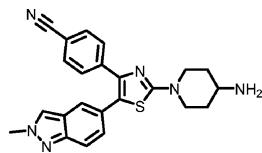
Пример 33. 4-[4-(4-Аминопиперидин-1-ил)-1-(4-циклогексил-3-фторфенил)-6-оксопиримидин-2-ил]-2-фторбензонитрил



Титульное соединение получали в виде соли муравьиновой кислоты с общим выходом 5 % по методике, описанной в примере 26.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.67 (2H, m), 0.95 (3H, m), 1.16 ((1H, m), 1.46 (2H, m), 1.97 (3H, m), 2.92 (2H, m), 3.31 (1H, m), 4.30 (2H, m), 5.60 (1H, s), 6.93 (2H, m), 7.19 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.85 (1H, m), 8.04 (2H, s). [M+H] вычислено для C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O, 448; найдено 448.

Пример 34. 4-[2-(4-Аминопиперидин-1-ил)-5-{2-метил-2Н-индазол-5-ил}пиразин-2-ил]-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил



Титульное соединение получали в виде соли HCl с общим выходом 56% по методике, описанной в примере 1.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м. д. 1.52-1.80 (m, 2 H), 1.92-2.11 (m, 2 H), 3.03-3.25 (m, 2 H), 3.25-3.40 (m, 1H), 3.90-4.05 (m, 2 H), 4.17 (s, 3 H), 5.21-5.89 (m, 7 H), 6.95-7.17 (m, 1 H), 7.52-7.65 (m, 3 H), 7.65-7.76 (m, 3H), 8.13 (br. s., 3H) 8.34 (s, 1 H). LCMS (подвижная фаза: 5-95% ацетонитрил-вода - 0.1% TFA): степень чистоты > 95%, [M+H] вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>S, 415; найдено 415.

## II. Оценка биологического действия

### Пример 1. In Vitro определение ингибирования фермента - LSD-1

Этот анализ позволяет определить способность испытуемого соединения ингибировать активность деметилазы LSD1. Человеческая полноразмерная LSD1, экспрессированная E.coli (номер доступа 060341) была приобретена в компании Active Motif (Cat#31334).

Ферментный анализ активности LSD1 основан на детекции временноразрешённого флуоресцентного индуктивно-резонансного переноса энергии, Time Resolved-Fluorescence Resonance Energy Transfer (TR-FRET). Ингибирующие свойства соединений по отношению к LSD1 определяли в 384-луночном планшете в следующих условиях реакции: 0.1-0.5 нМ LSD1, 50 нМ H3K4me1-биотин-меченого пептида (Anaspec cat # 64355), 2 мкМ FAD в буфере для анализа: 50 мМ HEPES, pH 7.3, 10 мМ NaCl, 0.005% Brij35, 0.5 мМ TCEP, 0.2 мг/мл BSA. Продукт реакции определяли количественно методом TR-FRET после добавления реагента для детекции Phycolink коньюгата стрептавидин-аллофикацианин (Prozyme) и антитела к лизину 4 гистона H3 (H3K4), не модифицированного европием (PerkinElmer), в присутствии ингибитора LSD1, такого как 1.8 мМ of транилципромина гидрохлорида (2-PCPA) в буфере для детекции LANCE (PerkinElmer) до конечной концентрации 12.5 и 0.25 нМ соответственно.

Реакцию осуществляли в соответствии со следующей методикой: 2 мкл смеси 150 нМ H3K4me1-биотин-меченого пептида с 2 мкл испытуемого соединения, серийно разведённого 11 раз в 3% DMSO, добавляли в каждую лунку планшета с последующим добавлением 2 мкл 0.3 нМ LSD1 и 6 мкМ FAD для инициирования реакции. Затем реакционную смесь инкубировали при комнатной температуре в течение одного часа и заканчивали реакцию путём добавления 6 мкл 1.8 мМ 2-PCPA в буфере для детекции LANCE, содержащем 25 нМ Phycolink коньюгата стрептавидин-аллофикацианин и 0.5 нМ антитела к H3K4, не модифицированного европием. Ферментативная реакция заканчивалась через 15 мин, если в планшете применяли 0.5 фермента LSD1. Планшеты считывали с помощью ридера EnVision Multilabel Reader методом TR-FRET (возбуждение при длине волны 320 нм, испускание при длине волны 615 нм и 665 нм) после инкубации в течение 1 ч при комнатной температуре. Для каждой лунки определяли от-

ношение (665/615) и использовали его для определения константы ингибиования ( $IC_{50}$ ).

Способность соединений, описанных в данной заявке, ингибировать активность LSD1 оценивали количественно и определяли соответствующие величины  $IC_{50}$ . В табл. 3 приведены величины  $IC_{50}$  различных замещённых гетероциклических соединений, описанных в данной заявке.

Таблица 3

Химическое соединение	Название	LSD1 (мкМ) $IC_{50}$
1	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил	A
2	<i>cis</i> -4-(2-{декагидропиррол[3,4- <i>d</i> ]азепин-6-ил}-5-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)бензонитрил	A
3	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-{1-метил-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил	A
4	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-{1-метил-1Н-пиразол[3,4- <i>b</i> ]пиридин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил	A
5	4-(2-{2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-ил}-5-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)бензонитрил	A
6	4-[5-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-{октагидро-1Н-пиррол[3,2- <i>c</i> ]пиридин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил	A
7	4-[5-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-{октагидро-1Н-пиррол[3,4- <i>c</i> ]пиридин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил	A
8	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(1-метил-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил	A
9	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-{3-метил-3Н-имидазо[4,5- <i>b</i> ]пиридин-6-ил}-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил	A
10	<i>cis</i> -4-(2-{декагидропиррол[3,4- <i>d</i> ]азепин-6-ил}-5-(1-метил-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)бензонитрил	A

11	<i>cis</i> -4-(2-{декагидропиррол[3,4- <i>d</i> ]азепин-6-ил}-5-{1-метил-1Н-пиразол[3,4- <i>b</i> ]пиридин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил)бензонитрил	A
12	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-[1-(2,2,2-трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил	A
13	4-(2-{декагидропиррол[3,4- <i>d</i> ]азепин-6-ил}-5-[1-(2,2,2-трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,3-тиазол-4-ил)бензонитрил	A
14	4-{5-[1-(циклогексилметил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-{декагидропиррол[3,4- <i>d</i> ]азепин-6-ил}-1,3-тиазол-4-ил}бензонитрил	A
15	4-{5-[1-(циклогексилметил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-{декагидропиррол[3,4- <i>d</i> ]азепин-6-ил}-1,3-тиазол-4-ил}бензонитрил	A
16	4-{2-[(3 <i>R</i> )-3-аминопиперидин-1-карбонил]-5-(1-метил-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил}бензонитрил	A
17	4-{2-[(3 <i>S</i> )-3-аминопиперидин-1-карбонил]-5-(1-метил-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил}бензонитрил	A
18	4-[2-(4-аминопиперидин-1-карбонил)-5-(1-метил-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил	A
19	4-{2-[(3 <i>R</i> )-3-аминопиперидин-1-карбонил]-5-(4-метилфенил)-1,3-тиазол-4-ил}бензонитрил	A
20	4-{2-[(3 <i>R</i> )-3-аминопиперидин-1-карбонил]-5-{3-метил-3Н-имидазо[4,5- <i>b</i> ]пиридин-6-ил}-1,3-тиазол-4-ил}бензонитрил	A
21	4-{2-[(3 <i>R</i> )-3-аминопиперидин-1-карбонил]-5-[1-(2,2,2-трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,3-тиазол-4-ил}бензонитрил	A
22	4-{2-[(3 <i>R</i> )-3-аминопиперидин-1-карбонил]-5-[1-(циклогексилметил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,3-тиазол-4-ил}бензонитрил	A
23	4-[2-(4-аминопиперидин)-5-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил	-
24	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил	-
25	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-{3-метил-3Н-имидазо[4,5- <i>b</i> ]пиридин-6-ил}-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторбензонитрил	-
26	4-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-(4-циклогексилметил)-6-оксопиримидин-2-ил]-2-фторбензонитрил	A

27	4-[4-(1,2,3,3a,4,6,7,7a-октагидропиррол[3,2-c]пиридин-5-ил)-1-(4-циклогексилфенил)-6-оксопиримидин-2-ил]-2-фторбензонитрил	A
28	4-[4-(1,2,3,3a,4,6,7,7a-октагидропиррол[3,4-c]пиридин-5-ил)-1-(4-циклогексилфенил)-6-оксопиримидин-2-ил]-2-фторбензонитрил	A
29	4-[1-(4-циклогексилфенил)-4-(2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-оксопиримидин-2-ил]-2-фторбензонитрил	A
30	4-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)-6-оксопиримидин-2-ил]-2-фторбензонитрил	A
31	4-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-(2-метилиндазол-5-ил)-6-оксопиримидин-2-ил]-2-фторбензонитрил	A
32	4-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-(4-метоксифенил)-6-оксопиримидин-2-ил]-2-фторбензонитрил	A
33	4-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-(4-циклогексил-3-фторфенил)-6-оксопиримидин-2-ил]-2-фторбензонитрил	A
34	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(2-метил-2Н-индол-5-ил)пиразин-2-ил]-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил	A

Примечание: Биохимическое определение IC<sub>50</sub> проводили в следующих интервалах:

A: ≤ 0.10 мкМ

В: от > 0.10 мкМ до 1.0 мкМ

С: от > 1.0 мкМ до ≤ 10 мкМ

Д: > 10 мкМ

Пример 2. In vitro ингибирование действия фермента - селективность МАО

Были получены рекомбинантные белки моноаминооксидаз человека МАО-А и МАО-В. МАОs катализируют окислительное дезаминирование первичных, вторичных и третичных аминов. Для того, чтобы осуществлять мониторинг ферментативной активности МАО и/или скорости их ингибирования ингибитором(ами), представляющим(и) интерес, проводили скрининговое исследование, основанное на флуоресценции (ингибитора). В качестве субстрата был выбран 3-(2-аминофенил)-3-оксопропанамин (кинарамина дигидробромид (kynuramine dihydrobromide) ( Sigma Aldrich), являющийся нефлуоресцентным соединением. Кинарамин представляет собой неспецифический субстрат для определения активности МАОs. При окислительном дезаминировании посредством МАО кинарамин превращается в 4-гидроксихинолин (4-HQ), получающийся флуоресцирующий продукт.

Активность моноаминооксидаз определяется путём измерения степени превращения кинарамина в 4-гидроксихинолин. Анализ проводится в 96-луночных чёрных планшетах с прозрачным дном (Corning) в конечном объёме 100 мкл. Буфер для анализа представлял собой 100 мМ НЕРЕС, pH 7.5. Каждый опыт проводили в трёхкратных повторностях при одинаковых условиях.

Вкратце, методика заключалась в следующем: фиксированное количество МАО (0.25 мкг МАО-А и 0.5 мкг МАО-В) инкубировали на льду в течение 15 мин в среде буфера для реакции в отсутствие и/или в присутствии различных концентраций соединений, описанных в данной заявке (например, от 0 до 50 мкМ в зависимости от активности ингибитора). В качестве контроля для ингибирования использовали трапилиципромин (Biomol International).

После взаимодействия фермента (ов) с испытуемым соединением 60-90 мкМ кинарамина добавляли в каждую реакционную смесь МАО-В и МАО-А, соответственно, и оставляли реакционную смесь на 1 ч при 37°C в темноте. Окислительное дезаминирование субстрата останавливали добавлением 50 мкл 2N NaOH.

Превращение кинарамина в 4-гидроксихинолин контролировали по интенсивности флуоресценции (возбуждение при длине волны 320 нм, испускание при длине волны 360 нм), используя ридер для микропланшетов (Infinite 200, Tecan). Для измерения уровней флуоресценции, наблюдаемой в отсутствие

и/или в присутствии испытуемого соединения применяли произвольные единицы.

Максимальная величина активности окислительного дезаминирования была получена путём измерения количества 4-гидроксихинолина, образовавшегося при дезаминировании кинарамина в отсутствие испытуемого соединения и была скорректирована с поправкой на фоновую флуоресценцию. The  $Ki$  ( $IC_{50}$ ) каждого ингибитора определяли при  $Vmax/2$ .

Пример 3. Клеточное определение CD11b LSD1

Для определения эффективности ингибиования LSD1 в клетках проводили проточную цитометрию CD11b. Ингибиование LSD1 индуцирует экспрессию CD11b в клетках THP-1 (AML), которая может быть измерена методом проточной цитометрии. Клетки THP-1 высевали при плотности 100,000 клеток/лунку в среде RPMI 1640, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки, в 24-луночный планшет при конечном объёме 500 мкл на лунку. Испытуемые соединения серийно разводили в DMSO. Разведения добавляли в каждую лунку до конечной концентрации 0.2 % DMSO. Клетки инкубировали при температуре 37°C в присутствии 5%  $CO_2$  в течение 4 дн. 250 мкл смеси из каждой лунки перемещали в лунку 96-луночного планшета с круглым дном. Планшет центрифугировали при 1200 об/мин и 4°C в центрифуге Beckman Coulter Alegra 6KR в течение 5 мин. Среду удаляли, оставляя клетки на дне лунок. Клетки промывали 100 мкл холодного раствора HBSS (сбалансированного солевого раствора Хэнка) плюс 2% BSA (альбумина бычьей сыворотки) и центрифугировали при 1200 об/мин и 4°C в течение 5 мин. Промывочную среду удаляли. Клетки ресуспенсировали в 100 мкл раствора HBSS плюс 2% BSA, содержащего 1:15 разведение коньюгата APC и антитела против CD11b мыши (BD Pharmingen Cat# 555751), и инкубировали на льду в течение 25 мин. Клетки центрифугировали и промывали два раза в 100 мкл раствора HBSS плюс 2% BSA. После окончания последней скоростной категории центрифуги клетки ресуспенсировали в 100 мкл раствора HBSS плюс 2% BSA, содержащего 1 мкг/мл DAPI (4',6-диамино-2-фенилиндола). Затем анализировали клетки методом проточной цитометрии в приборе BD FACS Aria. Определяли уровень экспрессии CD11b. Количество клеток, экспрессирующих CD11b для каждой концентрации ингибиторов, использовали для определения параметров для кривой  $IC_{50}$  для каждого анализируемого соединения.

В табл. 4 приведены величины ингибиования роста клеток  $IC_{50}$  для различных замещённых гетероциклических соединений, описанных в данной заявке.

Таблица 4

Химическое соединение	Название	Клеточная $IC_{50}$ (мкМ)
1	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил	A
2	<i>trans</i> -4-(2-{декагидропиррол[3,4-d]азепин-6-ил}-5-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)бензонитрил	A
3	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-{1-метил-1Н-пиррол[2,3-b]пиридин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил	A
4	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-{1-метил-1Н-пиразол[3,4-b]пиридин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил	A
5	4-(2-{2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-ил}-5-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)бензонитрил	B
6	4-[5-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-{октагидро-1Н-пиррол[3,2-c]пиридин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил	A
7	4-[5-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-{октагидро-1Н-пиррол[3,4-c]пиридин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил	A
8	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(1-метил-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил	A

9	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-{3-метил-3Н-имидазо[4,5- <i>b</i> ]пиридин-6-ил}-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил	A
10	<i>cis</i> -4-(2-{декагидропиррол[3,4- <i>d</i> ]азепин-6-ил}-5-(1-метил-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил)бензонитрил	A
11	<i>cis</i> -4-(2-{декагидропиррол[3,4- <i>d</i> ]азепин-6-ил}-5-{1-метил-1Н-пиразол[3,4- <i>b</i> ]пиридин-5-ил}-1,3-тиазол-4-ил)бензонитрил	A
12	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-[1-(2,2,2-трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил	A
13	4-(2-{декагидропиррол[3,4- <i>d</i> ]азепин-6-ил}-5-[1-(2,2,2-трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,3-тиазол-4-ил)бензонитрил	A
14	4-{5-[1-(циклогексилметил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-{декагидропиррол[3,4- <i>d</i> ]азепин-6-ил}-1,3-тиазол-4-ил}бензонитрил	B
15	4-{5-[1-(циклогексилметил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-{декагидропиррол[3,4- <i>d</i> ]азепин-6-ил}-1,3-тиазол-4-ил}бензонитрил	B
16	4-{2-[(3 <i>R</i> )-3-аминопиперидин-1-карбонил]-5-(1-метил-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил}бензонитрил	A
17	4-{2-[(3 <i>S</i> )-3-аминопиперидин-1-карбонил]-5-(1-метил-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил}бензонитрил	A
18	4-[2-(4-аминопиперидин-1-карбонил)-5-(1-метил-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил	A
19	4-{2-[(3 <i>R</i> )-3-аминопиперидин-1-карбонил]-5-(4-метилфенил)-1,3-тиазол-4-ил}бензонитрил	A
20	4-{2-[(3 <i>R</i> )-3-аминопиперидин-1-карбонил]-5-{3-метил-3Н-имидазо[4,5- <i>b</i> ]пиридин-6-ил}-1,3-тиазол-4-ил}бензонитрил	B
21	4-{2-[(3 <i>R</i> )-3-аминопиперидин-1-карбонил]-5-[1-(2,2,2-трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,3-тиазол-4-ил}бензонитрил	A
22	4-{2-[(3 <i>R</i> )-3-аминопиперидин-1-карбонил]-5-[1-(циклогексилметил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,3-тиазол-4-ил}бензонитрил	B
23	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил	-
24	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил	-

25	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-{3-метил-3Н-имидазо[4,5-б]пирдин-6-ил}-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторбензонитрил	-
26	4-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-(4-циклогексилфенил)-6-оксопиримидин-2-ил]-2-фторбензонитрил	A
27	4-[4-(1,2,3,3a,4,6,7,7a-октагидропиррол[3,2-c]пирдин-5-ил)-1-(4-циклогексилфенил)-6-оксопиримидин-2-ил]-2-фторбензонитрил	A
28	4-[4-(1,2,3,3a,4,6,7,7a-октагидропиррол[3,4-c]пирдин-5-ил)-1-(4-циклогексилфенил)-6-оксопиримидин-2-ил]-2-фторбензонитрил	A
29	4-[1-(4-циклогексилфенил)-4-(2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-оксопиримидин-2-ил]-2-фторбензонитрил	A
30	4-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-(3-фтор-4-метокифенил)-6-оксопиримидин-2-ил]-2-фторбензонитрил	B
31	4-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-(2-метилиндазол-5-ил)-6-оксопиримидин-2-ил]-2-фторбензонитрил	B
32	4-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-(4-метокифенил)-6-оксопиримидин-2-ил]-2-фторбензонитрил	-
33	4-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-(4-циклогексил-3-фторфенил)-6-оксопиримидин-2-ил]-2-фторбензонитрил	A
34	4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-{2-метил-2Н-индол-5-ил}пиразин-2-ил]-1,3-тиазол-4-ил]бензонитрил	A

Примечание: Клеточные величины  $IC_{50}$  определяли в следующих условиях: A:  $\leq 0.10$  мкМ

B:  $>$  от 0.10 мкМ до  $\leq 1.0$  мкМ C:  $>$  от 1.0 мкМ до  $\leq 10$  мкМ D:  $> 10$  мкМ

Пример 4. In vivo исследование ксенографта-ксенографта клеточной линии MCF-7

Гранулы с продлённым высвобождением, содержащие 0.72 мг 17-β-эстрадиола, были имплантированы под кожу бестимусным мышам. Клетки MCF-7 выращивали в среде RPMI, содержащей 10% FBS в присутствии 5% CO<sub>2</sub> при 37°C. Клетки центрифугировали, ресуспендировали в 50% среде RPMI (без сыворотки) и 50% Matrigel в концентрации  $1 \times 10^7$  клеток/мл. Затем клетки MCF-7 вводили подкожно (100 мкл/животное) в правую боковую область живота через 2-3 дня после имплантации гранул и проводили мониторинг объёма опухолей (длина  $\times$  ширину<sup>2</sup>/2) два раза в неделю. Когда объём опухолей достиг величины  $\sim 200$  мм<sup>3</sup>, животных randomизировали и начинали лечение. Животным вводили носитель или соединение ежедневно в течение 4 нед. В процессе исследования контролировали объём опухолей и вес животных два раза неделю.

В заключение периода лечения отбирали образцы плазмы и опухолей для фармакокинетических и фармакодинамических исследований, соответственно.

Пример 5. In vivo исследование ксенографта-ксенографта LNCaP

Клетки LNCaP со стабильным нокдауном LSD1 (клетки shLSD1) или контрольные клетки (такие как клетки shNTC) инокулировали в заднюю боковую часть голых мышей путём подкожной инъекции (например,  $3 \times 10^6$  клеток в 100 мкл 50% RPMI 1640/BD Matrigel). Вес мышей и размер опухолей измеряли один раз в неделю и рассчитывали объём опухоли по формуле  $(7i/6)(L \times W)$ , где L = длина опухоли и W = ширина опухоли. Проводили t-тест с двойной выборкой для определения статистически значимых различий в среднем объёме опухолей между двумя группами.

Немодифицированные клетки LNCaP инокулировали в заднюю боковую часть голых мышей путём подкожной инъекции (например,  $3 \times 10^6$  клеток в 100 мкл 50% RPMI 1640/BD Matrigel). Через три недели путём интраперитонеальной инъекции мышам вводили один раз в день воду (контроль), паргилин (0.53 мг или 1.59 мг; конечная концентрация 1 или 3 мМ, при условии 70% биодоступности), или XB154 (4 или 20 мкг; конечная концентрация 1 или 5 мкМ, при условии 70% биодоступности) или испытуемое соединение (5 мг/кг каждую неделю или 10 мг/кг каждую неделю). Лечение продолжали в течение трёх недель, во время этого периода измеряли вес мыши и объём опухоли, как описано выше.

Клетки shLSD1 LNCaP или контрольные клетки вводили интраперитонеальной инъекцией голым мышам, как описано выше. Через три недели мышам вводили 2.6 мкг митомицина С (предсказанная конечная концентрация 1 мкМ при условии 40% биодоступности), олапарив (например, примерно от 0.5 до 25 мг/кг) или носитель один раз в день в течение трёх недель. В других примерах голым мышам вводили немодифицированные клетки LNCaP, как описано выше.

Через три недели мышей обрабатывали испытуемыми соединениями или носителем, как описано выше, а также MMC или олапаривом. Обработка продолжалась три недели, во время этого периода измеряли вес мышей и объём опухолей, как описано выше.

Уменьшение объёма опухоли по сравнению с объёмом опухоли у контрольных мышей, которым вводили клетки shLSD1, показало, что ингибирование LSD1 приводит к снижению роста опухоли *in vivo*.

Подобным образом, уменьшение объёма опухоли по сравнению с объёмом опухоли у контрольных мышей, которым вводили клетки LNCaP и которых обрабатывали соединением, описанным в данной заявке, показало, что ингибирование LSD1 приводит к снижению роста опухоли *in vivo*. Наконец, уменьшение объёма опухоли у мышей, которым вводили клетки LNCaP и которых обрабатывали соединением, описанным в данной заявке, и олапаривом, по сравнению с объёмом опухоли у мышей, обработанных только соединением, описанным в данной заявке, показало, что ингибирование LSD1 плюс ингибирование PARP приводит к снижению роста опухоли *in vivo*.

Собранный ткань ксенографта исследовалась на предмет доказательства ингибирования LSD1. Это оценивали методом вестерн-блоттинга для определения общих уровней меток гистонов 2МК4 и 2МК9, экспрессии генов FA/BRCA, убиквитинирования FANCD2 и уровней белка LSD1 в случае клеток shRNA. Уменьшение величины одного или более этих параметров показало наличие эффективного ингибирования LSD 1. Кроме того, оценивали действие на репарацию повреждённой ДНК с использованием окрашивания очагов H2AX.

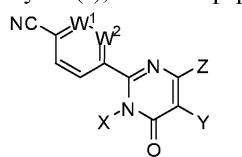
### III. Приготовление фармацевтических лекарственных форм

#### Пример 1. Оральная таблетка

Таблетку приготавливали путём смешения 48 вес.% соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, 45 вес.% микрокристаллической целлюлозы, 5 вес.% низкозамещённой гидроксипропилцеллюлозы и 2 вес.% стеарата магния. Таблетки получали прямым прессованием. Общий вес отпрессованных таблеток составлял 250-500 мг.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

#### 1. Соединение, имеющее структуру формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль



(I)

где  $W^1$  и  $W^2$  независимо выбраны из N, C-H или C-F;

X выбран из 6-членного арила, необязательно замещенного галогеном,  $C_1$  алкилокси или  $C_3$  циклоалкилом, или 6-9-членного моноциклического или бициклического гетероарила, содержащего 1-2 гетероатома, выбранные из N, и необязательно замещенного  $C_1$  алкилом или  $C_3$  циклоалкилом;

Y выбран из водорода, галогена,  $C_1$  алкила и

Z выбран из необязательно замещенной группы, выбранной из 6-10-членного моноциклического или бициклического N-гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, выбранные из N, и необязательно замещенного амином, -O-гетероциклик( $C_1$ )алкила, содержащего 1-2 гетероатома, выбранные из N, -O- $C_3$  алкила, необязательно замещенного амином, -N(H)-гетероциклик( $C_1$ )алкила, содержащего 1-2 гетероатома, выбранные из N, или -N(Me)- $C_3$  алкила, необязательно замещенного амином.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где  $W^2$  обозначает C-H.
3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1 или 2, где  $W^1$  обозначает C-F.
4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1 или 2, где  $W^1$  обозначает C-H.
5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1 или 2, где  $W^1$  обозначает N.

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-5, где X обозначает 6-членный арил, необязательно замещенный галогеном,  $C_1$  алкилокси или  $C_3$  циклоалкилом, или 6-9-

членный моноциклический или бициклический гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранные из N, и необязательно замещённый C<sub>1</sub> алкилом или C<sub>3</sub> циклоалкилом.

7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-5, где X обозначает фенил, необязательно замещённый галогеном, C<sub>1</sub> алкилокси или C<sub>3</sub> циклоалкилом.

8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-5, где X обозначает 6-9-членный моноциклический или бициклический гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранные из N, и необязательно замещённый C<sub>1</sub> алкилом или C<sub>3</sub> циклоалкилом.

9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.8, где гетероарил выбран из пиридинила, пиримидинила, пиразинила, пиразолила, индазолила, азазиндазолила, изоиндазолила, индолила или азазиндолила.

10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-9, где Z обозначает -O-гетероциклик(C<sub>1</sub>)алкил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранные из N.

11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-9, где Z обозначает -N(H)-гетероциклик(C<sub>1</sub>)алкил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранные из N.

12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.10-11, где гетероцикликалкильная группа имеет формулу -CH<sub>2</sub>-гетероциклик и гетероциклик является азотсодержащим 4-, 5-, 6- или 7-членным гетероцикликом.

13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-9, где Z обозначает N-гетероциклик, необязательно замещенный амином.

14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.13, где N-гетероциклик представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членный N-гетероциклик.

15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.13, где N-гетероциклик представляет собой 6-членный N-гетероциклик.

16. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.13, где N-гетероциклик представляет собой пиперидин, необязательно замещённый амином.

17. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.16, где пиперидин представляет собой 4-аминопиперидин.

18. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-17, где Y обозначает водород.

19. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-17, где Y обозначает галоген.

20. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-17, где Y обозначает C<sub>1</sub> алкил.

21. Фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая соединение формулы (I) по любому из пп.1-20 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

22. Способ регуляции транскрипции генов в клетке, включающий ингибирование активности лизинспецифической деметилазы 1 путём воздействия на фермент лизинспецифической деметилазы 1 соединением формулы (I) по любому из пп.1-20.

23. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения формулы (I) по любому из пп.1-20 или его фармацевтически приемлемой соли.

