

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992215** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.02.06

(22) Дата подачи заявки
2018.03.20

(51) Int. Cl. *C07D 487/04* (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)

**(54) ПИРРОЛОПИРРОЛОВЫЕ КОМПОЗИЦИИ В КАЧЕСТВЕ АКТИВАТОРОВ
ПИРУВАТКИНАЗЫ (PKR)**

(31) 62/473,751

(32) 2017.03.20

(33) US

(86) PCT/US2018/023405

(87) WO 2018/175474 2018.09.27

(71) Заявитель:

ФОРМА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

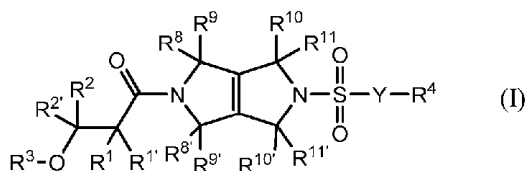
(72) Изобретатель:

Эрикссон Анна, Грин Нил, Густафсон
Гари, Хан Бинсун, Ланчия, мл. Дэвид
Р., Митчелл Лорна, Ричард Дэвид,
Шелехин Татьяна, Смит Чейз К., Ван
Чжунго, Чжэн Сяочжан (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к модуляции пируваткиназы и представляет новые химические соединения формулы (I), пригодные в качестве активаторов PKR, а также различные применения этих соединений. PKR-активирующие соединения используют при лечении заболеваний и расстройств, связанных с PKR и/или PKM2, таких как недостаточность пируваткиназы (PKD), серповидноклеточное заболевание (SCD) и талассемия.



A1

201992215

201992215

A1

**ПИРРОЛОПИРРОЛОВЫЕ КОМПОЗИЦИИ В КАЧЕСТВЕ АКТИВАТОРОВ
ПИРУВАТКИНАЗЫ (PKR)**

Перекрестные ссылки на смежные заявки

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/473,751, поданной 20 марта 2017 г., содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники

[0002] Настоящее описание относится к модулированию пируваткиназы, включая новые соединения, используемые в качестве активаторов PKR.

Предпосылки создания изобретения

[0003] Пируваткиназа (PK) преобразует фосфоенолпируват (PEP) и аденозиндифосфат (АДФ) в пируват и аденозинтрифосфат (АТФ) соответственно, что является конечной стадией гликолиза. У людей два структурных гена экспрессируют четыре изоформы PK. Ген *PKLR* кодирует тканеспецифичные изоформы PKR и PKL, экспрессируемые в эритроидных клетках и печени соответственно. Ген *PKM* кодирует изоформы PKM1, которая экспрессируется в головном мозге и скелетных мышцах, и PKM2 (пируваткиназа типа M2), которая экспрессируется в тканях плода и большинстве тканей взрослого человека, за исключением эритроидных клеток (Takenaka et al, Eur J Biochem 1991, 198:101).

[0004] Мутации в гене *PKLR* могут привести к недостаточности пируваткиназы (PKD), ауtosомно-рецессивному расстройству, которое является наиболее распространенным ферментативным дефектом гликолитического пути в эритроцитах. Выявлено свыше 200 различных мутаций в структурном гене *PKLR* (Bianchi et al, Blood Cells Mol Dis 2000, 26:47). По существу, большинство пациентов с PKD являются гетерозиготными с двумя различными мутантными аллелями, но также описаны гомозиготные мутации (Diez et al. Blood 2005, 106:1851). Клинические симптомы PKD значительно варьируются от легкой до тяжелой анемии. Мутации могут уменьшать ферментативную активность PK или снижать стабильность белка PK.

Патологические проявления обычно наблюдают при падении ферментативной активности PK ниже 25% от нормы, и тяжелая степень заболевания связана с высокой степенью ретикулоцитоза (Miwa et al, Am J Hematol 51:122). Хотя частота PKD в мировом масштабе неизвестна, согласно оценкам, в Северной Америке она составляет 51 случай на миллион (Beutler et al, Blood 2000, 95:3585).

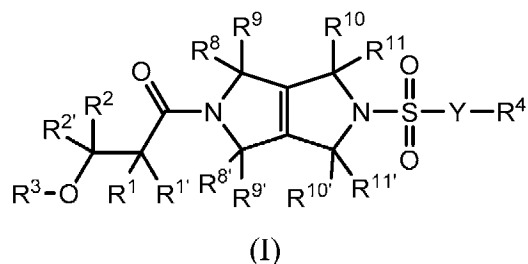
[0005] В настоящее время отсутствует радикальное лечение тяжелой PKD (Cazzola, Haematologica 2005, 90:1). Хотя спленэктомия может использоваться в клинической практике у пациентов с тяжелой формой заболевания, в некоторых случаях требуется аллогенная гематопозитическая трансплантация (Tanphaichitr et al, Bone Marrow Transplant 2000, 26:689). У этих пациентов хорошим и более эффективным способом лечения может быть генная терапия гематопозитических стволовых клеток (HSC). Стратегии генной терапии при PKD разработаны в моделях на животных, и они демонстрируют, что введение правильной версии человеческого гена *PKLR* в гематопозитические стволовые клетки с использованием ретровирусных векторов ослабляет заболевание (Meza et al, Hum Gene Ther 2007, 18:502). Хотя стратегии трансплантации костного мозга (BMT) или генной терапии были бы радикальными способами лечения данного заболевания, оба подхода связаны с важными нежелательными эффектами (Aiuti et al, Gene Ther 2007, 14:1555).

[0006] Сохраняется потребность в стратегиях, улучшающих лечение заболеваний, относящихся к PKR, например, PKD, включая открытие/разработку малых молекул, активирующих PKR. PKR существует в димерном и тетрамерном состояниях, но более эффективно функционирует в виде тетрамера. Показано, что малые молекулы способны смещать равновесие PKR в сторону тетрамерной (наиболее активной) формы, обеспечивая механистическое обоснование их применению в терапии PKD-ассоциированной гемолитической анемии. Таким образом, существует потребность в PKR-активирующих соединениях, используемых для лечения заболеваний и расстройств, связанных с модуляцией PKR и/или PKM2.

Изложение сущности изобретения

[0007] В настоящем документе описаны соединения, которые активируют PKR. PKR-активирующие соединения, описанные в настоящем документе, способны повышать активность ферментов PK дикого типа и мутантных ферментов PK в биохимических анализах, описанных в настоящем документе (например, в примере 47). Данные о PKR-активирующих соединениях, приведенные в настоящем документе, показывают, что эти соединения обладают потенциалом по восстановлению активности гликолитического пути у пациентов с недостаточностью PK. Соединения, описанные в настоящем документе, используются для лечения заболеваний и расстройств, связанных с функцией пируваткиназы. Например, описанные PKR-активирующие соединения можно использовать для лечения заболеваний, включая, без ограничений, PKD, серповидноклеточную болезнь (SCD) (например, серповидноклеточную анемию) и талассемию (например, бета-талассемию). В других вариантах осуществления соединения можно использовать для лечения других заболеваний, относящихся к модуляции пируваткиназы.

[0008] Один аспект настоящего описания относится к соединениям формулы I (например, соединениям формулы (I), идентифицированным как PKR-активирующие соединения с использованием протокола люминесцентного анализа из примера 47):



и их фармацевтически приемлемым солям,

где

Y представляет собой связь, $-(CR^5R^{5'})_t-$, $-NR^5(CR^5R^{5'})_t-$ или $-O-$;

каждый R^1 , $R^{1'}$, R^2 и $R^{2'}$ независимо представляет собой $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_2-C_6)$ алкенил, $-(C_2-C_6)$ алкинил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(C_4-C_8)$ циклоалкенил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-$

$S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$ или $-C(O)OR^5$, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$ и $-C(O)OR^5$;

или R^1 и $R^{1'}$, или R^2 и $R^{2'}$, взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, могут формировать $-(C_3-C_8)$ циклоалкильное кольцо, гетероциклическое кольцо, (C_5-C_8) спироциклическое кольцо или 5-8-членное спирогетероциклическое кольцо;

или R^1 и R^2 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, могут формировать $-(C_3-C_8)$ циклоалкил или 3-8-членное гетероциклическое кольцо;

R^3 независимо представляет собой $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_2-C_6)$ алкенил, $-(C_2-C_6)$ алкинил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(C_4-C_8)$ циклоалкенил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-C(O)R^5$ или $-C(O)OR^5$, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$ и $-C(O)OR^5$;

или R^2 и R^3 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, могут формировать 5-8-членное гетероциклическое кольцо;

или R^1 и R^3 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, могут формировать 5-8-членное гетероциклическое кольцо;

R^4 представляет собой $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_2-C_6)$ алкенил, $-(C_2-C_6)$ алкинил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(C_4-C_8)$ циклоалкенил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$ или $-C(O)OR^5$, причем каждый алкил, алкенил,

алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$;

каждый R^5 и $\text{R}^{5'}$ независимо представляет собой в каждом случае $-\text{H}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкенил, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкинил, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкил, $-(\text{C}_4-\text{C}_8)$ циклоалкенил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{6'}$, $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})\text{R}^{6'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ или $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{R}^6$, $-\text{OR}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{6'}$, $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})\text{R}^{6'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$;

или два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя; или два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя; или два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_8) циклоалкильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя; или два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя;

или два $\text{R}^{5'}$ на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя; или два $\text{R}^{5'}$ на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя; или два $\text{R}^{5'}$ на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_8)

циклоалкильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя; или два $R^{5'}$ на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя;

каждый R^6 и $R^{6'}$ независимо представляет собой в каждом случае $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_2-C_6)$ алкенил, $-(C_2-C_6)$ алкинил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(C_4-C_8)$ циклоалкенил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, $-CN$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NO_2$, $-NR^7R^{7'}$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^7R^{7'}$, $-S(O)R^7$, $-S(O)NR^7R^{7'}$, $-NR^7S(O)_2R^{7'}$, $-NR^7S(O)R^{7'}$, $-C(O)R^7$ или $-C(O)OR^7$, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-CN$, $-R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NO_2$, $-NR^7R^{7'}$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^7R^{7'}$, $-S(O)R^7$, $-S(O)NR^7R^{7'}$, $-NR^7S(O)_2R^{7'}$, $-NR^7S(O)R^{7'}$, $-C(O)R^7$ и $-C(O)OR^7$;

каждый R^7 и $R^{7'}$ независимо представляет собой в каждом случае $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_2-C_6)$ алкенил, $-(C_2-C_6)$ алкинил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(C_4-C_8)$ циклоалкенил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-S(O)_2H$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)H$, $-S(O)NH_2$, $-NHS(O)_2H$, $-NHS(O)H$, $-C(O)H$ или $-C(O)OH$, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-S(O)_2H$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)H$, $-S(O)NH_2$, $-NHS(O)_2H$, $-NHS(O)H$, $-C(O)H$ и $-C(O)OH$;

каждый R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$, R^{10} , $R^{10'}$, R^{11} и $R^{11'}$ независимо представляет собой в каждом случае $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_2-C_6)$ алкенил, $-(C_2-C_6)$ алкинил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил или $-(C_4-C_8)$ циклоалкенил, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и циклоалкенил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-S(O)_2H$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)H$, $-S(O)NH_2$, $-NHS(O)_2H$, $-NHS(O)H$, $-C(O)H$ или $-C(O)OH$; и

t составляет 0, 1, 2 или 3.

[0009] Если в настоящем документе не указано иное, каждый R^7 и $R^{7'}$, описанный в настоящем документе, в каждом случае для каждого из R^6 , $R^{6'}$, R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$, R^{10} , $R^{10'}$, R^{11} и $R^{11'}$ независимо выбран из любого из возможных приведенных значений R^7 и $R^{7'}$. Например, значение R^7 может иметь различное значение для каждого из R^6 , $R^{6'}$, R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$, R^{10} , $R^{10'}$, R^{11} и $R^{11'}$, если в настоящем документе не указано иное.

[0010] В настоящем описании также предложены соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где

Y представляет собой связь;

R^1 выбран из группы, состоящей из $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкила, 6-членного арила и 6-членного гетероарила;

$R^{1'}$ выбран из группы, состоящей из $-H$ и $-(C_1-C_6)$ алкила;

или R^1 и $R^{1'}$, взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, могут формировать $-(C_3-C_8)$ циклоалкил или 3-8-членное гетероциклическое кольцо;

каждый R^2 и $R^{2'}$ независимо выбран из группы, состоящей из $-H$ и $-(C_1-C_6)$ алкила;

R^3 представляет собой $-H$ или $-(C_1-C_6)$ алкил;

или R^1 и R^3 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, могут формировать 5-8-членное гетероциклическое кольцо, необязательно конденсированное с арильным или гетероарильным кольцом;

R^4 представляет собой 6-10-членный арил или 6-10-членный гетероарил, каждый необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$ или $-NR^5R^{5'}$;

каждый R^5 и $R^{5'}$ независимо представляет собой в каждом случае $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкил, необязательно содержащий один или более из галогена, $-OR^6$ или $-NR^6R^{6'}$ в качестве заместителя;

или два R^5 на смежных атомах R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, необязательно образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее один или

более R^6 в качестве заместителя;

каждый R^6 независимо представляет собой в каждом случае $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_2-C_6)$ алкенил, $-(C_2-C_6)$ алкинил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(C_4-C_8)$ циклоалкенил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, $-CN$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NO_2$, $-NR^7R^{7'}$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^7R^{7'}$, $-S(O)R^7$, $-S(O)NR^7R^{7'}$, $-NR^7S(O)_2R^{7'}$, $-NR^7S(O)R^{7'}$, $-C(O)R^7$ или $-C(O)OR^7$, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-CN$, $-R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NO_2$, $-NR^7R^{7'}$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^7R^{7'}$, $-S(O)R^7$, $-S(O)NR^7R^{7'}$, $-NR^7S(O)_2R^{7'}$, $-NR^7S(O)R^{7'}$, $-C(O)R^7$ и $-C(O)OR^7$;

каждый R^7 и $R^{7'}$ независимо представляет собой в каждом случае $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_2-C_6)$ алкенил, $-(C_2-C_6)$ алкинил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(C_4-C_8)$ циклоалкенил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-S(O)_2H$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)H$, $-S(O)NH_2$, $-NHS(O)_2H$, $-NHS(O)H$, $-C(O)H$ или $-C(O)OH$, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-S(O)_2H$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)H$, $-S(O)NH_2$, $-NHS(O)_2H$, $-NHS(O)H$, $-C(O)H$ и $-C(O)OH$;

каждый R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$, R^{10} , $R^{10'}$, R^{11} и $R^{11'}$ независимо представляет собой в каждом случае $-H$ или $-(C_1-C_6)$ алкил, необязательно содержащий один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-S(O)_2H$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)H$, $-S(O)NH_2$, $-NHS(O)_2H$, $-NHS(O)H$, $-C(O)H$ и $-C(O)OH$.

[0011] Например, настоящее описание относится к соединениям формулы I и их фармацевтически приемлемым солям, где

Y представляет собой связь;

каждый R^1 и $R^{1'}$ независимо выбран из группы, состоящей из $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкила, арила и гетероарила, причем каждый алкил, арил или гетероарил необязательно содержит один или более

заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$;

или R^1 и $\text{R}^{1'}$, взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, могут формировать $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкильное кольцо, гетероциклическое кольцо, (C_5-C_8) спироциклическое кольцо или 5-8-членное спирогетероциклическое кольцо;

каждый R^2 и $\text{R}^{2'}$ независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{H}$ и $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкила, необязательно содержащего один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$;

R^3 независимо представляет собой $-\text{H}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкенил, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкинил, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкил, $-(\text{C}_4-\text{C}_8)$ циклоалкенил, гетероцикл, арил, гетероарил, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ или $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$;

или R^1 и R^3 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, могут формировать 5-8-членное гетероциклическое кольцо, необязательно конденсированное с арильным или гетероарильным кольцом;

R^4 представляет собой 6-10-членный арил или 6-10-членный гетероарил, каждый необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$ или $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$;

каждый R^5 и $\text{R}^{5'}$ независимо представляет собой в каждом случае $-\text{H}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $-\text{OR}^6$ или $-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$;

или любые два R^5 на смежных атомах R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее один или

более R^6 в качестве заместителя;

каждый R^6 независимо представляет собой в каждом случае - (C_1-C_6) алкил; и

каждый R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$, R^{10} , $R^{10'}$, R^{11} и $R^{11'}$ независимо при каждом случае представляет собой -H.

[0012] В некоторых PKR-активирующих соединениях R^4 представляет собой 6-членный арил или гетероарил, замещенный двумя $-R^5$, выбранными из группы, состоящей из $-OR^6$ и $-NR^6R^{6'}$, на смежных атомах R^4 , которые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, конденсированное с R^4 , которое необязательно содержит в качестве заместителя один или более R^6 , выбранных из группы, состоящей из -H и $-(C_1-C_6)$ алкила.

[0013] В другом аспекте в настоящем описании представлены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы I и фармацевтически приемлемый носитель.

[0014] В другом аспекте настоящего описания предложены способы лечения заболевания или расстройства, связанного с модуляцией пируваткиназы (PKR), которые включают введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения формулы I.

[0015] В настоящем описании также предложены способы лечения заболевания, связанного с уменьшением активности PKR, у нуждающегося в этом субъекта, которые включают введение субъекту эффективного количества соединения формулы I.

[0016] Другой аспект настоящего описания представляет собой способ активации PKR, включающий приведение PKR в контакт с эффективным количеством соединения формулы I.

[0017] Дополнительные аспекты настоящего описания включают способы увеличения срока жизни эритроцитов; способы регулирования концентрации 2,3-дифосфоглицерата в крови; и способы регулирования концентрации АТФ в крови; каждый из вышеуказанных способов включает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения формулы I.

[0018] В другом аспекте настоящего описания предложены

способы лечения врожденной несфероцитарной гемолитической анемии, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения формулы I.

[0019] Кроме того, предложены способы лечения заболевания или расстройства, связанного с увеличением концентрации 2,3-дифосфоглицерата, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения формулы I.

[0020] Другой аспект описания, предложенный в настоящем документе, включает способы лечения заболевания или расстройства, связанного с уменьшением концентрации АТФ, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения формулы I.

[0021] Дополнительный аспект настоящего описания включает способы лечения серповидноклеточной анемии, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества любого соединения формулы I.

[0022] Дополнительный аспект настоящего описания включает способы лечения гемолитической анемии, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I.

[0023] Другой аспект настоящего описания включает способы лечения бета-талассемии, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I.

Краткое описание графических материалов

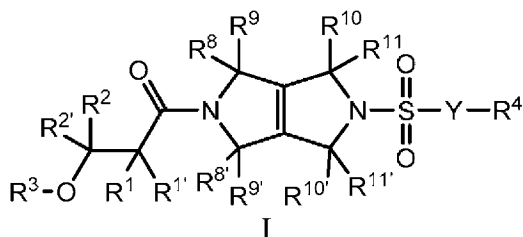
[0024] На **ФИГ. 1** показан пример кривой зависимости эффекта от дозы для соединений, описанных в настоящем документе. Кривые зависимости эффекта от дозы можно построить с использованием стандартного алгоритма подбора с четырьмя параметрами ActivityBase XE Runner для определения параметров MAX%Fold, MIN%Fold, углового коэффициента и AC₅₀. Параметр MAX%Fold представляет собой наибольшее кратное увеличение в %, наблюдаемое при любой концентрации соединения, а MIN%Fold представляет собой наименьшее кратное увеличение в %, наблюдаемое при любой концентрации соединения. Значение AC₅₀ для соединения представляет собой концентрацию (мкМ),

соответствующую средней точке между максимальным и минимальным значениями четырехпараметрической подобранной логистической кривой (т. е. при которой кратное увеличение в % вдоль четырехпараметрической подобранной логистической кривой находится посередине между значениями MAX%Fold и MIN%Fold (среднее кратное увеличение в %)). Другим используемым параметром для оценки соединений данного описания является %Fold при 1,54 мкМ, который представляет собой кратное увеличение в % при концентрации соединения 1,5 мкМ (например, 1,54 мкМ). Ось x и ось y не обязательно масштабированы.

Подробное описание

[0025] Настоящее описание относится к соединениям и композициям, способным активировать активность PKR и/или PKM2. В описании представлены способы лечения заболевания или расстройства, в котором играет роль PKR и/или PKM2, путем введения нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Способы настоящего описания можно использовать для лечения различных PKR- и/или PKM2-зависимых заболеваний и расстройств путем активации активности ферментов PKR и/или PKM2. Активация PKR и PKM2 предлагает новый подход к лечению заболеваний, включая, без ограничений, PKD, серповидноклеточную болезнь (SCD) (например, серповидноклеточную анемию) и талассемию (например, бета-талассемию). В некоторых вариантах осуществления PKR-активирующие соединения, описанные в настоящем документе, можно использовать для лечения врожденных расстройств крови, относящихся к активности пируваткиназы, включая PKD и SCD.

[0026] В первом аспекте описания представлены соединения формулы (I):



и их фармацевтически приемлемые соли, где Y, R¹, R^{1'}, R², R^{2'},

R^3 , R^4 , R^8 , R^8' , R^9 , R^9' , R^{10} , $R^{10'}$, R^{11} и $R^{11'}$ соответствуют приведенному выше описанию.

[0027] Подробная информация об изобретении приведена в прилагаемом ниже описании. В настоящем документе описаны примеры способов и материалов, хотя для проверки или анализа настоящего описания можно использовать способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в настоящем документе. Прочие отличительные особенности, объекты и преимущества изобретения будут понятны из описания и формулы изобретения. В настоящем описании и приложенной формуле изобретения формы единственного числа также включают обозначения множественного числа, если иное четко не следует из контекста. Все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, если не дано иное их определение, имеют общепринятое значение, понятное любому специалисту в области, к которой имеет отношение настоящее описание. Все патенты и публикации, приведенные в настоящем описании, полностью включены в настоящий документ путем ссылки.

Определения

[0028] Существительные в единственном числе используются в настоящем описании для обозначения одного или более (например, по меньшей мере одного) грамматических объектов. Например, «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

[0029] Если не указано иное, термин «и/или» используется в настоящем описании для обозначения либо «и», либо «или».

[0030] Термин «необязательно замещенный» следует понимать как обозначающий, что данная химическая функциональная группа (например, алкильная группа) может (но необязательно) быть связана с другими заместителями (например, гетероатомами). Например, алкильная группа, которая необязательно замещена, может представлять собой полностью насыщенную алкильную цепь (например, чистый углеводород). В альтернативном варианте осуществления та же необязательно замещенная алкильная группа может содержать заместители вместо одного или более атомов водорода. Например, в любой точке вдоль цепи она может быть связана с атомом галогена, гидроксильной группой или любым

другим заместителем, описанным в настоящем документе. Таким образом термин «необязательно замещенный» означает, что данная химическая функциональная группа обладает возможностью включения других функциональных групп, но необязательно содержит какие-либо дополнительные функциональные группы. Приемлемые заместители, используемые для необязательного замещения описанных групп, включают, без ограничений, галоген, оксо, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{O}-$ (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, $-\text{O}-$ (C_2-C_6) алкенил, $-\text{O}-$ (C_2-C_6) алкинил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, $-\text{OR}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $-\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил), $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил) $_2$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил и $\text{S}(\text{O})\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил) $_2$. Сами заместители также могут быть необязательно замещенными. В контексте настоящего документа термин «необязательно замещенный» также относится к терминам «замещенный» или «незамещенный», значение которых описано ниже.

[0031] В контексте настоящего документа термин «замещенный» означает, что указанная группа или функциональная группа содержит один или более заместителей, причем заместители могут быть соединены с указанной группой или функциональной группой в одном или более положениях. Например, арил, замещенный циклоалкилом, может означать, что циклоалкил соединен с одним атомом арила с помощью связи или путем конденсации с арилом, имея два или более общих атома.

[0032] В настоящем документе термин «незамещенный» означает, что указанная группа не имеет заместителей.

[0033] В контексте настоящего документа термин «частично ненасыщенный» означает кольцевую функциональную группу, которая включает по меньшей мере одну двойную или тройную связь. Термин «частично ненасыщенный» охватывает кольца, имеющие множество участков ненасыщения, но не включает арильную или гетероарильную функциональные группы, как определено в настоящем документе.

[0034] Если специально не указано иное, термин «арил» относится к циклическим, ароматическим углеводородным группам, которые имеют от 1 до 3 ароматических колец, имеющих всего от 5

до 14 атомов кольца, включая моноциклические или бициклические группы, такие как фенил, бифенил или нафтил. При наличии двух ароматических колец (бициклических и т. п.) ароматические кольца арильной группы могут быть соединены в одной точке (например, бифенил) или конденсированы (например, нафтил). Арильная группа может быть необязательно замещена одним или более заместителями, например 1-5 заместителями, в любой точке прикрепления. Примеры заместителей включают, без ограничений, -галоген, -O- (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкил, -O- (C_2-C_6) алкенил, -O- (C_2-C_6) алкинил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, -OH, -OR(O)(OH)₂, -OC(O)(C_1-C_6) алкил, -C(O)(C_1-C_6) алкил, -OC(O)O(C_1-C_6) алкил, -NH₂, NH((C_1-C_6) алкил), N((C_1-C_6) алкил)₂, -S(O)₂-(C_1-C_6) алкил, -S(O)NH(C_1-C_6) алкил и -S(O)N((C_1-C_6) алкил)₂. Сами заместители также могут быть необязательно замещенными. Более того, если в арильных группах, определенных в настоящем документе, присутствуют два конденсированных кольца, ненасыщенное или частично насыщенное кольцо может быть конденсировано с полностью ненасыщенным кольцом. Примеры кольцевых систем таких арильных групп включают, без ограничений, фенил, бифенил, нафтил, антраценил, феналенил, фенантренил, инданил, инденил, тетрагидронафталенил, тетрагидробензоаннуленил и т. п.

[0035] Если специально не указано иное, «гетероарил» означает моновалентный моноциклический или полициклический ароматический радикал из 5-24 атомов кольца, содержащий один или более гетероатомов кольца, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, при этом оставшиеся атомы представляют собой C. Гетероарил согласно определениям в настоящем документе также означает бициклическую гетероароматическую группу, причем гетероатом выбран из группы, состоящей из N, O и S. Ароматический радикал необязательно замещен независимо одним или более заместителями, описанными в настоящем документе. Примеры включают, без ограничений, фурил, тиенил, пирролил, пиридил, пирозолил, пиримидинил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, пиразинил, индолил, тиофен-2-ил, хинолил, бензопиранил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазол, индазол, бензимидазолил, тиено[3,2-b]тиофен, триазолил, триазилил,

имидазо[1,2-*b*]пиразолил, фууро[2,3-*c*]пиридинил, имидазо[1,2-*a*]пиридинил, индазолил, пирроло[2,3-*c*]пиридинил, пирроло[3,2-*c*]пиридинил, пиразоло[3,4-*c*]пиридинил, тиено[3,2-*c*]пиридинил, тиено[2,3-*c*]пиридинил, тиено[2,3-*b*]пиридинил, бегзотиазолил, индолил, индолинил, индолиноил, дигидробензотиафенил, дигидробензофуранил, бензофуран, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, дигидробензоксанил, хинолинил, изохинолинил, 1,6-нафтиридинил, бензо[*de*]изохинолинил, пиридо[4,3-*b*][1,6]нафтиридинил, тиено[2,3-*b*]пиразинил, хиназолинил, тетразоло[1,5-*a*]пиридинил, [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридинил, изоиндолил, пирроло[2,3-*b*]пиридинил, пирроло[3,4-*b*]пиридинил, пирроло[3,2-*b*]пиридинил, имидазо[5,4-*b*]пиридинил, пирроло[1,2-*a*]пиримидинил, тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиримидинил, 3,4-дигидро-2Н-1λ²-пирроло[2,1-*b*]пиримидин, дибензо[*b,d*]тиофен, пиридин-2-он, фууро[3,2-*c*]пиридинил, фууро[2,3-*c*]пиридинил, 1Н-пиридо[3,4-*b*][1,4]тиазинил, бензооксазолил, бензоизоксазолил, фууро[2,3-*b*]пиридинил, бензотиафенил, 1,5-нафтиридинил, фууро[3,2-*b*]пиридин, [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин, бензо[1,2,3]триазолил, имидазо[1,2-*a*]пиримидинил, [1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазинил, бензо[*c*][1,2,5]тиадиазолил, бензо[*c*][1,2,5]оксадиазол, 1,3-дигидро-2Н-бензо[*d*]имидазол-2-он, 3,4-дигидро-2Н-пиразоло[1,5-*b*][1,2]оксазинил, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридинил, тиазоло[5,4-*d*]тиазолил, имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолил, тиено[2,3-*b*]пирролил, 3Н-индолил и их производные. Более того, если в гетероарильных группах, определенных в настоящем документе, присутствуют два конденсированных кольца, ненасыщенное или частично насыщенное кольцо может быть конденсировано с полностью ненасыщенным кольцом. Примеры кольцевых систем таких гетероарильных групп включают индолинил, индолинонил, дигидробензотиафенил, дигидробензофран, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, 3,4-дигидро-1Н-изохинолинил, 2,3-дигидробензофуран, индолинил, индолил и дигидробензоксанил.

[0036] Термин «галоген» или «гало-» обозначает фтор, хлор,

бром или иод.

[0037] Термин «алкил» означает прямую или разветвленную цепь, насыщенную углеводородом, содержащим 1-12 атомов углерода. Примеры (C_1 - C_6) алкильной группы включают, без ограничений, метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, изопропил, изобутил, сек-бутил, трет-бутил, изопентил, неопентил и изогексил. Алкильная группа может быть замещена одним или более заместителями.

[0038] Термин «алкокси» означает прямую или разветвленную цепь насыщенного углеводорода, содержащую 1-12 атомов углерода, содержащих концевой «О» в цепи, например, $-O(\text{алкил})$. Примеры алкоксильных групп включают, без ограничений, группы метокси, этокси, пропокси, буюкси, трет-буюкси или пентокси.

[0039] Термин «алкилен» или «алкиленил» относится к двухвалентному алкильному радикалу. Любая из вышеупомянутых одновалентных алкильных групп может представлять собой алкилен при отщеплении второго атома водорода от алкила. Как определено в настоящем документе, алкилен может также представлять собой C_1 - C_6 алкилен. Алкилен может дополнительно представлять собой C_1 - C_4 алкилен. Типичные алкиленовые группы включают, без ограничений, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ и т. п.

[0040] Термин «циклоалкил» или «карбоциклил» означает моноциклические или полициклические насыщенные кольца, содержащие 3-18 атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают, без ограничений, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептан, циклооктан, норборанил, норборенил, бицикло[2.2.2]октенил или бицикло[2.2.2]октенил и их производные. C_3 - C_8 циклоалкил представляет собой циклоалкильную группу, содержащую от 3 до 8 атомов углерода. Циклоалкильная группа может быть конденсирована (например, декалин) или соединена мостиковой связью (например, норборнан). Циклоалкильная группа может быть замещена одним или более заместителями.

[0041] Термин «гетероциклил» или «гетероциклоалкил» означает 5-7-членные моноциклические или 7-10-членные

полициклические кольца, содержащие углерод и гетероатомы, выбранные из кислорода, азота или серы, причем такие кольца являются либо насыщенными, либо частично ненасыщенными. Гетероциклоалкильная кольцевая структура может быть замещена одним или более заместителями. Сами заместители также могут быть необязательно замещенными. Примеры гетероциклических колец включают, без ограничений, оксетанил, азетадинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, оксазолинил, оксазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, пиранил, тиопиранил, тетрагидропиранил, диоксалинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоморфолинил-S-оксид, тиоморфолинил-S-диоксид, пиперазинил, азепинил, оксепинил, диазепинил, тропанил, оксазолидиноил и гомотропанил.

[0042] Термин «гидроксиалкил» означает алкильную группу, определенную, как указано выше, которая замещена одной или более группами OH. Примеры гидроксиалкильных групп включают $\text{HO}-\text{CH}_2-$, $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ и $\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OH})-$.

[0043] Термин «галогеналкил» в контексте настоящего документа означает алкильную группу, определенную, как указано в настоящем документе, которая замещена одним или более галогеном. Примеры галогеналкильных групп включают, без ограничений, трифторметил, дифторметил, пентафторэтил, трихлорметил и т. п.

[0044] Термин «галогеналкокси» в контексте настоящего документа означает алкоксильную группу, определенную, как указано, в настоящем документе, которая замещена одним или более галогеном. Примеры галогеналкоксильных групп включают, без ограничений, трифторметокси, дифторметокси, пентафторэтокси, трихлорметокси и т. п.

[0045] Термин «циано» в контексте настоящего документа означает заместитель, в котором присутствует атом углерода, соединенный с атомом азота тройной связью, т. е. $-\text{C}\equiv\text{N}$.

[0046] Термин «спироциклоалкил» или «спироциклил» означает карбогенные бициклические кольцевые системы, причем оба кольца соединены посредством одного атома. Кольцо может отличаться по размеру и типу или иметь идентичные размер и тип. Примеры

включают спиропентан, спирогексан, спирогептан, спирооктан, спирононан или спиродекан. Одно или каждое из кольца в спироцикле могут быть конденсированы с другим карбоциклическим, гетероциклическим, ароматическим или гетероароматическим кольцом. (C₅-C₁₂) спироциклоалкил представляет собой спироцикл, содержащий от 5 до 12 атомов углерода. Один или более атомов углерода могут быть замещены гетероатомом.

[0047] Термин «спирогетероциклоалкил» или «спирогетероциклил» означает спироцикл, по меньшей мере одно из колец которого представляет собой гетероцикл (например, по меньшей мере одно из колец представляет собой фуранил, морфолинил или пиперадинил).

[0048] Термин «изомер» означает соединения, которые имеют одинаковую композицию и молекулярную массу, но различаются по физическим и/или химическим свойствам. Структурные различия могут проявляться в строении соединений (например, геометрические изомеры) или в способности соединения поворачивать плоскость поляризованного света (стереоизомеры). В отношении стереоизомеров соединения формулы (I) могут иметь один или более асимметричных атомов углерода и могут присутствовать в виде рацематов, рацемических смесей или в виде отдельных энантиомеров или диастереомеров.

[0049] Описание также включает фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество описанного соединения и фармацевтически приемлемый носитель.

[0050] «Фармацевтически приемлемые соли» хорошо известны в данной области. Например, в публикации S. M. Berge et al. в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включенной в настоящий документ путем ссылки, подробно описаны фармацевтически приемлемые соли. Представляющие фармацевтически приемлемые соли включают, например, водорастворимые и водонерастворимые соли, такие как ацетат, амсонат (4,4-диаминостильбен-2,2-дисульфат), бензолсульфонат, бензонат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, бутират, кальций, эдетат кальция, камсилат, карбонат, хлорид, цитрат, клавуларнат, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эсилат, фумерат, фиунарат, глутептат,

глюконат, глутамат, гликоллиларсанилат, гексафторфосфат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, иодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, магний, малат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, N-метилглюкамина аммониевая соль, 3-гидрокси-2-нафтоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат (1,1-метен-бис-2-гидрокси-3-нафтоат, эйнбонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, пикрат, полигалактуронат, пропионат, п-толуолсульфонат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, сульфосалицилат, сурамат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид и валерат. Соединения формулы I могут формировать соли, которые также входят в объем настоящего описания. Следует понимать, что если не указано иное, ссылка на соединение формулы I в настоящем документе включает ссылку на его соли.

[0051] «Пациент» или «субъект» представляет собой млекопитающие, например человека, мышь, крысу, морскую свинку, собаку, кошку, лошадь, корову, свинью или не относящегося к человеку примата, такого как обезьяна, шимпанзе, павиан или макак-резус.

[0052] Термин «эффективное количество», используемый в связи с соединением, представляет собой количество, эффективное для лечения или профилактики заболевания у субъекта, как описано в настоящем документе.

[0053] Термин «носитель» в контексте настоящего описания охватывает носители, эксципиенты и разбавители и означает материал, композицию или несущую среду, такую как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующий в транспортировке фармацевтического агента из одного органа или части тела в другой орган или часть тела субъекта.

[0054] Термин «лечение» по отношению к субъекту означает ослабление по меньшей мере одного симптома расстройства субъекта. Лечение включает излечение, улучшение или по меньшей мере частичное облегчение расстройства.

[0055] Термин «расстройство» в контексте настоящего

описания означает заболевание, состояние или болезнь и используется взаимозаменяемо с этими терминами, если не указано иное.

[0056] Термин «вводить» или «введение» в контексте настоящего описания означает либо непосредственное введение описанного соединения, фармацевтически приемлемой соли описанного соединения или композиции субъекту, фармацевтически приемлемой соли соединения или композиции субъекту, которая может образовать эквивалентное количество активного соединения внутри тела субъекта.

[0057] Термин «рак» включает, без ограничений, следующие типы рака: рак мочевого пузыря, рак молочной железы (например, дуктальная карцинома), рак шейки матки (например, плоскоклеточная карцинома), колоректальный рак (например, аденокарцинома), рак пищевода (например, плоскоклеточная карцинома), рак желудка (например, аденокарцинома, медуллобластома, рак толстой кишки, хориокарцинома, плоскоклеточная карцинома), рак головы и шеи, гемобластоз (например, острая лимфоцитарная анемия, острый миелолейкоз, острый лимфобластный В-клеточный лейкоз, анапластическая крупноклеточная лимфома, В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз/гиперэозинофильный синдром, хронической миелоидный лейкоз, лимфома Ходжкина, лимфома из клеток мантии, множественная миелома, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз), рак легкого (например, бронхиолоальвеолярная аденокарцинома, мезотелиома, мукоэпидермоидная карцинома, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома, плоскоклеточная карцинома), рак печени (например, гепатоцеллюлярная карцинома), лимфома, неврологический рак (например, глиобластома, нейробластома, нейроглиома), рак яичника (например, аденокарцинома), рак поджелудочной железы (например, дуктальная карцинома), рак предстательной железы (например, аденокарцинома), рак почки (например, почечно-клеточная карцинома, светлоклеточная почечно-клеточная карцинома), саркома (например, хондросаркома, саркома Юинга,

фибросаркома, мультипотенциальная саркома, остеосаркома, рабдомиосаркома, синовиальная саркома), рак кожи (например, меланома, эпидермоидная карцинома, плоскоклеточная карцинома), рак щитовидной железы (например, медуллярная карцинома) и рак матки.

[0058] Если не указано иное, «PKR-активирующее соединение» в контексте настоящего документа означает соединение, имеющее одну или более из следующих характеристик при исследовании в соответствии с протоколом люминесцентного анализа из примера 47 ниже: (1) значение AC_{50} менее 40 мкМ; (2) максимальное значение кратности увеличения в % (MAX%Fold) более 75%; и/или (3) значение кратности увеличения в % при концентрации соединения 1,54 мкМ (%Fold при 1,54 мкМ) по меньшей мере 75%. В некоторых вариантах осуществления протокол люминесцентного анализа, описанный в примере 47, выполняют с использованием PKR дикого типа (wt), формы PKR с мутацией G332S или формы PKR с мутацией R510Q. В некоторых вариантах осуществления PKR-активирующее соединение представляет собой соединение формулы (I). В некоторых вариантах осуществления PKR-активирующее соединение имеет: (1) значение AC_{50} менее 0,1 мкМ, 0,1-1,0 мкМ или 1,01-40 мкМ; (2) MAX%Fold 75-250%, 251-500% или 75-500%; и/или (3) %Fold при 1,54 мкМ 75-250%, 251-500% или 75-500%. В некоторых вариантах осуществления PKR-активирующее соединение имеет (1) значение AC_{50} менее 1,0 мкМ; (2) MAX%Fold 75-500%; и/или (3) %Fold при 1,54 мкМ 75-500%. В некоторых вариантах осуществления PKR-активирующее соединение имеет (1) значение AC_{50} менее 1,0 мкМ; (2) MAX%Fold 75-500%; и/или (3) %Fold при 1,54 мкМ 75-500%, полученное при выполнении протокола люминесцентного анализа с использованием одного или более из PKR дикого типа (wt), формы PKR с мутацией G332S или формы PKR с мутацией R510Q. В некоторых вариантах осуществления PKR-активирующее соединение имеет (1) значение AC_{50} менее 1,0 мкМ; (2) MAX%Fold 75-500%; и/или (3) %Fold при 1,54 мкМ 75-500%, полученное при выполнении протокола люминесцентного анализа с использованием PKR дикого типа (wt). В некоторых вариантах осуществления PKR-активирующее соединение имеет (1) значение AC_{50} менее 1,0 мкМ; (2) MAX%Fold 75-500%;

и/или (3) %Fold при 1,54 мкМ 75–500%, полученное при выполнении протокола люминесцентного анализа с использованием одной или обеих из формы PKR с мутацией G332S или формы PKR с мутацией R510Q.

[0059] Следует понимать, что в настоящее описание включены все стереоизомерные формы, включая их смеси.

[0060] Соединения описания могут содержать асимметричные или хиральные центры и, следовательно, существовать в различных стереоизомерных формах. Предполагается, что все стереоизомерные формы соединений описания, такие как формы, которые могут существовать благодаря асимметричным атомам углерода на различных заместителях, включая энантиомерные формы (которые могут существовать даже в отсутствие асимметричных атомов углерода), ротамерные формы, атропизомеры и диастереомерные формы, а также их смеси, включая рацемические смеси, формируют часть настоящего описания. Результаты анализа могут отражать данные, собранные для рацемической формы, энантиомерно чистой формы или любой другой формы в терминах стереохимии. Отдельные стереоизомеры соединений описания могут, например, по существу не содержать других изомеров или могут быть смешаны, например в виде рацематов, со всеми другими или другими выбранными стереоизомерами. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения формулы (I) представляют собой энантиомеры. В некоторых вариантах осуществления соединения представляют собой (S)-энантиомер. В других вариантах осуществления соединения представляют собой (R)-энантиомер. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) могут представлять собой (+) или (–) энантиомеры.

[0061] Диастереомерные смеси могут быть разделены на отдельные диастереомеры на основе их физико-химических различий способами, хорошо известными специалистам в данной области, такими как, например, хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры могут быть разделены путем превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь посредством проведения реакции с подходящим оптически активным соединением (например, хиральной вспомогательной группой, такой

как хиральный спирт или хлорид кислоты Мушера), разделения диастереомеров и превращения (например, гидролиза) отдельных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Кроме того, некоторые соединения описания могут представлять собой атропоизомеры (например, замещенные биарилы) и считаются частью описания. Энантиомеры также могут быть разделены путем применения колонки для хиральной ВЭЖХ.

[0062] Кроме того, если не указано иное, настоящее описание охватывает все геометрические и позиционные изомеры (такие как, например, 4-пиридил и 3-пиридил). Например, если соединение описания включает двойную связь или конденсированное кольцо, в объем настоящего описания входят цис- и транс-формы, а также смеси. Если соединение содержит двойную связь, то при отсутствии иных указаний заместитель может находиться в конфигурации E или Z. Если соединение содержит двухзамещенный циклоалкил, то при отсутствии иных указаний циклоалкильный заместитель может иметь цис- или транс-конфигурацию.

[0063] Соединения описания и их фармацевтически приемлемые соли и стереоизомеры могут существовать в таутомерной форме (например, в виде амида или иминоэфира). Более того, в описание включены все кетенольные и иминенаминовые формы соединений. Все такие таутомерные формы рассматриваются как часть настоящего описания.

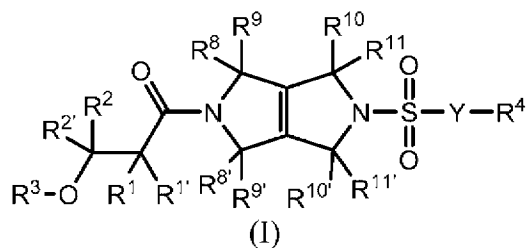
[0064] Применение терминов «соль» и т. п. в равной степени относится к соли энантиомеров, стереоизомеров, ротамеров, таутомеров, позиционных изомеров и рацематов обладающих признаками изобретения соединений.

[0065] Настоящее описание относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, способным активировать PKR и/или PKM2, которые используются для лечения заболеваний и расстройств, связанных с модуляцией фермента PKR и/или PKM2. Описание дополнительно относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, которые используются для активации PKR и/или PKM2.

Соединения описания

[0066] В одном аспекте описания предложены соединения

формулы (I) :

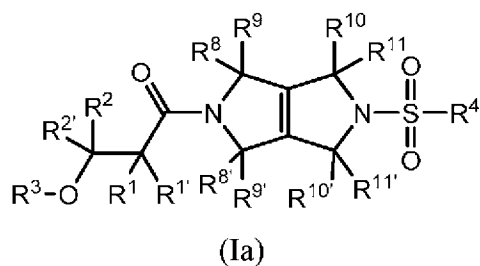


и их фармацевтически приемлемые соли, где Y, R¹, R^{1'}, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹ и R^{11'} определены, как указано выше, и описаны в классах и подклассах в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[0067] Если в настоящем документе не указано иное, каждый R^7 и $R^{7'}$, описанный в настоящем документе, в каждом случае для каждого из R^6 , $R^{6'}$, R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$, R^{10} , $R^{10'}$, R^{11} и $R^{11'}$ независимо выбран из любого из возможных приведенных значений R^7 и $R^{7'}$. Например, значение R^7 может отличаться для каждого из R^6 , $R^{6'}$, R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$, R^{10} , $R^{10'}$, R^{11} и $R^{11'}$, если в настоящем документе не указано иное.

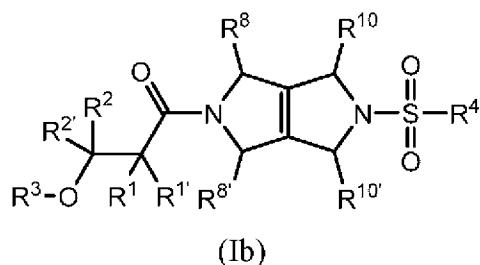
[0068] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I имеют значение $AC_{50} \leq 40$ мкМ в отношении активности PKR, определенной посредством люминесцентного анализа (например, описанного ниже в примере 47). В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I имеют значение $AC_{50} \leq 1,0$ мкМ в отношении активности PKR, определенной посредством люминесцентного анализа (например, описанного ниже в примере 47). В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I имеют значение $AC_{50} \leq 0,1$ мкМ в отношении активности PKR, определенной посредством люминесцентного анализа (например, описанного ниже в примере 47).

[0069] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I представляет собой соединения формулы (Ia):



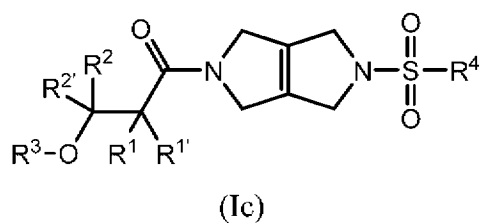
и их фармацевтически приемлемые соли, где R¹, R^{1'}, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹ и R^{11'} определены, как указано выше, и описаны в классах и подклассах в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[0070] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I представляют собой соединения формулы (Ib):



и их фармацевтически приемлемые соли, где R¹, R^{1'}, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁸, R^{8'}, R¹⁰ и R^{10'} определены, как указано выше, и описаны в классах и подклассах в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[0071] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I представляют собой соединения формулы (Ic):



и их фармацевтически приемлемые соли, где R¹, R^{1'}, R², R^{2'}, R³ и R⁴ определены, как указано выше, и описаны в классах и подклассах в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[0072] В некоторых вариантах осуществления предложены соединения формулы (Ic), где

каждый R¹, R^{1'}, R² и R^{2'} независимо представляет собой -H, - (C₁-C₆) алкил, арил или гетероарил, причем каждый алкил, арил или

гетероарил необязательно содержит один или более $-OR^5$ в качестве заместителя;

или R^1 и $R^{1'}$, взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, могут формировать $-(C_3-C_8)$ циклоалкильное кольцо;

R^3 представляет собой $-H$ или $-(C_1-C_6)$ алкил;

или R^1 и R^3 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, могут формировать 5-8-членное гетероциклическое кольцо, необязательно конденсированное с арильным кольцом;

R^4 представляет собой арил или гетероарил, причем каждый арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из $-R^5$ и $-OR^5$;

каждый R^5 независимо представляет собой $-H$ или $-(C_1-C_6)$ алкил, причем каждый алкил необязательно содержит один или более галогенов в качестве заместителя;

или два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя; и

каждый R^6 представляет собой $-(C_1-C_6)$ алкил.

[0073] В некоторых вариантах осуществления предложены соединения формулы (Ic), где

каждый R^1 , $R^{1'}$, R^2 и $R^{2'}$ независимо представляет собой $-H$, фенил, пиридил, этил или метил, необязательно содержащий заместитель $-OR^5$;

или R^1 и $R^{1'}$, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, могут формировать циклопропильное кольцо;

R^3 представляет собой $-H$ или метил;

или R^1 и R^3 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, могут формировать тетрагидрофуран, тетрагидропиран, 2,3-дигидробензофуран или морфолин;

R^4 представляет собой фенил, пиридил, бензотиазолил, бензофуранил или бензоксазолил, причем каждый фенил, пиридил или бензоксазолил необязательно содержит один или два заместителя, выбранных из группы, состоящей из $-R^5$ и $-OR^5$;

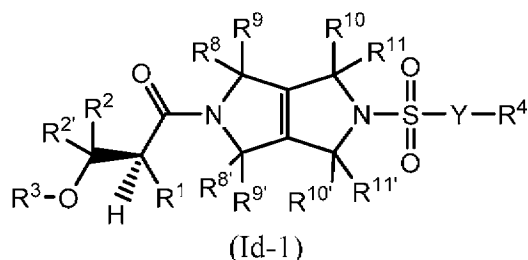
каждый R^5 независимо представляет собой $-H$ или метил,

необязательно содержащий один или два атома галогена в качестве заместителя;

или два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, содержащее два гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O и N, необязательно содержащее один или два R^6 в качестве заместителя; и

каждый R^6 представляет собой метил.

[0074] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I представляют собой соединения формулы (Id-1):



и их фармацевтически приемлемые соли, где Y, R^4 , R^8 , R^8' , R^9 , R^9' , R^{10} , $R^{10'}$, R^{11} и $R^{11'}$ определены, как указано выше, и описаны в классах и подклассах в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации; и

R^1 представляет собой $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_2-C_6)$ алкенил, $-(C_2-C_6)$ алкинил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(C_4-C_8)$ циклоалкенил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$ или $-C(O)OR^5$, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$ и $-C(O)OR^5$;

каждый R^2 и $R^{2'}$ независимо представляет собой $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_2-C_6)$ алкенил, $-(C_2-C_6)$ алкинил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(C_4-C_8)$ циклоалкенил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$ или $-C(O)OR^5$, причем

каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$;

или R^2 и $\text{R}^{2'}$, взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, могут формировать $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкильное кольцо, гетероциклическое кольцо, (C_5-C_8) спироциклическое кольцо или 5-8-членное спирогетероциклическое кольцо;

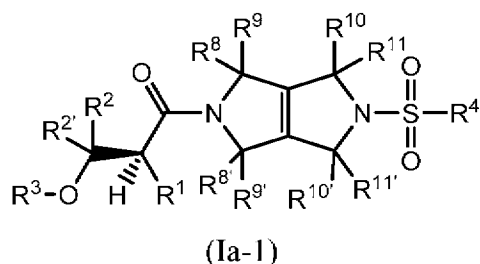
или R^1 и R^2 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, могут формировать $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкил или 3-8-членное гетероциклическое кольцо;

R^3 независимо представляет собой $-\text{H}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкенил, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкинил, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкил, $-(\text{C}_4-\text{C}_8)$ циклоалкенил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ или $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$;

или R^2 и R^3 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, могут формировать 5-8-членное гетероциклическое кольцо; и

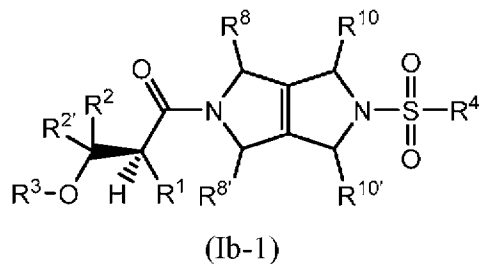
или R^1 и R^3 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, могут формировать 5-8-членное гетероциклическое кольцо, необязательно конденсированное с арильным или гетероарильным кольцом.

[0075] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Id-1) представляют собой соединения формулы (Ia-1):



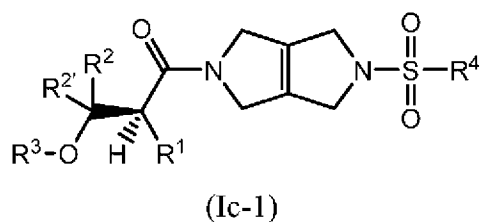
и их фармацевтически приемлемые соли, где R^1 , R^2 , $R^{2'}$, R^3 , R^4 , R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$, R^{10} , $R^{10'}$, R^{11} и $R^{11'}$ определены, как указано выше, и описаны в классах и подклассах в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[0076] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Id-1) представляют собой соединения формулы (Ib-1):



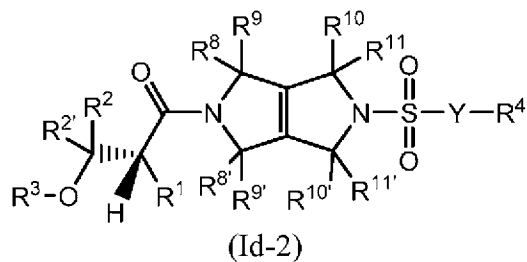
и их фармацевтически приемлемые соли, где R^1 , R^2 , $R^{2'}$, R^3 , R^4 , R^8 , $R^{8'}$, R^{10} и $R^{10'}$ определены, как указано выше, и описаны в классах и подклассах в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[0077] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Id-1) представляют собой соединения формулы (Ic-1):



и их фармацевтически приемлемые соли, где R^1 , R^2 , $R^{2'}$, R^3 и R^4 определены, как указано выше, и описаны в классах и подклассах в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[0078] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I представляют собой соединения формулы (Id-2):



и их фармацевтически приемлемые соли, где Y , R^4 , R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$, R^{10} , $R^{10'}$, R^{11} и $R^{11'}$ определены, как указано выше, и описаны в классах и подклассах в настоящем документе, как по отдельности,

так и в комбинации; и

R^1 представляет собой $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_2-C_6)$ алкенил, $-(C_2-C_6)$ алкинил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(C_4-C_8)$ циклоалкенил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$ или $-C(O)OR^5$, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$ и $-C(O)OR^5$;

каждый R^2 и $R^{2'}$ независимо представляет собой $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_2-C_6)$ алкенил, $-(C_2-C_6)$ алкинил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(C_4-C_8)$ циклоалкенил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$ или $-C(O)OR^5$, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$ и $-C(O)OR^5$;

или R^2 и $R^{2'}$, взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, могут формировать $-(C_3-C_8)$ циклоалкильное кольцо, гетероциклическое кольцо, (C_5-C_8) спироциклическое кольцо или 5-8-членное спирогетероциклическое кольцо;

или R^1 и R^2 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, могут формировать $-(C_3-C_8)$ циклоалкил или 3-8-членное гетероциклическое кольцо;

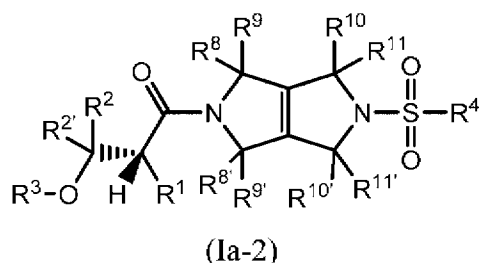
R^3 независимо представляет собой $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_2-C_6)$ алкенил, $-(C_2-C_6)$ алкинил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(C_4-C_8)$ циклоалкенил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-C(O)R^5$ или $-C(O)OR^5$, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно содержит один

или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$;

или R^2 и R^3 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, могут формировать 5-8-членное гетероциклическое кольцо; и

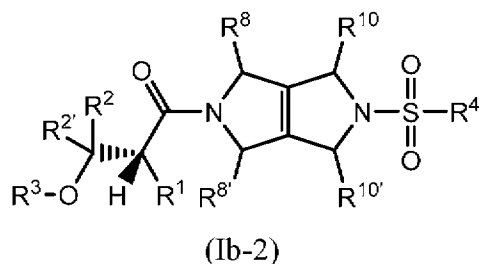
или R^1 и R^3 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, могут формировать 5-8-членное гетероциклическое кольцо, необязательно конденсированное с арильным или гетероарильным кольцом.

[0079] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Id-2) представляют собой соединения формулы (Ia-2):



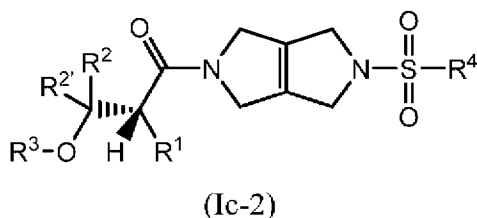
и их фармацевтически приемлемые соли, где R^1 , R^2 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , $\text{R}^{8'}$, R^9 , $\text{R}^{9'}$, R^{10} , $\text{R}^{10'}$, R^{11} и $\text{R}^{11'}$ определены, как указано выше, и описаны в классах и подклассах в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[0080] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Id-2) представляют собой соединения формулы (Ib-2):



и их фармацевтически приемлемые соли, где R^1 , R^2 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , $\text{R}^{8'}$, R^{10} и $\text{R}^{10'}$ определены, как указано выше, и описаны в классах и подклассах в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[0081] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Id-2) представляют собой соединения формулы (Ic-2):



и их фармацевтически приемлемые соли, где R^1 , R^2 , $R^{2'}$, R^3 и R^4 определены, как указано выше, и описаны в классах и подклассах в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[0082] В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (Ia), (Ib) и (Ic) каждый R^1 и $R^{1'}$ независимо представляет собой водород, необязательно замещенный $-(C_1-C_6)$ алкил (например, метил, необязательно содержащий $-OR^5$ в качестве заместителя, или этил), необязательно замещенный арил (например, фенил) или необязательно замещенный гетероарил (например, пиридил), или R^1 и $R^{1'}$ объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного $-(C_3-C_4)$ циклоалкила (например, циклопропила). В некоторых вариантах осуществления каждый R^1 и $R^{1'}$ представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления каждый R^1 и $R^{1'}$ представляет собой необязательно замещенный $-(C_1-C_6)$ алкил. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и $R^{1'}$ представляет собой необязательно замещенный $-(C_1-C_6)$ алкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и $R^{1'}$ представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и $R^{1'}$ представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и $R^{1'}$ представляет собой необязательно замещенный $-(C_1-C_6)$ алкил. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и $R^{1'}$ представляет собой необязательно замещенный арил. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и $R^{1'}$ представляет собой необязательно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^1 и $R^{1'}$ объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного $-(C_3-C_4)$ циклоалкила.

[0083] В некоторых вариантах осуществления формулы (Id-1),

(Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Id-2), (Ia-2), (Ib-2) и (Ic-2) R^1 представляет собой необязательно замещенный $-(C_1-C_6)$ алкил (например, метил, необязательно содержащий $-OR^5$ в качестве заместителя, или этил), необязательно замещенный арил (например, фенил) или необязательно замещенный гетероарил (например, пиридил). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенный $-(C_1-C_6)$ алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенный арил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенный гетероарил.

[0084] В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id-1), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Id-2), (Ia-2), (Ib-2) и (Ic-2) каждый R^2 и $R^{2'}$ независимо представляет собой водород или необязательно замещенный $-(C_1-C_6)$ алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 и $R^{2'}$ представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 и $R^{2'}$ представляет собой необязательно замещенный $-(C_1-C_6)$ алкил. В некоторых вариантах осуществления один из R^2 и $R^{2'}$ представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления один из R^2 и $R^{2'}$ представляет собой необязательно замещенный $-(C_1-C_6)$ алкил.

[0085] В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id-1), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Id-2), (Ia-2), (Ib-2) и (Ic-2) R^3 представляет собой водород или необязательно замещенный $-(C_1-C_6)$ алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой необязательно замещенный $-(C_1-C_6)$ алкил.

[0086] В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (Ia), (Ib) и (Ic) R^3 и один из R^1 или $R^{1'}$ объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного 5-6-членного гетероциклического кольца, необязательно конденсированного с арильным кольцом (например, тетрагидрофурана, тетрагидропирана, 2,3-дигидробензофурана или морфолина). В некоторых вариантах осуществления R^3 и R^1

объединены с образованием необязательно замещенного гетероциклического кольца, выбранного из группы, состоящей из тетрагидрофурана, тетрагидропирана, морфолина, диоксана и 2,3-дигидробензофурана.

[0087] В некоторых вариантах осуществления формулы (Id-1), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Id-2), (Ia-2), (Ib-2) и (Ic-2) R^3 и R^1 объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного 5-6-членного гетероциклического кольца (например, тетрагидрофурана, тетрагидропирана, 2,3-дигидробензофурана или морфолина). В некоторых вариантах осуществления R^3 и R^1 объединены с образованием необязательно замещенного гетероциклического кольца, выбранного из группы, состоящей из тетрагидрофурана, тетрагидропирана, морфолина, диоксана и 2,3-дигидробензофурана.

[0088] В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (Ia), (Ib) и (Ic) каждый R^1 и $R^{1'}$ независимо представляет собой водород или необязательно замещенный фенил или пиридил; каждый R^2 и $R^{2'}$ независимо представляет собой водород; и R^3 представляет собой водород или необязательно замещенный $-(C_1-C_6)$ алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^1 и $R^{1'}$ независимо представляет собой водород или необязательно замещенный фенил или пиридил; каждый R^2 и $R^{2'}$ независимо представляет собой водород; и R^3 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и $R^{1'}$ независимо представляет собой водород, а другой представляет собой необязательно замещенный фенил; каждый R^2 и $R^{2'}$ независимо представляет собой водород; и R^3 представляет собой водород или необязательно замещенный $-(C_1-C_6)$ алкил. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и $R^{1'}$ представляет собой водород, а другой представляет собой необязательно замещенный пиридил; каждый R^2 и $R^{2'}$ независимо представляет собой водород; и R^3 представляет собой водород или необязательно замещенный $-(C_1-C_6)$ алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^1 и $R^{1'}$ независимо представляет собой водород или необязательно замещенный фенил или пиридил; каждый R^2

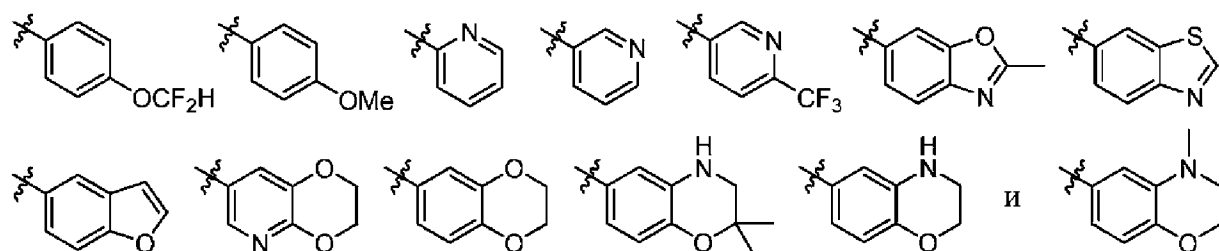
и $R^{2'}$ независимо представляет собой водород или необязательно замещенный $-(C_1-C_6)$ алкил; и R^3 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и $R^{1'}$ представляет собой водород, а другой представляет собой необязательно замещенный фенил; каждый R^2 и $R^{2'}$ независимо представляет собой водород или необязательно замещенный $-(C_1-C_6)$ алкил; и R^3 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и $R^{1'}$ представляет собой водород, а другой представляет собой необязательно замещенный пиридил; каждый R^2 и $R^{2'}$ независимо представляет собой водород или необязательно замещенный $-(C_1-C_6)$ алкил; и R^3 представляет собой водород.

[0089] В некоторых вариантах осуществления формулы (Id-1), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Id-2), (Ia-2), (Ib-2) и (Ic-2) R^1 представляет собой необязательно замещенный фенил или пиридил; каждый R^2 и $R^{2'}$ независимо представляет собой водород; и R^3 представляет собой водород или необязательно замещенный $-(C_1-C_6)$ алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенный фенил или пиридил; каждый R^2 и $R^{2'}$ независимо представляет собой водород; и R^3 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенный фенил или пиридил; каждый R^2 и $R^{2'}$ независимо представляет собой водород или необязательно замещенный $-(C_1-C_6)$ алкил; и R^3 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенный фенил; каждый R^2 и $R^{2'}$ независимо представляет собой водород или необязательно замещенный $-(C_1-C_6)$ алкил; и R^3 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенный пиридил; каждый R^2 и $R^{2'}$ независимо представляет собой водород или необязательно замещенный $-(C_1-C_6)$ алкил; и R^3 представляет собой водород.

[0090] В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id-1), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Id-2), (Ia-2), (Ib-2) и (Ic-2) R^4 представляет собой необязательно

замещенный арил (например, фенил) или гетероарил (например, пиридил, бензофуранил, бензоксазолил или бензотиазолил). В некоторых вариантах осуществления арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$. В некоторых вариантах осуществления арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, оксо, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$. В некоторых вариантах осуществления арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из $-\text{R}^5$ и $-\text{OR}^5$.

[0091] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой арил или гетероарил, необязательно содержащий один или более $-\text{R}^5$ или $-\text{OR}^5$ в качестве заместителя, или два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя. В некоторых вариантах осуществления R^4 , включая любую его замену, выбран из группы, состоящей из:



В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой 6-членный арил или гетероарил, замещенный двумя $-\text{R}^5$, выбранными из группы, состоящей из $-\text{OR}^6$ и $-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, на смежных атомах R^4 , которые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, конденсированное с R^4 , которое необязательно содержит в качестве заместителя один или более R^6 , выбранных из группы, состоящей из $-\text{H}$ и $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкила.

[0092] В некоторых вариантах осуществления каждый R^5 независимо представляет собой $-\text{H}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил (например,

метил, необязательно содержащий один или более атомов галогена в качестве заместителя), галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{6'}$, $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})\text{R}^{6'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ или $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^5 независимо представляет собой $-\text{H}$ или необязательно замещенный $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил.

[0093] В некоторых вариантах осуществления два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя. В некоторых вариантах осуществления два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя. В некоторых вариантах осуществления два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_8) циклоалкильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя. В некоторых вариантах осуществления два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя.

[0094] В некоторых вариантах осуществления R^6 независимо представляет собой $-\text{H}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил (например, метил), галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^7\text{R}^{7'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^{7'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{7'}$, $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{7'}$, $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})\text{R}^{7'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ или $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил.

[0095] В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой связь.

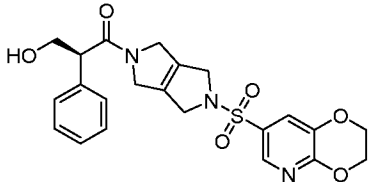
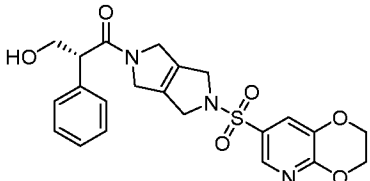
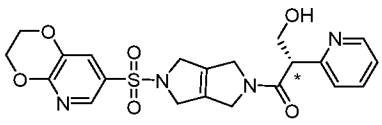
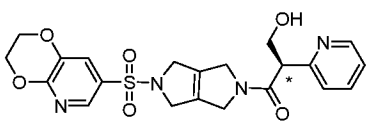
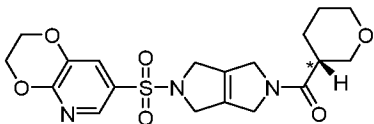
[0096] В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $-\text{CR}^5\text{R}^{5'}-$.

[0097] В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $-\text{NR}^5(\text{CR}^5\text{R}^{5'})_t-$.

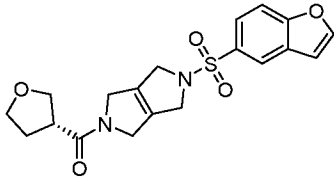
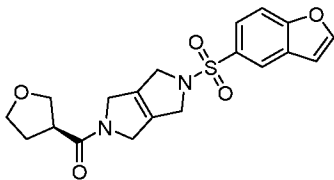
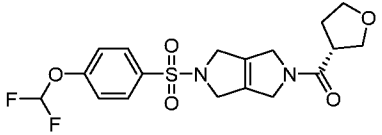
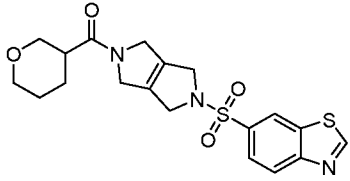
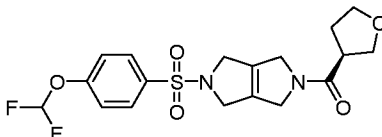
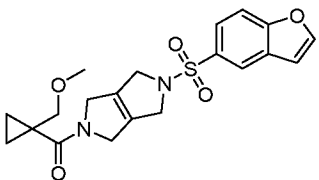
[0098] В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $-\text{O}-$.

[0099] Не имеющие ограничительного характера примеры

соединений описания включают следующие:

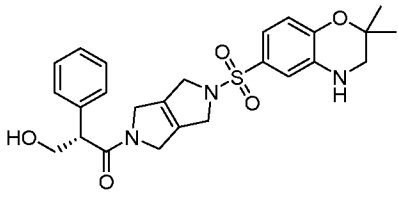
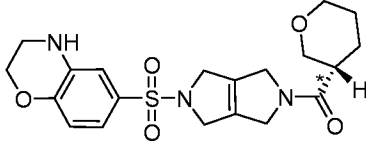
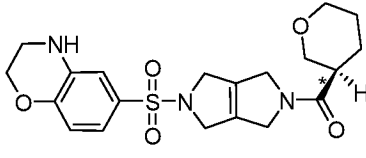
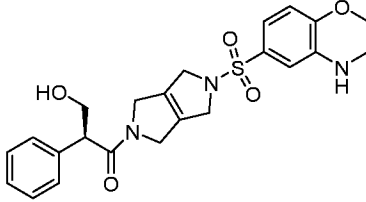
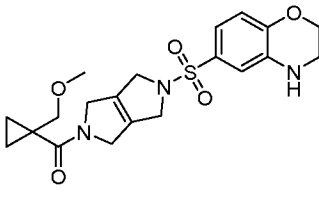
Пример	Структура	Название
1		(S)-1-(5-(2,3-Дигидро-[1,4] диоксино [2,3-б] пиридин-7-ил) сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2(1H)-ил)-3-гидрокси-2-фенилпропан-1-он
2		(R)-1-(5-(2,3-Дигидро-[1,4] диоксино [2,3-б] пиридин-7-ил) сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2(1H)-ил)-3-гидрокси-2-фенилпропан-1-он
3 ^a		(R или S)-1-(5-(2,3-Дигидро-[1,4] диоксино [2,3-б] пиридин-7-ил) сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2(1H)-ил)-3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил) пропан-1-он
4 ^a		(S или R)-1-(5-(2,3-Дигидро-[1,4] диоксино [2,3-б] пиридин-7-ил) сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2(1H)-ил)-3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил) пропан-1-он
5 ^b		(R или S)-(5-(2,3-Дигидро-[1,4] диоксино [2,3-б] пиридин-7-ил) сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2(1H)-ил) (тетрагидро-2H-пиран-3-ил) метанон

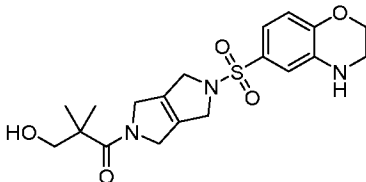
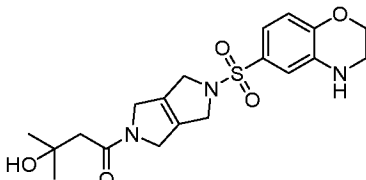
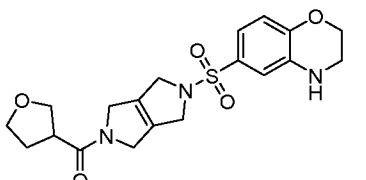
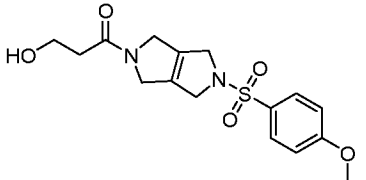
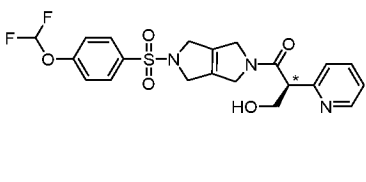
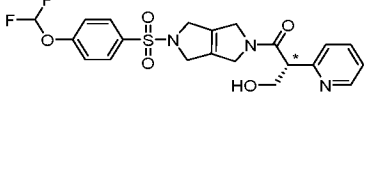
6 ^b		(S или R) - (5 - ((2,3-Дигидро-[1,4] диоксино [2,3- <i>b</i>] пиридин-7-ил) сульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4- <i>c</i>] пиррол-2 (1H) -ил) (тетрагидро-2H-пиран-3-ил) метанон
7		1 - (5 - ((4 - (Диформетокси) фенил) сульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4- <i>c</i>] пиррол-2 (1H) -ил) -3-гидрокси-2,2-диметилпропан-1-он
8		1 - (5 - (Бензофуран-5-илсульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4- <i>c</i>] пиррол-2 (1H) -ил) -3-гидрокси-2-фенилпропан-1-он
9		1 - (5 - (Бензофуран-5-илсульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4- <i>c</i>] пиррол-2 (1H) -ил) -3-гидрокси-2,2-диметилпропан-1-он
10		1 - (5 - (Бензофуран-5-илсульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4- <i>c</i>] пиррол-2 (1H) -ил) -3-гидрокси-2-(гидроксиметил) -2-метилпропан-1-он
11		1 - (5 - (Бензофуран-5-илсульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4- <i>c</i>] пиррол-2 (1H) -ил) -2,2-бис (гидроксиметил) бутан-1-он

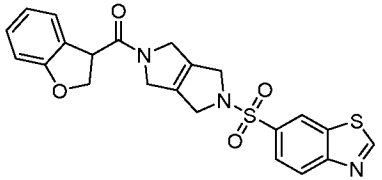
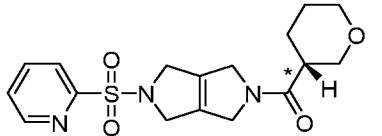
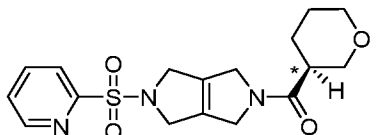
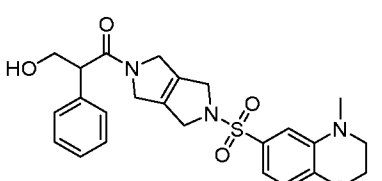
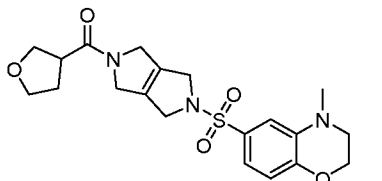
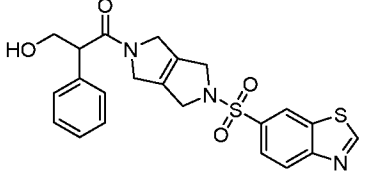
12		(R) - (5- (Бензофуран-5-илсульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2 (1H) -ил) (тетрагидрофуран-3-ил) метанон
13		(S) - (5- (Бензофуран-5-илсульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2 (1H) -ил) (тетрагидрофуран-3-ил) метанон
14		(R) - (5- ((4- (Дифторметокси) фенил) сульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2 (1H) -ил) (тетрагидрофуран-3-ил) метанон
15		(5- (Бензо [d] тиазол-6-илсульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2 (1H) -ил) (тетрагидро-2H-пиран-3-ил) метанон
16		(S) - (5- ((4- (Дифторметокси) фенил) сульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2 (1H) -ил) (тетрагидрофуран-3-ил) метанон
17		(5- (Бензофуран-5-илсульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2 (1H) -ил) (1- (метоксиметил) циклопропил) метанон

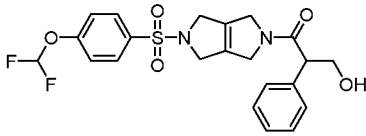
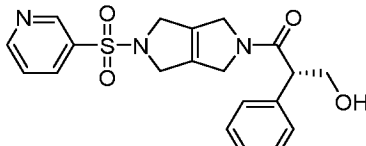
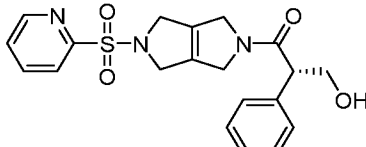
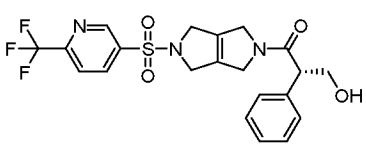
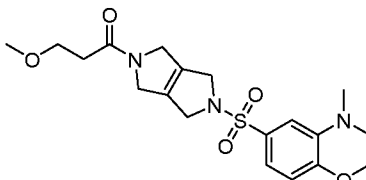
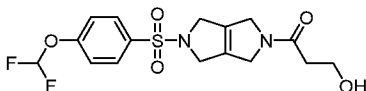
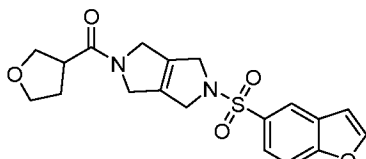
18		1-(5-((2,3- Дигидробензо [b] [1,4] диоксин-6- ил) сульфонил) -3,4,5,6- тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол- 2 (1Н) -ил) -3-гидрокси-2- фенилпропан-1-он
19		1-(5-(Бензо [d] тиазол-6- илсульфонил) -3,4,5,6- тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол- 2 (1Н) -ил) -3-гидрокси-2,2- диметилпропан-1-он
20		(R) - (5-(Бензо [d] тиазол-6- илсульфонил) -3,4,5,6- тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол- 2 (1Н) -ил) (тетрагидрофуран-3- ил) метанон
21		3-Гидрокси-2,2-диметил-1-(5- ((2-метилбензо [d] оксазол-6- ил) сульфонил) -3,4,5,6- тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол- 2 (1Н) -ил) пропан-1-он
22		1-(5-(Бензофуран-5- илсульфонил) -3,4,5,6- тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол- 2 (1Н) -ил) -3-гидроксипропан-1-он
23		(R) -1-(5-(Бензофуран-5- илсульфонил) -3,4,5,6- тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол- 2 (1Н) -ил) -3-гидоксибутан-1-он
24		(S) -1-(5-(Бензофуран-5- илсульфонил) -3,4,5,6- тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол- 2 (1Н) -ил) -3-гидоксибутан-1-он

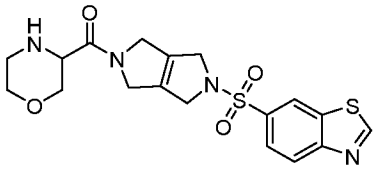
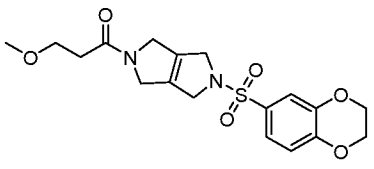
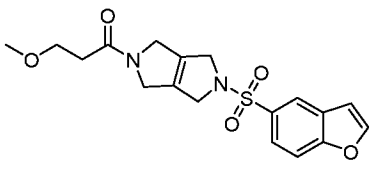
25		1-(5-(Бензофуран-5-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-гидрокси-3-метилбутан-1-он
26		(2S,3R и 2R,3S)-1-(5-((4-(Дифторметокси)фенил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-гидрокси-2-фенилбутан-1-он
27		(2R,3R и 2S,3S)-1-(5-((4-(Дифторметокси)фенил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-гидрокси-2-фенилбутан-1-он
28		(S)-1-(5-((4-(Дифторметокси)фенил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-гидрокси-3-метил-2-фенилбутан-1-он
29		(S)-1-(5-(Бензо[d]тиазол-6-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-гидрокси-2-фенилпропан-1-он
30		(R)-1-(5-(Бензо[d]тиазол-6-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-гидрокси-2-фенилпропан-1-он
31		(S)-1-(5-((4-(Дифторметокси)фенил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-гидрокси-2-фенилпропан-1-он

32		(S)-1-(5-((2,2-Диметил-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил) сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)-3-гидрокси-2-фенилпропан-1-он
33 ^c		(S или R)-(5-((3,4-Дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил) сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил) метанон
34 ^c		(R или S)-(5-((3,4-Дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил) сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил) метанон
35		(S)-1-(5-((3,4-Дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил) сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)-3-гидрокси-2-фенилпропан-1-он
36		(5-((3,4-Дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил) сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)-(1-(метоксиметил)циклопропил) метанон

37		1-(5-((3,4-Дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)-3-гидрокси-2,2-диметилпропан-1-он
38		1-(5-((3,4-Дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)-3-гидрокси-3-метилбутан-1-он
39		(5-((3,4-Дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)(тетрагидрофуран-3-ил)метанон
40		3-Гидрокси-1-(5-((4-метоксифенил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)пропан-1-он
41 ^d		(S или R)-1-(5-((4-(Дифторметокси)фенил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)-3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)пропан-1-он
42 ^d		(R или S)-1-(5-((4-(Дифторметокси)фенил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)-3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)пропан-1-он

43		(5-(Бензо[d]тиазол-6-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2,3-дигидробензофуран-3-ил)метанон
44 ^e		(R или S)-(5-(Пиридин-2-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метанон
45 ^e		(S или R)-(5-(Пиридин-2-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метанон
46		3-Гидрокси-1-(5-((4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-2-фенилпропан-1-он
47		(5-((4-Метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(тетрагидрофуран-3-ил)метанон
48		1-(5-(Бензо[d]тиазол-6-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-гидрокси-2-фенилпропан-1-он

49		1-(5-((4-(Дифторметокси)фенил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-гидрокси-2-фенилпропан-1-он
50		(2S)-3-Гидрокси-2-фенил-1-[5-(пиридин-3-сульфонил)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]пропан-1-он
51		(2S)-3-Гидрокси-2-фенил-1-[5-(пиридин-2-сульфонил)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]пропан-1-он
52		(2S)-3-Гидрокси-2-фенил-1-([6-(трифторметил)пиридин-3-ил]сульфонил)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил)пропан-1-он
53		3-Метокси-1-(5-((4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пропан-1-он
54		1-(5-((4-(Дифторметокси)фенил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-гидроксипропан-1-он
55		(5-(Бензофуран-5-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(тетрагидрофуран-3-ил)метанон

56		(5-(Бензо[d]тиазол-6-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(морфолин-3-ил)метанон
57		1-(5-((2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-метоксипропан-1-он
58		1-(5-(Бензофуран-5-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-метоксипропан-1-он

^aСоединения **3** и **4** являются энантиомерами, но абсолютная стереохимическая конфигурация не определена (*); ^b соединения **5** и **6** являются энантиомерами, но абсолютная стереохимическая конфигурация не определена (*); ^c соединения **33** и **34** являются энантиомерами, но абсолютная стереохимическая конфигурация не определена (*); ^d соединения **41** и **42** являются энантиомерами, но абсолютная стереохимическая конфигурация не определена (*); ^e соединения **44** и **45** являются энантиомерами, но абсолютная стереохимическая конфигурация не определена (*).

Способ синтеза соединений

[0100] Соединения настоящего описания могут быть получены различными способами, включая стандартные химические способы. Приемлемые пути синтеза показаны в приведенных ниже схемах.

[0101] Соединения формулы (I) могут быть получены способами, известными в области органического синтеза, как частично показано в следующих схемах синтеза. Из описанных ниже схем понятно, что защитные группы для чувствительных или реактивных групп используются при необходимости в соответствии с общими принципами химии. Манипуляции с защитными группами осуществляют в соответствии со стандартными способами органического синтеза (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Third edition, Wiley,

New York 1999). Эти группы удаляют на удобном этапе синтеза соединения с использованием способов, которые хорошо известны специалистам в данной области. Способы отбора, а также условия реакции и порядок их выполнения должны соответствовать способу получения соединений формулы (I).

[0102] Специалистам в данной области будет понятно, существует ли в соединениях формулы (I) стереоцентр. Если необходимо, чтобы соединение находилось в виде единственного энантиомера или диастереомера, его можно получить путем стереоспецифического синтеза или путем разделения конечного продукта или любого удобного промежуточного соединения. Например, энантимерно чистые соединения формулы (I) могут быть получены с использованием энантимерно чистых хиральных строительных блоков. В альтернативном варианте осуществления рацемические смеси конечных соединений или рацемическая смесь промежуточного соединения поздней стадии могут быть подвергнуты хиральной очистке, как описано ниже в настоящем документе, для получения желаемых энантимерно чистых промежуточных соединений или конечных соединений. В примерах, в которых промежуточное соединение поздней стадии очищают до отдельных энантиомеров, каждый отдельный энантиомер могут подвергать дальнейшей обработке отдельно для получения конечных энантимерно чистых соединений формулы (I). Разделение конечного продукта, промежуточного соединения или исходного материала можно выполнять любым приемлемым способом, известным в данной области. См, например, *Stereochemistry of Organic Compounds*, E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994). Абсолютная стереохимическая конфигурация соединений, полученных в результате хирального разделения или хиральной очистки, может быть определена или может быть не определена. Энантимерно чистые соединения с неопределенной абсолютной стереохимической конфигурацией в настоящем документе изображают в виде отдельного произвольно выбранного энантиомера и помечают звездочкой (*) у хирального атома углерода.

[0103] Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены из доступных в продаже исходных материалов или

синтезированы с использованием известных органических, неорганических и/или ферментативных способов.

Получение соединений

[0104] Соединения настоящего описания могут быть получены различными способами, хорошо известными специалистам в области органического синтеза. В качестве примера соединения настоящего описания можно синтезировать с использованием описанных ниже способов, а также способов синтеза, известных в области синтетической органической химии, или их модификаций, как будет понятно специалистам в данной области. Предпочтительные способы включают, без ограничений, способы, описанные ниже в примерах синтеза.

[0105] Следует понимать, что в описании и формулах, которые показаны выше, различные группы Y , R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$, R^3 , R^4 , R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$, R^{10} , $R^{10'}$, R^{11} , $R^{11'}$ и другие переменные определены, как указано выше, если не указано иное.

Способы идентификации и определения характеристик PKR-активирующих соединений

[0106] В определенных вариантах осуществления конкретные PKR-активирующие соединения (включая соединения формулы (I), а также дополнительные примеры таких соединений) можно идентифицировать с помощью протокола люминесцентного анализа, описанного в примере 47. PKR-активирующие соединения можно отбирать путем получения и анализа данных кривой зависимости эффекта от дозы для соединения в соответствии с протоколом люминесцентного анализа. На **ФИГ. 1** показан пример кривой зависимости эффекта от дозы для соединений, описанных в настоящем документе. Значения AC_{50} и $MAX\%Fold$ не зависят друг от друга (т. е. значение одного параметра не влияет на значение другого). В некоторых вариантах осуществления PKR-активирующие соединения можно отбирать на основании кратности увеличения в % при данной концентрации соединения (например, 1,54 мкМ) в протоколе люминесцентного анализа. Кратность увеличения в % при данной концентрации представляет собой значение, на которое будет оказывать влияние как сила (AC_{50}), так и активность

(MAX%Fold).

[0107] В некоторых вариантах осуществления PKR-активирующие соединения можно выбирать в виде соединения формулы (I), имеющего значение кратности в % при концентрации соединения 1,54 мкМ (%Fold при 1,54 мкМ) по меньшей мере 75% (например, 75-500%, 75-250% или 250-500%) в анализе (например, люминесцентном анализе из примера 47), в котором используется фермент PKR (например, фермент PKR дикого типа или клинически значимый мутантный PKR, такой как PKR G332S или PKR R510Q).

[0108] В некоторых вариантах осуществления PKR-активирующие соединения имеют значение %Fold при 1,54 мкМ по меньшей мере 75% (например, 75-500% или 250-500%), полученное с помощью протокола люминесцентного анализа из примера 47. PKR-активирующие соединения можно идентифицировать в соответствии с примером 47 способом, включающим следующие стадии: (a) инкубирование смеси фосфоенолпировиноградной кислоты (PEP) и фермента PKR (например, фермента PKR дикого типа или клинически значимого мутантного фермента PKR) с опытным соединением в концентрации 1,54 мкМ; (b) добавление аденозин-5'-дифосфата (АДФ) и киназной люминесцентной репортерной композиции (например, Kinase Glo Plus) к смеси на стадии (a) в условиях, способных индуцировать люминесценцию в присутствии опытного соединения, т. е. PKR-активирующего соединения; (c) измерение значений люминесценции смеси, полученной на стадии (b); (d) определение значения %Fold при 1,54 мкМ для опытного соединения; и (e) идентификацию опытного соединения, как PKR-активирующего соединения, если значение %Fold при 1,54 мкМ опытного соединения составляет по меньшей мере 75% (например, 75-500% или 250-500%).

Способы применения описанных соединений

[0109] В другом аспекте настоящее описание относится к способу активации PKR, включая способы лечения заболевания или расстройства у пациента путем введения терапевтически эффективного количества PKR-активирующего соединения, описанного в настоящем документе. Например, способ может включать введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного

количества соединения формулы (I). В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из PKD, SCD (например, серповидноклеточной анемии) и талассемии (например, бета-талассемии). Способ лечения пациента с диагностированным заболеванием, выбранным из группы, состоящей из PKD, SCD и талассемии, включает введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, включая терапевтически эффективное количество PKR-активирующего соединения формулы (I). Способ лечения PKD включает введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, включая PKR-активирующее соединение формулы (I). Способ лечения SCD включает введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, включая PKR-активирующее соединение формулы (I). Способ лечения талассемии включает введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, включая PKR-активирующее соединение формулы (I).

[0110] В других вариантах осуществления способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) для лечения пациента с диагностированным состоянием, выбранным из группы, состоящей из следующих состояний: наследственная несфероцитарная гемолитическая анемия, гемолитическая анемия (например, хроническая гемолитическая анемия, вызванная дефицитом фосфоглицераткиназы), наследственный сфероцитоз, наследственный эллиптоцитоз, абеталипопротеинемия (или синдром Бассена-Корнцвейга), пароксизмальная ночная гемоглобинурия, приобретенная гемолитическая анемия (например, врожденные анемии (например, ферментопатии)) или анемия хронических заболеваний. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой наследственную несфероцитарную гемолитическую анемию. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой SCD (например, серповидноклеточную анемию) или талассемию (например, бета-талассемию). В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой гемолитическую

анемию (например, у пациента с диагностированным PKD). В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой бета-талассемию. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой SCD.

[0111] Другой аспект настоящего описания относится к применению PKR-активирующего соединения при лечении заболевания или расстройства, связанного с модуляцией PKR и/или PKM2. Настоящее описание также относится к применению активатора PKR и/или PKM2 для получения лекарственного средства, используемого при лечении заболевания или состояния, причем лекарственное средство содержит соединение формулы (I). В других вариантах осуществления настоящее описание относится к применению активатора PKR и/или PKM2 для получения лекарственного средства, используемого при лечении заболевания или состояния, опосредованного PKR и/или PKM2, причем лекарственное средство содержит соединение формулы (I). Способ может включать введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или расстройств, связанных с модуляцией PKR и/или PKM2, эффективного количества композиций и/или соединений формулы (I). Способ может включать применение PKR-активирующего соединения и/или соединения формулы (I) для получения лекарственного средства для лечения заболеваний или расстройств, связанных с модуляцией (например, активацией) PKR и/или PKM2.

[0112] В другом аспекте настоящее описание относится к применению PKR-активирующего соединения для лечения заболевания или расстройства, связанного с активацией PKR и/или PKM2. Применение может включать введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или расстройств, связанных с модуляцией PKR и/или PKM2, эффективного количества композиций и/или соединений формулы (I). В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из SCD, серповидноклеточной анемии, талассемии (например, бета-талассемии), наследственной несфероцитарной гемолитической анемии, гемолитической анемии (например, хронической гемолитической анемии, вызванной дефицитом фосфоглицераткиназы),

наследственного сфероцитоза, наследственного эллиптоцитоза, абетаполипротеинемии (или синдрома Бассена-Корнцвейга), пароксизмальной ночной гемоглобинурии, приобретенной гемолитической анемии (например, врожденных анемий (например, ферментопатии)) или анемии хронических заболеваний.

[0113] В другом аспекте настоящее описание относится к способу активации PKR и/или PKM2. Способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения формулы (I).

[0114] В другом аспекте настоящее описание относится к способу увеличения срока жизни эритроцитов внутри пациента или *ex vivo* с помощью эффективного количества PKR-активирующего соединения, такого как соединение формулы (I), или к применению PKR-активирующего соединения, такого как соединение формулы (I), при получении лекарственного средства или композиции (например, реагента) для увеличения срока жизни эритроцитов внутри пациента или *ex vivo* с помощью эффективного количества PKR-активирующего соединения, такого как соединение формулы (I).

[0115] В другом аспекте настоящее описание относится к способу регулирования концентраций 2,3-дифосфоглицерата в крови внутри пациента или *ex vivo* с помощью эффективного количества PKR-активирующего соединения, такого как соединение формулы (I), или к применению PKR-активирующего соединения, такого как соединение формулы (I), при получении лекарственного средства или композиции (например, реагента) для регулирования концентраций 2,3-дифосфоглицерата в крови внутри пациента или *ex vivo*.

[0116] В другом аспекте настоящее описание относится к способу регулирования концентраций АТФ в крови внутри пациента или *ex vivo* с помощью эффективного количества PKR-активирующего соединения, такого как соединение формулы (I), или к применению PKR-активирующего соединения, такого как соединение формулы (I), при получении лекарственного средства или композиции (например, реагента) для регулирования концентраций АТФ в крови внутри пациента или *ex vivo*.

[0117] В другом аспекте настоящее описание относится к

способу лечения заболевания или расстройства, связанного с пониженной активностью PKR и/или PKM2, у нуждающегося в этом субъекта, причем способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения формулы (I). В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из PKD, SCD, серповидноклеточной анемии, талассемии (например, бета-талассемии), наследственной несфероцитарной гемолитической анемии, гемолитической анемии (например, хронической гемолитической анемии, вызванной дефицитом фосфоглицераткиназы), наследственного сфероцитоза, наследственного эллиптоцитоза, абетаалипопротеинемии (или синдрома Бассена-Корнцвейга), пароксизмальной ночной гемоглобинурии, приобретенной гемолитической анемии (например, врожденных анемий (например, ферментопатии)) или анемии хронических заболеваний.

[0118] В другом варианте осуществления настоящее описание относится к соединению формулы (I) или фармацевтической композиции, содержащей соединение настоящего описания или фармацевтически приемлемый носитель, используемой для лечения SCD, серповидноклеточной анемии, талассемии (например, бета-талассемии), наследственной несфероцитарной гемолитической анемии, гемолитической анемии (например, хронической гемолитической анемии, вызванной дефицитом фосфоглицераткиназы), наследственного сфероцитоза, наследственного эллиптоцитоза, абетаалипопротеинемии (или синдрома Бассена-Корнцвейга), пароксизмальной ночной гемоглобинурии, приобретенной гемолитической анемии (например, врожденных анемий (например, ферментопатии)) или анемии хронических заболеваний.

[0119] Другой аспект описания направлен на фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель.

[0120] В другом аспекте настоящее описание относится к способу лечения рака. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении рака, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

[0121] В другом аспекте настоящее описание относится к

способу получения лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, опосредованного PKR и/или PKM2, причем лекарственное средство содержит соединение формулы (I). Композиции могут быть получены в соответствии со стандартными способами смешивания, гранулирования или покрытия соответственно, и настоящие фармацевтические композиции могут содержать от около 0,1% до около 99%, от около 5% до около 90% или от около 1% до около 20% описанного соединения по массе или объему.

[0122] Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать эксципиент, разбавитель или поверхностно-активное вещество. Примерными фармацевтическими композициями являются таблетки и желатиновые капсулы, содержащие соединение описания и фармацевтически приемлемый носитель, такой как а) разбавитель, например очищенная вода, триглицеридные масла, такие как гидрогенизированное или частично гидрогенизированное растительное масло, или их смеси, кукурузное масло, оливковое масло, подсолнечное масло, сафлоровое масло, рыбы жиры, такие как ЕРА или DHA, или их сложные эфиры или триглицериды или их смеси, жирные кислоты омега-3 или их производные, лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза, натрий, сахарин, глюкоза и/или глицин; b) смазывающее вещество, например кварц, тальк, стеариновая кислота, ее магниевая или кальциевая соль, олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и/или полиэтиленгликоль; также для таблеток; c) связующее вещество, например алюмосиликат магния, крахмальная паста, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, карбонат магния, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, природные и синтетические смолы, такие как гуммиарабик, трагакант или альгинат натрия, воски и/или поливинилпирролидон, при желании; d) разрыхлитель, например крахмалы, агар, метилцеллюлоза, бентонит, ксантановая камедь, альгиновая кислота или его натриевая соль или шипучие смеси; e) поглотитель, краситель, ароматизатор и подсластитель; f) эмульгатор или диспергирующий агент, такой как Tween 80,

Labrasol, HPMC, DOSS, капроил 909, лабрафак, лабрафил, пецеол, транскутол, капмул МСМ, капмул PG-12, каптекс 355, гелуцир, витамин Е TGPS или другой приемлемый эмульгатор; и/или g) агент, который улучшает всасывание соединения, такой как циклодекстрин, гидроксипропилциклодекстрин, PEG400, PEG200.

[0123] Парентеральные инъекционные композиции по существу используются для подкожных, внутримышечных или внутривенных инъекций и инфузий. Инъекционные композиции могут быть приготовлены в стандартных формах, либо как жидкие растворы или суспензии, либо как твердые формы, приемлемые для растворения в жидкости перед инъекцией. Жидкие, особенно инъекционные, композиции могут, например, быть получены путем растворения, диспергирования и т. п. Например, описанное соединение растворяют или смешивают с фармацевтически приемлемым растворителем, таким как, например, вода, солевой раствор, водный раствор декстрозы, глицерин, этанол и т. п., таким образом обеспечивая инъекционный изотонический раствор или суспензию. Для растворения описанных соединений можно использовать белки, такие как альбумин, хиломикроны или сывороточные белки. Описанные соединения можно также вводить посредством систем липосомной доставки, таких как маленькие однослойные везикулы, большие однослойные везикулы и многослойные везикулы. Липосомы могут быть образованы из целого ряда фосфолипидов, содержащих холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины. В некоторых вариантах осуществления пленку жидких компонентов гидратируют водным раствором лекарственного средства с образованием жидкого слоя, инкапсулирующего лекарственное средство, как описано в патенте США № 5,262,564, который полностью включен в настоящий документ путем ссылки. Описанные соединения можно также готовить в виде суппозитория, который может быть получен из жирных эмульсий или суспензий с использованием полиалкиленгликолей, таких как пропиленгликоль, в качестве носителя.

[0124] Описанные соединения также могут быть доставлены путем применения моноклональных антител в качестве отдельных носителей, с которыми соединены описанные соединения. Описанные

соединения также могут быть соединены с растворимыми полимерами в качестве нацеливаемых носителей лекарственного средства. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, сополимер пирана, полигидроксипропилметакриламидфенол, полигидроксиэтиласпанамидфенол или полиэтиленоксидполилизин, замещенный остатками пальмитоила. Более того, описанные соединения могут быть соединены с классом биоразлагаемых полимеров, используемых для достижения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например, полимолочной кислотой, поли-эпсилон-капролактоном, полигидроксимасляной кислотой, полиортоэфирами, полиацеталами, полидигидропиранами, полицианоакрилатами и поперечно-сшитыми или амфипатическими блок-сополимерами гидрогелей. В одном варианте осуществления описанные соединения не связаны ковалентно с полимером, например, полимером поликарбоновой кислоты или полиакрилатом.

[0125] Введение описанных соединений может быть выполнено посредством любого способа введения терапевтических агентов. Эти способы включают системное или локальное введение, например, пероральный, назальный, парентеральный, чрескожный, подкожный, вагинальный, буккальный, ректальный или местный способы введения.

[0126] В зависимости от предполагаемого способа введения описанные соединения могут находиться в твердой, полутвердой или жидкой лекарственной форме, такой как, например, инъекционные композиции, таблетки, суппозитории, пилюли, капсулы с замедленным высвобождением, эликсиры, настойки, эмульсии, сиропы, порошки, жидкости, суспензии или т. п., иногда в виде разовых доз и в соответствии со стандартными фармацевтическими практиками. Аналогичным образом они также могут быть введены в виде формы для внутривенного (как болюсного, так и инфузионного), внутрибрюшинного, подкожного или внутримышечного введения, а также любых используемых форм, хорошо известных специалистам в области фармацевтики.

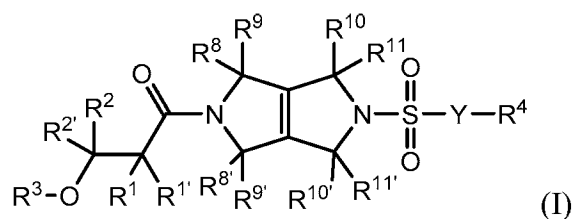
[0127] Соединения настоящего описания можно вводить в эффективных количествах для лечения заболевания или расстройства у субъектов. Режим дозирования с использованием описанного

соединения выбирают в зависимости от множества факторов, включая тип, вид, возраст, вес, пол и медицинское состояние пациента; тяжесть подлежащего лечению состояния; способ введения; почечную или печеночную функцию пациента; и конкретное используемое соединение изобретения. Врач или ветеринар, являющийся средним специалистом в данной области, может легко определить и назначить эффективное количество лекарственного средства, требуемое для предотвращения, противодействия или остановки развития состояния.

[0128] Эффективные количества дозы описанных соединений, при использовании для достижения указанных эффектов, находятся в диапазоне от около 0,5 мг до около 5000 мг описанного соединения в зависимости от потребности в лечении состояния. Композиции для применения *in vivo* или *in vitro* могут содержать около 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 или 5000 мг описанного соединения или в диапазоне от одного количества до другого количества в списке доз. В одном варианте осуществления композиции находятся в форме таблетки, которые могут иметь риск.

[0129] Следующие пронумерованные варианты осуществления, не имеющие ограничительного характера, представляют собой примеры определенных аспектов настоящего описания.

1. Соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль,

где

Y представляет собой связь, $-(CR^5R^{5'})_t-$, $-NR^5(CR^5R^{5'})_t-$ или $-O-$;

каждый R^1 , $R^{1'}$, R^2 и $R^{2'}$ независимо представляет собой $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_2-C_6)$ алкенил, $-(C_2-C_6)$ алкинил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(C_4-C_8)$ циклоалкенил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-$

$S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$ или $-C(O)OR^5$, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$ и $-C(O)OR^5$;

или R^1 и $R^{1'}$, или R^2 и $R^{2'}$, взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, могут формировать $-(C_3-C_8)$ циклоалкильное кольцо, гетероциклическое кольцо, (C_5-C_8) спироциклическое кольцо или 5-8-членное спирогетероциклическое кольцо;

или R^1 и R^2 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, могут формировать $-(C_3-C_8)$ циклоалкил или 3-8-членное гетероциклическое кольцо;

R^3 независимо представляет собой $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_2-C_6)$ алкенил, $-(C_2-C_6)$ алкинил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(C_4-C_8)$ циклоалкенил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-C(O)R^5$ или $-C(O)OR^5$, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$ и $-C(O)OR^5$;

или R^2 и R^3 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, могут формировать 5-8-членное гетероциклическое кольцо;

или R^1 и R^3 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, могут формировать 5-8-членное гетероциклическое кольцо, необязательно конденсированное с арильным или гетероарильным кольцом;

R^4 представляет собой $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_2-C_6)$ алкенил, $-(C_2-C_6)$ алкинил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(C_4-C_8)$ циклоалкенил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^{5'}$, $-$

$\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ или $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$;

каждый R^5 и $\text{R}^{5'}$ независимо представляет собой в каждом случае $-\text{H}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкенил, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкинил, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкил, $-(\text{C}_4-\text{C}_8)$ циклоалкенил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{6'}$, $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})\text{R}^{6'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ или $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{R}^6$, $-\text{OR}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{6'}$, $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})\text{R}^{6'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$;

или два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя; или два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя; или два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_8) циклоалкильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя; или два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя;

или два $\text{R}^{5'}$ на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя; или два $\text{R}^{5'}$ на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6

в качестве заместителя; или два $R^{5'}$ на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_8) циклоалкильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя; или два $R^{5'}$ на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя;

каждый R^6 и $R^{6'}$ независимо представляет собой в каждом случае $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_2-C_6)$ алкенил, $-(C_2-C_6)$ алкинил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(C_4-C_8)$ циклоалкенил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, $-CN$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NO_2$, $-NR^7R^{7'}$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^7R^{7'}$, $-S(O)R^7$, $-S(O)NR^7R^{7'}$, $-NR^7S(O)_2R^{7'}$, $-NR^7S(O)R^{7'}$, $-C(O)R^7$ или $-C(O)OR^7$, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-CN$, $-R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NO_2$, $-NR^7R^{7'}$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^7R^{7'}$, $-S(O)R^7$, $-S(O)NR^7R^{7'}$, $-NR^7S(O)_2R^{7'}$, $-NR^7S(O)R^{7'}$, $-C(O)R^7$ и $-C(O)OR^7$;

каждый R^7 и $R^{7'}$ независимо представляет собой в каждом случае $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_2-C_6)$ алкенил, $-(C_2-C_6)$ алкинил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(C_4-C_8)$ циклоалкенил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-S(O)_2H$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)H$, $-S(O)NH_2$, $-NHS(O)_2H$, $-NHS(O)H$, $-C(O)H$ или $-C(O)OH$, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-S(O)_2H$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)H$, $-S(O)NH_2$, $-NHS(O)_2H$, $-NHS(O)H$, $-C(O)H$ и $-C(O)OH$;

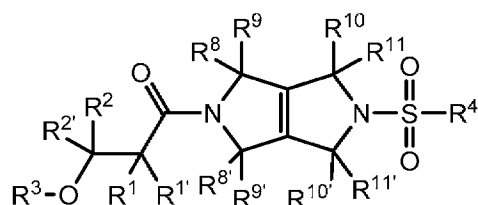
каждый R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$, R^{10} , $R^{10'}$, R^{11} и $R^{11'}$ независимо представляет собой в каждом случае $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_2-C_6)$ алкенил, $-(C_2-C_6)$ алкинил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил или $-(C_4-C_8)$ циклоалкенил, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и циклоалкенил необязательно содержит один или более

заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{R}^7$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^7\text{R}^{7'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^{7'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{7'}$, $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{7'}$, $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})\text{R}^{7'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$;

и

t составляет 0, 1, 2 или 3.

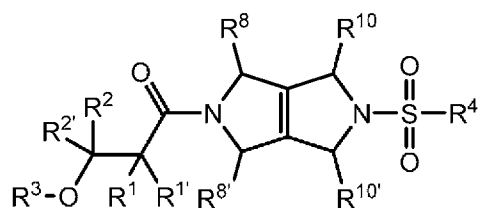
2. Соединение по варианту осуществления 1, имеющее формулу (Ia):



(Ia);

или его фармацевтически приемлемая соль.

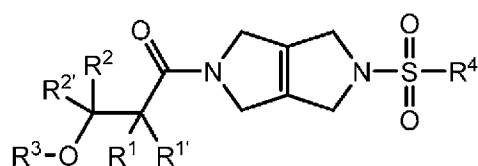
3. Соединение по варианту осуществления 1 или 2, имеющее формулу (Ib):



(Ib);

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-3, имеющее формулу (Ic):



(Ic);

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-4, в котором каждый R^1 и $\text{R}^{1'}$ независимо представляет собой водород, необязательно замещенный $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, или в котором R^1 и $\text{R}^{1'}$, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют

необязательно замещенный $-(C_3-C_4)$ циклоалкил.

6. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-5, в котором каждый R^2 и $R^{2'}$ независимо представляет собой водород или необязательно замещенный $-(C_1-C_6)$ алкил.

7. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-6, в котором R^3 представляет собой водород или необязательно замещенный $-(C_1-C_6)$ алкил.

8. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-7, в котором R^3 представляет собой водород.

9. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-4, в котором R^3 и один из R^1 или $R^{1'}$, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-6-членное гетероциклическое кольцо.

10. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-4, в котором каждый R^1 и $R^{1'}$ независимо представляет собой водород или необязательно замещенный фенил или пиридил; каждый R^2 и $R^{2'}$ независимо представляет собой водород; а R^3 представляет собой водород или необязательно замещенный $-(C_1-C_6)$ алкил.

11. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-4, в котором каждый R^1 и $R^{1'}$ независимо представляет собой водород или необязательно замещенный фенил или пиридил; каждый R^2 и $R^{2'}$ независимо представляет собой водород; а R^3 представляет собой водород.

12. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-4, в котором R^4 представляет собой необязательно замещенный арил или гетероарил.

13. Соединение по варианту осуществления 12, в котором арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)NR^5R^{5'}$ и $-C(O)R^5$.

14. Соединение по варианту осуществления 12, в котором два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя.

15. Соединение по варианту осуществления 12, в котором два

R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя.

16. Соединение по варианту осуществления 12, в котором два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_8) циклоалкильное кольцо, необязательно содержащее в качестве заместителя один или более R_6 .

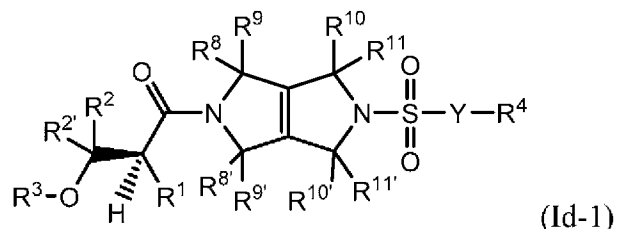
17. Соединение по варианту осуществления 12, в котором два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя.

18. Соединение по варианту осуществления 1, в котором Y представляет собой $-CR^5R^{5'}-$.

19. Соединение по варианту осуществления 1, в котором Y представляет собой $-NR^5(CR^5R^{5'})_t-$.

20. Соединение по варианту осуществления 1, в котором Y представляет собой $-O-$.

21. Соединение формулы (Id-1):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где

Y представляет собой связь, $-(CR^5R^{5'})_t-$, $-NR^5(CR^5R^{5'})_t-$ или $-O-$;

R^1 представляет собой $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_2-C_6)$ алкенил, $-(C_2-C_6)$ алкинил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(C_4-C_8)$ циклоалкенил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$ или $-C(O)OR^5$, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или

гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$;

каждый R^2 и $\text{R}^{2'}$ независимо представляет собой $-\text{H}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкенил, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкинил, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкил, $-(\text{C}_4-\text{C}_8)$ циклоалкенил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ или $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$; или R^2 и $\text{R}^{2'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, могут объединяться с образованием $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкильного кольца, гетероцикла, (C_5-C_8) спироцикла или 5-8-членного спирогетероцикла;

или R^1 и R^2 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, могут формировать $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкил или 3-8-членное гетероциклическое кольцо;

R^3 независимо представляет собой $-\text{H}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкенил, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкинил, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкил, $-(\text{C}_4-\text{C}_8)$ циклоалкенил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ или $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$;

или R^2 и R^3 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, могут формировать 5-8-членное гетероциклическое кольцо;

или R^1 и R^3 , взятые вместе с атомами, к которым они

присоединены, могут формировать 5-8-членное гетероциклическое кольцо, необязательно конденсированное с арильным или гетероарильным кольцом;

R^4 представляет собой $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_2-C_6)$ алкенил, $-(C_2-C_6)$ алкинил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(C_4-C_8)$ циклоалкенил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$ или $-C(O)OR^5$, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$ и $-C(O)OR^5$;

каждый R^5 и $R^{5'}$ независимо представляет собой в каждом случае $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_2-C_6)$ алкенил, $-(C_2-C_6)$ алкинил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(C_4-C_8)$ циклоалкенил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, $-CN$, $-OR^6$, $-SR^6$, $-NO_2$, $-NR^6R^{6'}$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^6R^{6'}$, $-S(O)R^6$, $-S(O)NR^6R^{6'}$, $-NR^6S(O)_2R^{6'}$, $-NR^6S(O)R^{6'}$, $-C(O)R^6$ или $-C(O)OR^6$, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-CN$, $-R^6$, $-OR^6$, $-SR^6$, $-NO_2$, $-NR^6R^{6'}$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^6R^{6'}$, $-S(O)R^6$, $-S(O)NR^6R^{6'}$, $-NR^6S(O)_2R^{6'}$, $-NR^6S(O)R^{6'}$, $-C(O)R^6$ и $-C(O)OR^6$;

или два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя; или два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя; или два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_8) циклоалкильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя; или два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют

гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя;

или два $R^{5'}$ на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя; или два $R^{5'}$ на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя; или два $R^{5'}$ на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_8) циклоалкильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя; или два $R^{5'}$ на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя;

каждый R^6 и $R^{6'}$ независимо представляет собой в каждом случае $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_2-C_6)$ алкенил, $-(C_2-C_6)$ алкинил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(C_4-C_8)$ циклоалкенил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, $-CN$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NO_2$, $-NR^7R^{7'}$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^7R^{7'}$, $-S(O)R^7$, $-S(O)NR^7R^{7'}$, $-NR^7S(O)_2R^{7'}$, $-NR^7S(O)R^{7'}$, $-C(O)R^7$ или $-C(O)OR^7$, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-CN$, $-R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NO_2$, $-NR^7R^{7'}$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^7R^{7'}$, $-S(O)R^7$, $-S(O)NR^7R^{7'}$, $-NR^7S(O)_2R^{7'}$, $-NR^7S(O)R^{7'}$, $-C(O)R^7$ и $-C(O)OR^7$;

каждый R^7 и $R^{7'}$ независимо представляет собой в каждом случае $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_2-C_6)$ алкенил, $-(C_2-C_6)$ алкинил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(C_4-C_8)$ циклоалкенил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-S(O)_2H$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)H$, $-S(O)NH_2$, $-NHS(O)_2H$, $-NHS(O)H$, $-C(O)H$ или $-C(O)OH$, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-S(O)_2H$,

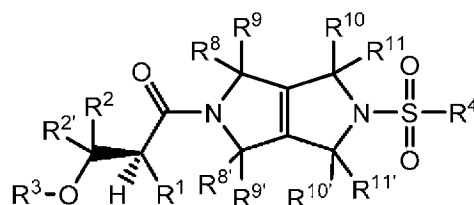
$-S(O)_2NH_2$, $-S(O)H$, $-S(O)NH_2$, $-NHS(O)_2H$, $-NHS(O)H$, $-C(O)H$ и $-C(O)OH$;

каждый R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$, R^{10} , $R^{10'}$, R^{11} и $R^{11'}$ независимо представляет собой в каждом случае $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_2-C_6)$ алкенил, $-(C_2-C_6)$ алкинил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил или $-(C_4-C_8)$ циклоалкенил, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и циклоалкенил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-CN$, $-R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NO_2$, $-NR^7R^{7'}$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^7R^{7'}$, $-S(O)R^7$, $-S(O)NR^7R^{7'}$, $-NR^7S(O)_2R^{7'}$, $-NR^7S(O)R^{7'}$, $-C(O)R^7$ и $-C(O)OR^7$;

и

t составляет 0, 1, 2 или 3.

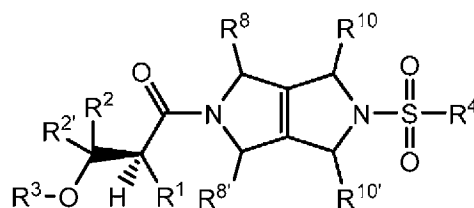
22. Соединение по варианту осуществления 21, имеющее формулу (Ia-1):



(Ia-1);

или его фармацевтически приемлемая соль.

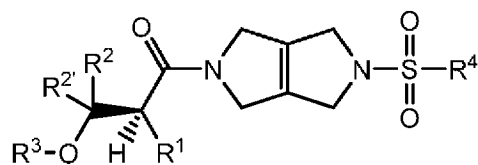
23. Соединение по вариантам осуществления 21 или 22, имеющее формулу (Ib-1):



(Ib-1);

или его фармацевтически приемлемая соль.

24. Соединение по любому из вариантов осуществления 21-23, имеющее формулу (Ic-1):



(Ic-1);

или его фармацевтически приемлемая соль.

25. Соединение по любому из вариантов осуществления 21-24, в котором R^1 представляет собой необязательно замещенный $-(C_1-C_6)$ алкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил.

26. Соединение по любому из вариантов осуществления 21-25, в котором каждый R^2 и $R^{2'}$ независимо представляет собой водород или необязательно замещенный $-(C_1-C_6)$ алкил.

27. Соединение по любому из вариантов осуществления 21-26, в котором R^3 представляет собой водород или необязательно замещенный $-(C_1-C_6)$ алкил.

28. Соединение по любому из вариантов осуществления 21-27, в котором R^3 представляет собой водород.

29. Соединение по любому из вариантов осуществления 21-24, в котором R^3 и R^1 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-6-членное гетероциклическое кольцо.

30. Соединение по любому из вариантов осуществления 21-24, в котором R^1 представляет собой необязательно замещенный фенил или пиридил; каждый R^2 и $R^{2'}$ независимо представляет собой водород; а R^3 представляет собой водород или необязательно замещенный $-(C_1-C_6)$ алкил.

31. Соединение по любому из вариантов осуществления 21-24, в котором R^1 представляет собой необязательно замещенный фенил или пиридил; каждый R^2 и $R^{2'}$ независимо представляет собой водород; а R^3 представляет собой водород.

32. Соединение по любому из вариантов осуществления 21-31, в котором R^4 представляет собой необязательно замещенный арил или гетероарил.

33. Соединение по варианту осуществления 32, в котором арил

или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$.

34. Соединение по варианту осуществления 32, в котором два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя.

35. Соединение по варианту осуществления 32, в котором два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя.

36. Соединение по варианту осуществления 32, в котором два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют $(\text{C}_3\text{--C}_8)$ циклоалкильное кольцо, необязательно содержащее в качестве заместителя один или более R_6 .

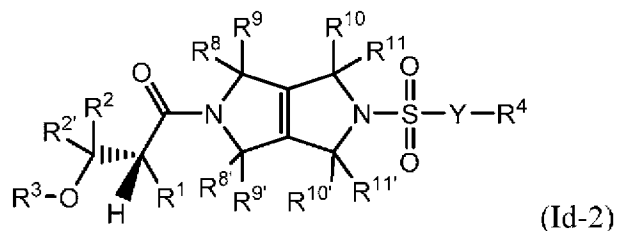
37. Соединение по варианту осуществления 32, в котором два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя.

38. Соединение по варианту осуществления 21, в котором Y представляет собой $-\text{CR}^5\text{R}^{5'}-$.

39. Соединение по варианту осуществления 21, в котором Y представляет собой $-\text{NR}^5(\text{CR}^5\text{R}^{5'})_t-$.

40. Соединение по варианту осуществления 21, в котором Y представляет собой $-\text{O}-$.

41. Соединение формулы (Id-2):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где

Y представляет собой связь, $-(CR^5R^{5'})_t-$, $-NR^5(CR^5R^{5'})_t-$ или $-O-$;

R^1 представляет собой $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_2-C_6)$ алкенил, $-(C_2-C_6)$ алкинил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(C_4-C_8)$ циклоалкенил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$ или $-C(O)OR^5$, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$ и $-C(O)OR^5$;

каждый R^2 и $R^{2'}$ независимо представляет собой $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_2-C_6)$ алкенил, $-(C_2-C_6)$ алкинил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(C_4-C_8)$ циклоалкенил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$ или $-C(O)OR^5$, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$ и $-C(O)OR^5$; или R^2 и $R^{2'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, могут объединяться с образованием $-(C_3-C_8)$ циклоалкильного кольца, гетероцикла, (C_5-C_8) спироцикла или 5-8-членного спирогетероцикла;

или R^1 и R^2 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, могут формировать $-(C_3-C_8)$ циклоалкил или 3-8-членное гетероциклическое кольцо;

R^3 независимо представляет собой $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_2-C_6)$ алкенил, $-(C_2-C_6)$ алкинил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(C_4-C_8)$ циклоалкенил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-C(O)R^5$ или $-C(O)OR^5$, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил,

гетероциклил, арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$;

или R^2 и R^3 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, могут формировать 5-8-членное гетероциклическое кольцо;

или R^1 и R^3 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, могут формировать 5-8-членное гетероциклическое кольцо, необязательно конденсированное с арильным или гетероарильным кольцом;

R^4 представляет собой $-\text{H}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкенил, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкинил, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкил, $-(\text{C}_4-\text{C}_8)$ циклоалкенил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ или $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$;

каждый R^5 и $\text{R}^{5'}$ независимо представляет собой в каждом случае $-\text{H}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкенил, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкинил, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкил, $-(\text{C}_4-\text{C}_8)$ циклоалкенил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{6'}$, $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})\text{R}^{6'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ или $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{R}^6$, $-\text{OR}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{6'}$, $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})\text{R}^{6'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$;

или два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арильное кольцо, необязательно содержащее

один или более R^6 в качестве заместителя; или два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя; или два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_8) циклоалкильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя; или два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя;

или два $R^{5'}$ на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя; или два $R^{5'}$ на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя; или два $R^{5'}$ на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_8) циклоалкильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя; или два $R^{5'}$ на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя;

каждый R^6 и $R^{6'}$ независимо представляет собой в каждом случае $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_2-C_6)$ алкенил, $-(C_2-C_6)$ алкинил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(C_4-C_8)$ циклоалкенил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, $-CN$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NO_2$, $-NR^7R^{7'}$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^7R^{7'}$, $-S(O)R^7$, $-S(O)NR^7R^{7'}$, $-NR^7S(O)_2R^{7'}$, $-NR^7S(O)R^{7'}$, $-C(O)R^7$ или $-C(O)OR^7$, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-CN$, $-R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NO_2$, $-NR^7R^{7'}$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^7R^{7'}$, $-S(O)R^7$, $-S(O)NR^7R^{7'}$, $-NR^7S(O)_2R^{7'}$, $-NR^7S(O)R^{7'}$, $-C(O)R^7$ и $-C(O)OR^7$;

каждый R^7 и $R^{7'}$ независимо представляет собой в каждом случае

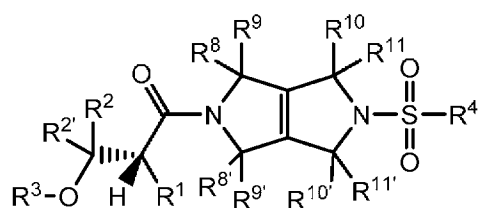
-H, -(C₁-C₆) алкил, -(C₂-C₆) алкенил, -(C₂-C₆) алкинил, -(C₃-C₈) циклоалкил, -(C₄-C₈) циклоалкенил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, -S(O)₂H, -S(O)₂NH₂, -S(O)H, -S(O)NH₂, -NHS(O)₂H, -NHS(O)H, -C(O)H или -C(O)OH, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, -S(O)₂H, -S(O)₂NH₂, -S(O)H, -S(O)NH₂, -NHS(O)₂H, -NHS(O)H, -C(O)H и -C(O)OH;

каждый R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹ и R^{11'} независимо представляет собой в каждом случае -H, -(C₁-C₆) алкил, -(C₂-C₆) алкенил, -(C₂-C₆) алкинил, -(C₃-C₈) циклоалкил или -(C₄-C₈) циклоалкенил, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и циклоалкенил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, -CN, -R⁷, -OR⁷, -SR⁷, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁷R^{7'}, -S(O)R⁷, -S(O)NR⁷R^{7'}, -NR⁷S(O)₂R^{7'}, -NR⁷S(O)R^{7'}, -C(O)R⁷ и -C(O)OR⁷;

и

t составляет 0, 1, 2 или 3.

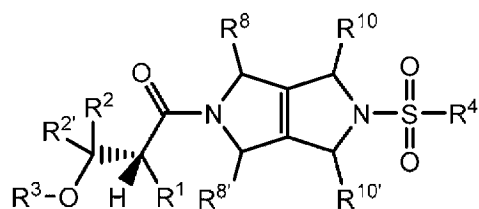
42. Соединение по варианту осуществления 41, имеющее формулу (Ia-2):



(Ia-2);

или его фармацевтически приемлемая соль.

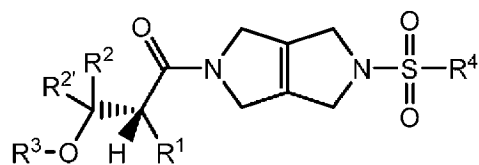
43. Соединение по варианту осуществления 41 или 42, имеющее формулу (Ib-2):



(Ib-2);

или его фармацевтически приемлемая соль.

44. Соединение по любому из вариантов осуществления 41-43, имеющее формулу (Ic-2):



(Ic-2);

или его фармацевтически приемлемая соль.

45. Соединение по любому из вариантов осуществления 41-44, в котором R¹ представляет собой необязательно замещенный -(C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил.

46. Соединение по любому из вариантов осуществления 41-45, в котором каждый R² и R^{2'} независимо представляет собой водород или необязательно замещенный -(C₁-C₆) алкил.

47. Соединение по любому из вариантов осуществления 41-46, в котором R³ представляет собой водород или необязательно замещенный -(C₁-C₆) алкил.

48. Соединение по любому из вариантов осуществления 41-47, в котором R³ представляет собой водород.

49. Соединение по любому из вариантов осуществления 41-44, в котором R³ и R¹, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-6-членное гетероциклическое кольцо.

50. Соединение по любому из вариантов осуществления 41-44, в котором R¹ представляет собой необязательно замещенный фенил или пиридил; каждый R² и R^{2'} независимо представляет собой водород; и R³ представляет собой водород или необязательно замещенный -(C₁-C₆) алкил.

51. Соединение по любому из вариантов осуществления 41-44, в котором R^1 представляет собой необязательно замещенный фенил или пиридил; каждый R^2 и $R^{2'}$ независимо представляет собой водород; а R^3 представляет собой водород.

52. Соединение по любому из вариантов осуществления 41-51, в котором R^4 представляет собой необязательно замещенный арил или гетероарил.

53. Соединение по варианту осуществления 52, в котором арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)NR^5R^{5'}$ и $-C(O)R^5$.

54. Соединение по варианту осуществления 52, в котором два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя.

55. Соединение по варианту осуществления 52, в котором два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя.

56. Соединение по варианту осуществления 52, в котором два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_8) циклоалкильное кольцо, необязательно содержащее один или более R_6 в качестве заместителя.

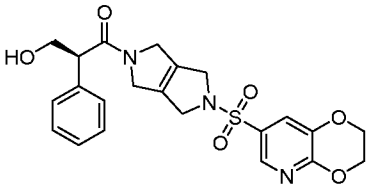
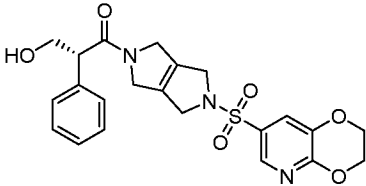
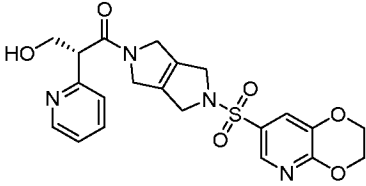
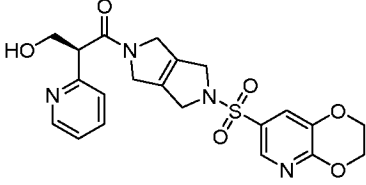
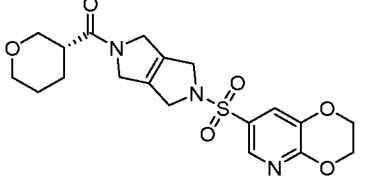
57. Соединение по варианту осуществления 52, в котором два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя.

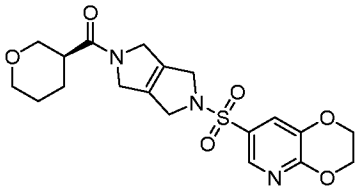
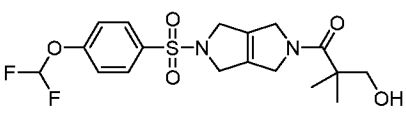
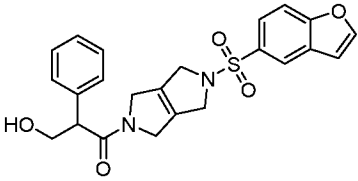
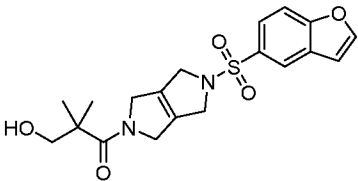
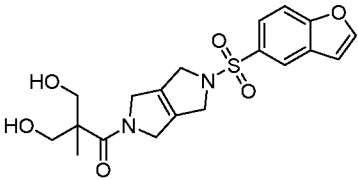
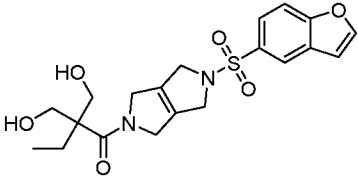
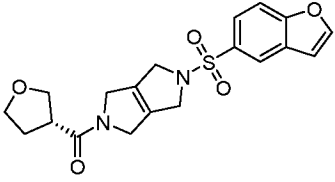
58. Соединение по варианту осуществления 41, в котором Y представляет собой $-CR^5R^{5'}-$.

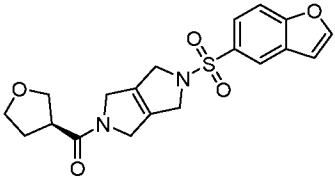
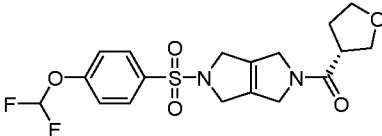
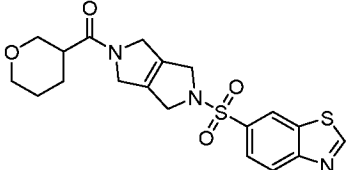
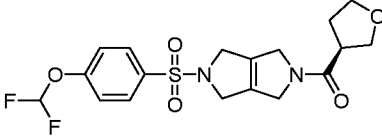
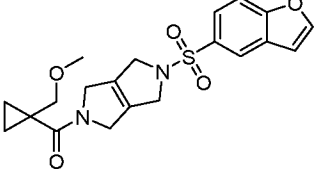
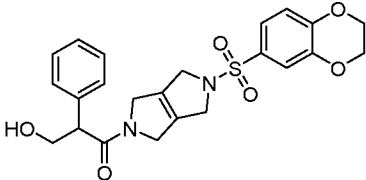
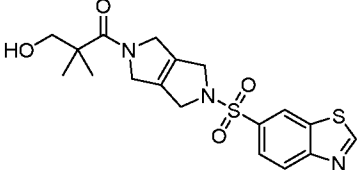
59. Соединение по варианту осуществления 41, в котором Y представляет собой $-NR^5(CR^5R^{5'})_t-$.

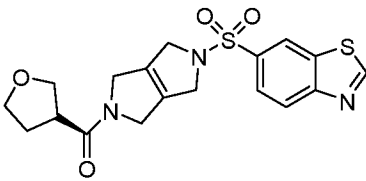
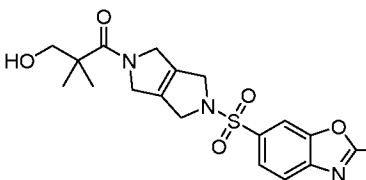
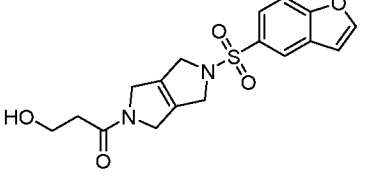
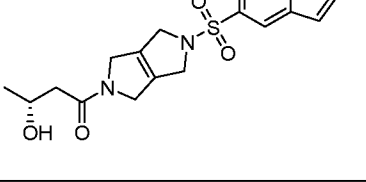
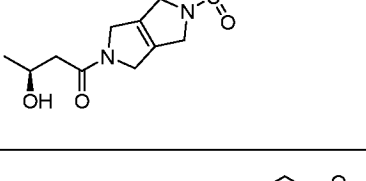
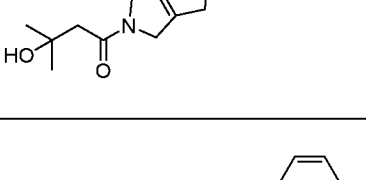
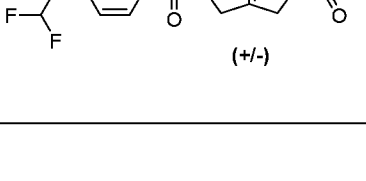
60. Соединение по варианту осуществления 41, в котором Y представляет собой $-O-$.

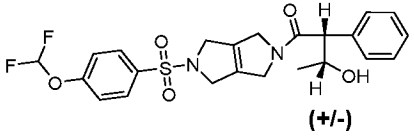
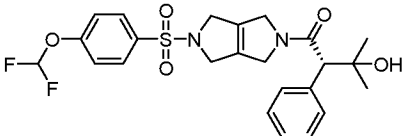
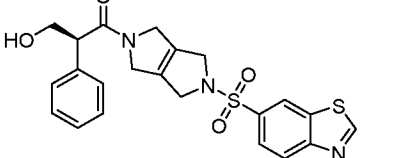
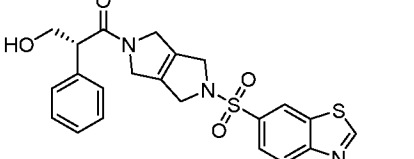
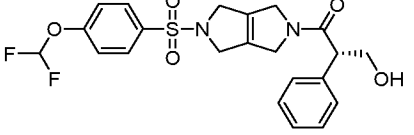
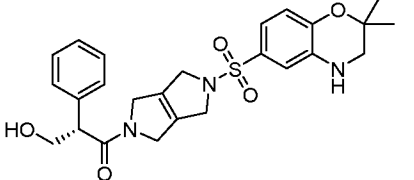
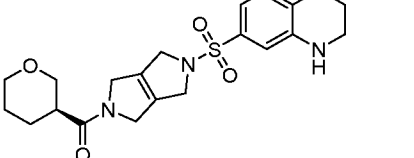
61. Соединение, выбранное из группы, состоящей из представленных ниже соединений.

Пример	Структура	Название
1		(S)-1-(5-((2,3-Дигидро-[1,4]диоксино[2,3- <i>b</i>]пиридин-7-ил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4- <i>c</i>]пиррол-2(1H)-ил)-3-гидрокси-2-фенилпропан-1-он
2		(R)-1-(5-((2,3-Дигидро-[1,4]диоксино[2,3- <i>b</i>]пиридин-7-ил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4- <i>c</i>]пиррол-2(1H)-ил)-3-гидрокси-2-фенилпропан-1-он
3		(R)-1-(5-((2,3-Дигидро-[1,4]диоксино[2,3- <i>b</i>]пиридин-7-ил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4- <i>c</i>]пиррол-2(1H)-ил)-3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)пропан-1-он
4		(S)-1-(5-((2,3-Дигидро-[1,4]диоксино[2,3- <i>b</i>]пиридин-7-ил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4- <i>c</i>]пиррол-2(1H)-ил)-3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)пропан-1-он
5		(R)-1-(5-((2,3-Дигидро-[1,4]диоксино[2,3- <i>b</i>]пиридин-7-ил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4- <i>c</i>]пиррол-2(1H)-ил)(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метанон

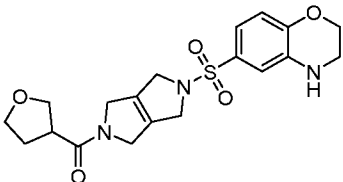
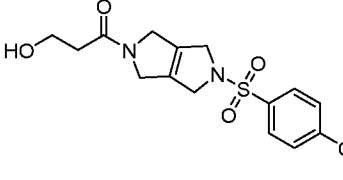
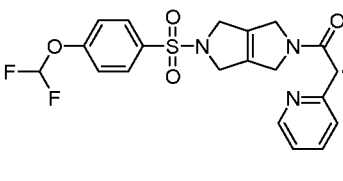
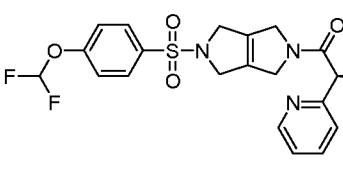
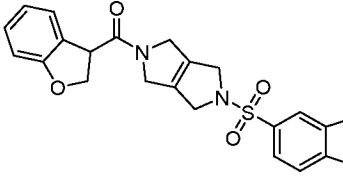
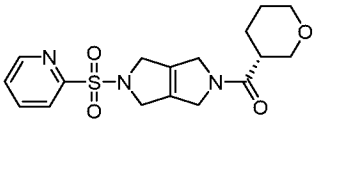
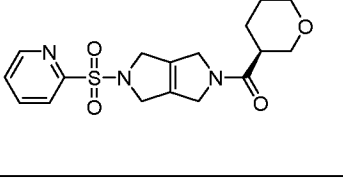
6		(S) - (5 - ((2,3-Дигидро-[1,4] диоксино [2,3-b] пиридин-7-ил) сульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2 (1Н) -ил) (тетрагидро-2Н-пиран-3-ил) метанон
7		1 - (5 - ((4 - (Дифторметокси) фенил) сульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2 (1Н) -ил) -3-гидрокси-2,2-диметилпропан-1-он
8		1 - (5 - (Бензофуран-5-илсульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2 (1Н) -ил) -3-гидрокси-2-фенилпропан-1-он
9		1 - (5 - (Бензофуран-5-илсульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2 (1Н) -ил) -3-гидрокси-2,2-диметилпропан-1-он
10		1 - (5 - (Бензофуран-5-илсульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2 (1Н) -ил) -3-гидрокси-2-(гидроксиметил) -2-метилпропан-1-он
11		1 - (5 - (Бензофуран-5-илсульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2 (1Н) -ил) -2,2-бис (гидроксиметил) бутан-1-он
12		(R) - (5 - (Бензофуран-5-илсульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2 (1Н) -ил) (тетрагидрофуран-3-ил) метанон

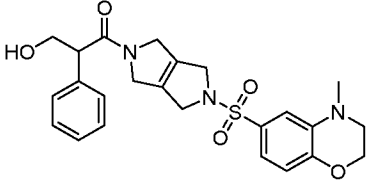
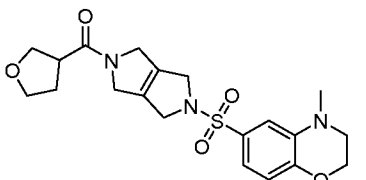
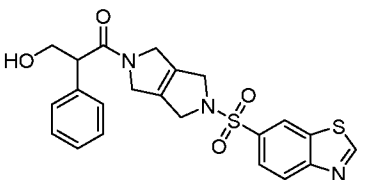
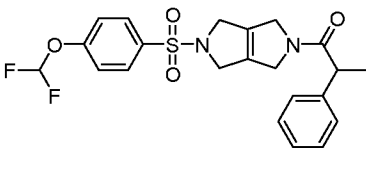
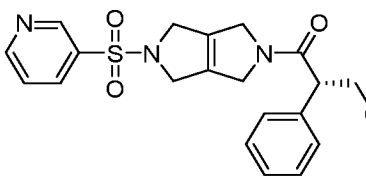
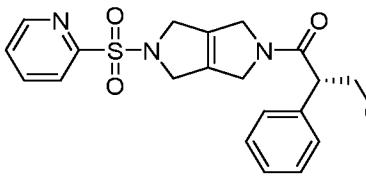
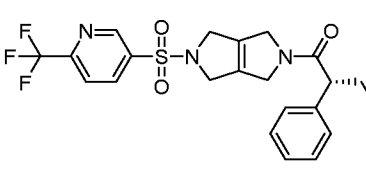
13		(S) - (5 - (Бензофуран-5-илсульфонил) -3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-с] пиррол-2 (1H) -ил) (тетрагидрофуран-3-ил) метанон
14		(R) - (5 - ((4 - (Дифторметокси) фенил) сульфонил) -3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-с] пиррол-2 (1H) -ил) (тетрагидрофуран-3-ил) метанон
15		(5 - (Бензо [d] тиазол-6-илсульфонил) -3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-с] пиррол-2 (1H) -ил) (тетрагидро-2H-пиран-3-ил) метанон
16		(S) - (5 - ((4 - (Дифторметокси) фенил) сульфонил) -3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-с] пиррол-2 (1H) -ил) (тетрагидрофуран-3-ил) метанон
17		(5 - (Бензофуран-5-илсульфонил) -3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-с] пиррол-2 (1H) -ил) (1 - (метоксиметил) циклопропил) метанон
18		1 - (5 - ((2, 3-Дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-6-ил) сульфонил) -3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-с] пиррол-2 (1H) -ил) -3-гидрокси-2-фенилпропан-1-он
19		1 - (5 - (Бензо [d] тиазол-6-илсульфонил) -3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-с] пиррол-2 (1H) -ил) -3-гидрокси-2, 2-

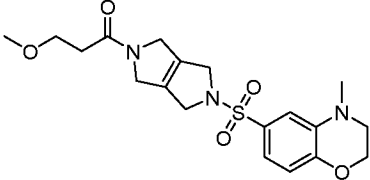
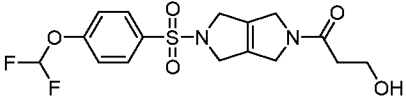
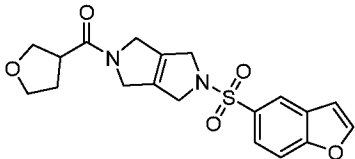
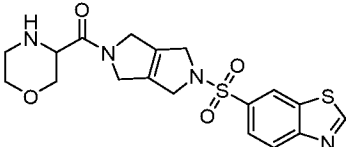
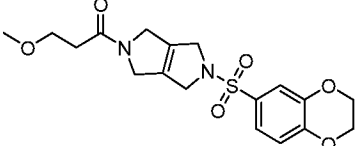
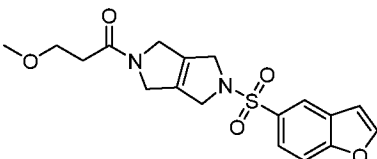
		диметилпропан-1-он
20		(R) - (5- (Бензо [d] тиазол-6-илсульфонил) -3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-с] пиррол-2 (1H) -ил) (тетрагидрофуран-3-ил) метанон
21		3-Гидрокси-2, 2-диметил-1- (5- (2-метилбензо [d] оксазол-6-ил) сульфонил) -3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-с] пиррол-2 (1H) -ил) пропан-1-он
22		1- (5- (Бензофуран-5-илсульфонил) -3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-с] пиррол-2 (1H) -ил) -3-гидроксипропан-1-он
23		(R) -1- (5- (Бензофуран-5-илсульфонил) -3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-с] пиррол-2 (1H) -ил) -3-гидроксипропан-1-он
24		(S) -1- (5- (Бензофуран-5-илсульфонил) -3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-с] пиррол-2 (1H) -ил) -3-гидроксипропан-1-он
25		1- (5- (Бензофуран-5-илсульфонил) -3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-с] пиррол-2 (1H) -ил) -3-гидрокси-3-метилбутан-1-он
26		(2S, 3R и 2R, 3S) -1- (5- ((4- (Дифторметокси) фенил) сульфонил) -3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-с] пиррол-2 (1H) -ил) -3-гидрокси-2-фенилбутан-1-он

27		(2R, 3R и 2S, 3S) -1- (5- ((4- (Дифторметокси) фенил) сульфонил) - 3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-с] пиррол-2 (1Н) -ил) -3-гидрокси-2-фенилбутан-1-он
28		(S) -1- (5- ((4- (Дифторметокси) фенил) сульфонил) - 3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-с] пиррол-2 (1Н) -ил) -3-гидрокси-3-метил-2-фенилбутан-1-он
29		(S) -1- (5- (Бензо [d] тиазол-6-илсульфонил) -3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-с] пиррол-2 (1Н) -ил) -3-гидрокси-2-фенилпропан-1-он
30		(R) -1- (5- (Бензо [d] тиазол-6-илсульфонил) -3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-с] пиррол-2 (1Н) -ил) -3-гидрокси-2-фенилпропан-1-он
31		(S) -1- (5- ((4- (Дифторметокси) фенил) сульфонил) - 3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-с] пиррол-2 (1Н) -ил) -3-гидрокси-2-фенилпропан-1-он
32		(S) -1- (5- ((2, 2-Диметил-3, 4-дигидро-2Н-бензо [b] [1, 4] оксазин-6-ил) сульфонил) -3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-с] пиррол-2 (1Н) -ил) -3-гидрокси-2-фенилпропан-1-он
33		(S) - (5- ((3, 4-Дигидро-2Н-бензо [b] [1, 4] оксазин-6-ил) сульфонил) -3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-с] пиррол-

		2 (1H) -ил) (тетрагидро-2H-пиран-3-ил) метанон
34		(R) - (5 - ((3,4-Дигидро-2H-бензо [b] [1,4] оксазин-6-ил) сульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2 (1H) -ил) (тетрагидро-2H-пиран-3-ил) метанон
35		(S) -1- (5 - ((3,4-Дигидро-2H-бензо [b] [1,4] оксазин-6-ил) сульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2 (1H) -ил) -3-гидрокси-2-фенилпропан-1-он
36		(5 - ((3,4-Дигидро-2H-бензо [b] [1,4] оксазин-6-ил) сульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2 (1H) -ил) (1-(метоксиметил) циклопропил) метанон
37		1- (5 - ((3,4-Дигидро-2H-бензо [b] [1,4] оксазин-6-ил) сульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2 (1H) -ил) -3-гидрокси-2,2-диметилпропан-1-он
38		1- (5 - ((3,4-Дигидро-2H-бензо [b] [1,4] оксазин-6-ил) сульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2 (1H) -ил) -3-гидрокси-3-метилбутан-1-он

39		(5-((3,4-Дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)(тетрагидрофуран-3-ил)метанон
40		3-Гидрокси-1-(5-((4-метоксифенил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)пропан-1-он
41		(S)-1-(5-((4-(Дифторметокси)фенил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)-3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)пропан-1-он
42		(R)-1-(5-((4-(Дифторметокси)фенил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)-3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)пропан-1-он
43		(5-(Бензо[d]тиазол-6-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)(2,3-дигидробензофуран-3-ил)метанон
44		(R)-(5-(Пиридин-2-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метанон
45		(S)-(5-(Пиридин-2-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метанон

46		3-Гидрокси-1-(5-(4-метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)-2-фенилпропан-1-он
47		(5-(4-Метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)(тетрагидрофуран-3-ил)метанон
48		1-(5-(Бензо[d]тиазол-6-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)-3-гидрокси-2-фенилпропан-1-он
49		1-(5-(4-(Дифторметокси)фенил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)-3-гидрокси-2-фенилпропан-1-он
50		(2S)-3-Гидрокси-2-фенил-1-[5-(пиридин-3-сульфонил)-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]пропан-1-он
51		(2S)-3-Гидрокси-2-фенил-1-[5-(пиридин-2-сульфонил)-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]пропан-1-он
52		(2S)-3-Гидрокси-2-фенил-1-(5-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]сульфонил}-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил)пропан-1-он

53		3-Метокси-1-(5-((4-метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)пропан-1-он
54		1-(5-((4-(Дифторметокси)фенил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)-3-гидроксипропан-1-он
55		(5-(Бензофуран-5-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)(тетрагидрофуран-3-ил)метанон
56		(5-(Бензо[d]тиазол-6-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)(морфолин-3-ил)метанон
57		1-(5-((2,3-Дигидробензо[б][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)-3-метоксипропан-1-он
58		1-(5-(Бензофуран-5-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)-3-метоксипропан-1-он

62. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из вариантов осуществления 1-61 или фармацевтически приемлемый носитель.

63. Способ лечения заболевания или расстройства, связанного с модуляцией пируваткиназы (PKR), включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-61 или композиции по варианту осуществления 62.

64. Способ лечения заболевания, связанного со сниженной активностью PKR, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-61 или композиции по варианту осуществления 62.

65. Способ активации PKR, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-61 или композиции по варианту осуществления 62.

66. Способ увеличения срока жизни эритроцитов, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-61 или композиции по варианту осуществления 62.

67. Способ регулирования концентрации 2,3-дифосфоглицерата в крови, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-61 или композиции по варианту осуществления 62.

68. Способ регулирования концентрации АТФ в крови, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-61 или композиции по варианту осуществления 62.

69. Способ лечения наследственной несфероцитарной гемолитической анемии, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-61 или композиции по варианту осуществления 62.

70. Способ лечения заболевания или расстройства, связанного с увеличенной концентрацией 2,3-дифосфоглицерата, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-61 или композиции по варианту осуществления 62.

71. Способ лечения заболевания или расстройства, связанного со сниженной концентрацией АТФ, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-61 или композиции по варианту осуществления 62.

72. Способ по любому из вариантов осуществления 63-64 или 70-71, в котором заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из серповидноклеточного заболевания, серповидноклеточной анемии, талассемии (например, бета-талассемии), наследственной несфероцитарной гемолитической анемии, гемолитической анемии (например, хронической гемолитической анемии, вызванной дефицитом фосфоглицераткиназы), наследственного сфероцитоза, наследственного эллиптоцитоза, абеталипопротеинемии (или синдрома Бассена - Корнцвейга), пароксизмальной ночной гемоглобинурии, приобретенной гемолитической анемии (например, врожденных анемий (например, ферментопатии)) и анемии хронических заболеваний.

73. Способ лечения заболевания или расстройства, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-61 или композиции по варианту осуществления 62.

74. Способ по варианту осуществления 73, в котором заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из серповидноклеточного заболевания, серповидноклеточной анемии, талассемии (например, бета-талассемии), наследственной несфероцитарной гемолитической анемии, гемолитической анемии (например, хронической гемолитической анемии, вызванной дефицитом фосфоглицераткиназы), наследственного сфероцитоза, наследственного эллиптоцитоза, абеталипопротеинемии (или синдрома Бассена - Корнцвейга), пароксизмальной ночной гемоглобинурии, приобретенной гемолитической анемии (например, врожденных анемий (например, ферментопатии)) и анемии хронических заболеваний.

75. Способ по варианту осуществления 74, в котором заболевание или расстройство представляет собой серповидноклеточную анемию.

76. Способ по варианту осуществления 74, в котором заболевание или расстройство представляет собой гемолитическую анемию.

77. Способ по варианту осуществления 74, в котором заболевание или расстройство представляет собой бета-талассемию.

78. PKR-активирующее соединение, значение %Fold при 1,54 мкМ которого составляет по меньшей мере 75% при измерении согласно протоколу люминесцентного анализа из примера 47.

79. PKR-активирующее соединение по варианту осуществления 78, значение %Fold при 1,54 мкМ которого составляет 75-500%.

80. PKR-активирующее соединение по варианту осуществления 79, значение %Fold при 1,54 мкМ которого составляет 250-500%.

Примеры

[0130] В описании дополнительно показаны следующие примеры и схемы синтеза, которые не следует рассматривать как ограничивающие данное описание по объему или сути конкретными процедурами, описанными в настоящем документе. Следует понимать, что примеры предложены с целью демонстрации определенных вариантов осуществления и что они не ограничивают объем описания. Дополнительно следует понимать, что можно использовать различные другие варианты осуществления, модификации или их эквиваленты, которые могут быть предложены специалистами в данной области без отклонения от сути настоящего описания и/или объема приложенной формулы изобретения.

[0131] Ниже приведены иллюстративные, не имеющие ограничительного характера примеры определенных вариантов осуществления настоящего описания. Представлены схемы синтеза некоторых соединений, описанных в настоящем документе.

[0132] Ниже представлены определения, используемые в следующих схемах и любых других местах настоящего документа.

ACN	ацетонитрил	
AcOH	уксусная кислота	
AIBN	азобисизобутиронитрил	
AlCl ₃	трихлоралюминий	
Woc ₂ O	ди-трет-бутилдикарбонат	
NaBH ₄	борогидрид натрия	
BOF	аммония	4-(3-(пиридин-3-илметил)уреидо)бензолсульфинат
Солевой раствор	насыщенный водный раствор хлорида натрия	
CDCl ₃	дейтерированный хлороформ	

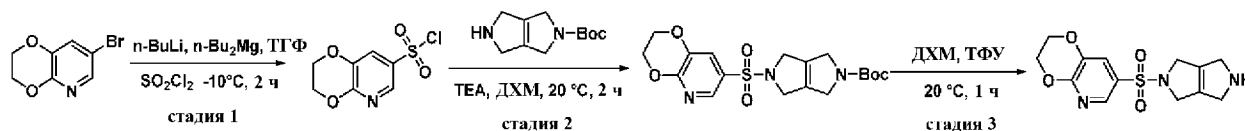
δ	химический сдвиг
DXM	дихлорметан или метиленхлорид
DCE	дихлорэтан
DIEA	<i>N, N</i> -диизопропилэтиламин
DMA	<i>N, N</i> -диметилацетамид
DMF	<i>N, N</i> -диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
DMT	димеркаптотриазин
EDCI	<i>N</i> 1- ((этилимино) метилен) - <i>N</i> 3, <i>N</i> 3-диметилпропан- 1, 3-диамингидрохлорид
экв.	эквиваленты
EtOAc, EA	этилацетат
EtOH	этанол
ч	час (-ы)
HCl	хлористоводородная кислота
^1H ЯМР	протонный ядерный магнитный резонанс
HOAc	уксусная кислота
HATU	2- (3 <i>H</i> - [1, 2, 3] триазол [4, 5- <i>b</i>] пиридин-3-ил) - 1, 1, 3, 3-тетраметилизурония гексафторфосфат
HBTU	О- (бензотриазол-ил) <i>N, N, N', N'</i> -тетраметилурония гексафторфосфат
НОВТ	1 <i>H</i> -бензо [<i>d</i>] [1, 2, 3] триазол-1-ола гидрат
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
Гц	герц
KOAc	ацетат калия
ЖХМС	жидкостная хроматография с масс- спектрометрией
LDA	диизопропиламид лития
(<i>M</i> +1)	масса+1
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -хлорпербензойная кислота
MeOH	метанол
мин	минута (-ы)
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -бутиллитий
NCS	<i>N</i> -хлорсукцинимид
NaH	гидрид натрия

NaHCO ₃	бикарбонат натрия
NaOH	гидроксид натрия
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
Pd ₂ (dba) ₃	трис (дибензилиденацетон) дипалладий (0)
PFA	параформальдегид
PTLC	препаративная тонкослойная хроматография
комн. темп.	комнатная температура
Rt	время удерживания
СФХ	сверхкритическая флюидная хроматография
ТФЭ	твердофазная экстракция
TEA	триэтиламин
ТФУА	трифторуксусный ангидрид
TMSCN	триметилсилилцианид
ТГФ	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография
Xantphos	4,5-бис (дифенилфосфино) -9,9-диметилксантен
ZnI ₂	иодид цинка

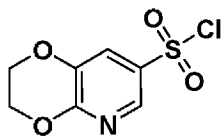
Материалы

[0133] Если не указано иное, все материалы были получены от коммерческих поставщиков и использовались без дополнительной очистки. Безводные растворители получали в компании Sigma Aldrich (г. Милуоки, штат Висконсин) и использовали непосредственно. Все реакции, включающие чувствительные к воздуху или влаге реагенты, выполняли в атмосфере азота.

[0134] Промежуточное соединение 1. 2-[2Н,3Н-[1,4]Диоксино[2,3-*b*]пиридин-7-сульфонил]-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло[3,4-*c*]пиррол



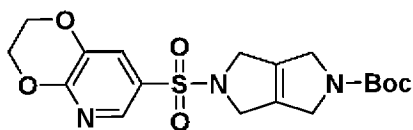
[0135] Стадия 1. 2Н,3Н-[1,4]Диоксино[2,3-*b*]пиридин-7-сульфонилхлорид



[0136] В круглодонную колбу объемом 100 мл, в которой после

продувки поддерживали атмосферу инертного газа азота, помещали раствор $n\text{-BuLi}$ в гексане (2,5 М, 2 мл, 5,0 ммоль, 0,54 экв.) и раствор $n\text{-Bu}_2\text{Mg}$ в гептанах (1,0 М, 4,8 мл, 4,8 ммоль, 0,53 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин при комн. темп. (20 °С). После этого по каплям добавляли раствор 7-бром-2Н,3Н-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридина (2 г, 9,26 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (16 мл) с перемешиванием при -10 °С в течение 10 мин. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при -10 °С. Реакционную смесь медленно добавляли к раствору тионилхлорида (16 мл) при -10 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при -10 °С. Впоследствии реакционную смесь гасили путем осторожного добавления 30 мл насыщенного раствора хлорида аммония при 0 °С. Полученную смесь экстрагировали 3×50 мл дихлорметана. Органические слои объединяли, сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом и петролевым эфиром (1:3). Это приводило к получению 1,3 г (60%) 2Н,3Н-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-7-сульфонилхлорида в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z : рассчитано для $\text{C}_7\text{H}_6\text{ClNO}_4\text{S}$: 235,64, измерено: 236 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

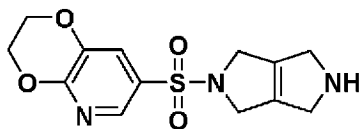
[0137] Стадия 2. **трет-Бутил-5-[2Н,3Н-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-7-сульфонил]-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло[3,4-*c*]пиррол-2-карбоксилат**



[0138] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2Н,3Н-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-7-сульфонилхлорид (1,3 г, 5,52 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло[3,4-*c*]пиррол-2-карбоксилат (1,16 г, 5,52 ммоль), дихлорметан (40 мл) и триэтиламин (1,39 г, 13,74 ммоль, 2,49 экв.). Раствор перемешивали в течение 2 ч при 20 °С, впоследствии разбавляли 40 мл воды. Полученную смесь экстрагировали 3×30 мл дихлорметана. Органические слои объединяли, сушили безводным сульфатом натрия,

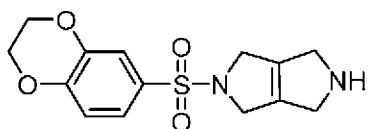
фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием дихлорметаном и метанолом (10: 1). Это приводило к получению 1,2 г (53%) *трет*-бутил-5-[2Н,3Н-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-7-сульфонил]-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло[3,4-*c*]пиррол-2-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z : рассчитано для $C_{18}H_{23}N_3O_6S$: 409,46, измерено: 410 $[M+H]^+$.

[0139] Стадия 3. 2-[2Н,3Н-[1,4]Диоксино[2,3-*b*]пиридин-7-сульфонил]-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло[3,4-*c*]пиррол



[0140] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали *трет*-бутил-5-[2Н,3Н-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-7-сульфонил]-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло[3,4-*c*]пиррол-2-карбоксилат (1,2 г, 2,93 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (30 мл) и трифторуксусную кислоту (6 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 20 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в 10 мл метанола, а pH доводили до 8 с помощью бикарбоната натрия (2 моль/л). Полученный раствор экстрагировали 3×10 мл дихлорметана. Органические слои объединяли, сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием дихлорметаном и метанолом (10: 1). Это приводило к получению 650 мг (72%) 2-[2Н,3Н-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-7-сульфонил]-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло[3,4-*c*]пиррола в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z : рассчитано для $C_{13}H_{15}N_3O_4S$: 309,34, измерено: 310 $[M+H]^+$.

[0141] Промежуточное соединение 2. 2-((2,3-Дигидробензо[*b*] [1,4]диоксин-6-ил) сульфонил)-1,2,3,4,5,6-гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол



[0142] Получали, как описано для промежуточного соединения 1 (стадия 2 и стадия 3), с использованием подходящих исходных

соединений для синтеза.

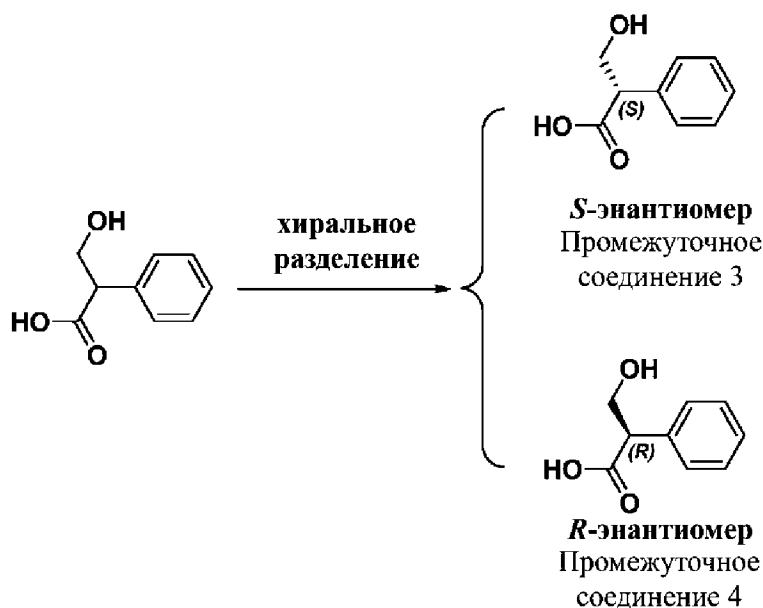
[0143] Стадия 2. **трет-Бутил-5-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-сульфонил)-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пироло[3,4-с]пиррол-2-карбоксилат**

[0144] Это привело к получению 170 мг (98%) трет-бутил-5-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-сульфонил)-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пироло[3,4-с]пиррол-2-карбоксилата в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: $m/z=409$ $[M+H]^+$.

[0145] Стадия 3. **2-(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-6-сульфонил)-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пироло[3,4-с]пиррол**

[0146] Это привело к получению 200 мг (91%) 2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-сульфонил)-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пироло[3,4-с]пиррола в виде коричневого масла. ЖХМС: $m/z=309$ $[M+H]^+$.

[0147] Промежуточные соединения 3 и 4. **(S)-3-Гидрокси-2-фенилпропановая кислота** и **(R)-3-гидрокси-2-фенилпропановая кислота**

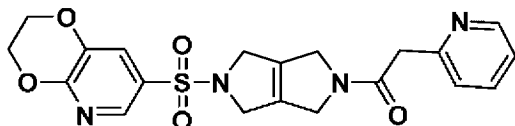


[0148] **Материалы.** 3-Гидрокси-2-фенилпропановую кислоту (1 г) разделяли посредством препаративной сверхкритической флюидной хроматографии в следующих условиях: название прибора: SHIMADZU LC-20AD, параметры жидкостной хроматографии (LC): режим накачки: двоичный градиент, начальная конц. насоса В: 100,0%, общий расход: 170 мл/мин, фаза А, фаза В: MeOH (0,1% HAc), название колонки: CHIRALPAK AD-H, длина: 100 мм, внутренний диаметр: 4,6 мм, размер частиц: 5 мкм, температура колонки: 20 °C, модель PDA:

SPD-M20A, длина волны: от 190 нм до 500 нм. Это привело к получению пика 1: (Rt=5,76 мин) 380 мг (*S*)-3-гидрокси-2-фенилпропановой кислоты в виде белого твердого вещества, и пика 2: (Rt=6,87 мин) 370 мг (*R*)-3-гидрокси-2-фенилпропановой кислоты в виде белого твердого вещества.

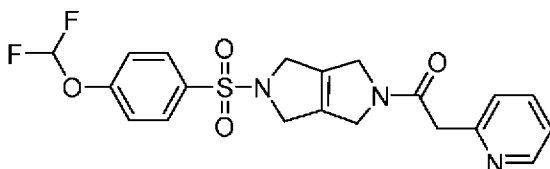
[0149] ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ м. д. 12,31 (уш. с, 1H), 7,40-7,20 (м, 5H), 4,94 (уш. с, 1H), 3,92 (т, $J=9$ Гц, 1H), 3,67-3,54 (м, 2H). *S*-энантиомер: $\alpha_{\text{D}}^{16,7} = -110$ (С 0,02, вода); [литература: -79] *R*-энантиомер: $\alpha_{\text{D}}^{16,7} = +125$ (С 0,02, вода).

[0150] Промежуточное соединение 5. 1-(5-((2,3-Дигидро-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-7-ил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1H)-ил)-2-(пиридин-2-ил)этан-1-он



[0151] Получали в соответствии с условиями реакции, описанными для примера 1, из соответствующих реагентов. 1-(5-((2,3-Дигидро-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-7-ил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1H)-ил)-2-(пиридин-2-ил)этан-1-он выделяли в виде белого твердого вещества (300 мг, 76%). ЖХ-МС: m/z : рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$: 428,12, измерено: 429,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0152] Промежуточное соединение 6. 1-(5-((4-(Дифторметокси)фенил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1H)-ил)-2-(пиридин-2-ил)этан-1-он

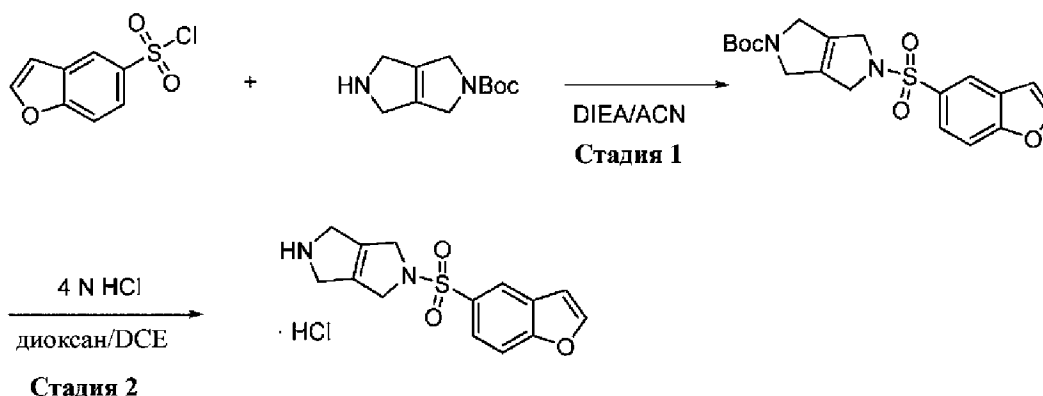


[0153] Получали в соответствии с условиями реакции, описанными для примера 7, из соответствующих реагентов. Неочищенный материал очищали посредством препаративной ВЭЖХ: колонка: SunFire Prep C18 5 мкм 19 * 150 мм; подвижная фаза: вода (содержит 0,1% ТФУ) и CH_3CN с градиентом от 43% до 73% CH_3CN за 7 мин; длина волны УФ детектора: 220 нм. Это приводило к

получению 25,6 мг (21%) 1-(5-((4-(дифторметокси)фенил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-2-(пиридин-2-ил)этан-1-она в виде белого твердого вещества.

[0154] ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6 , м. д.): δ 8,50-8,51 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 7,84-7,89 (м, 2H), 7,71-7,76 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,44-7,46 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,23-7,29 (м, 3H), 6,37-6,85 (т, $J=72,6$ Гц, 1H), 4,40 (уш., 2H), 3,97-4,14 (уш., 6H), 3,90-3,94 (уш., 2H). ЖХМС m/z : рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 435,11, измерено: 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0155] Промежуточное соединение 7. 2-(Бензофуран-5-илсульфонил)-1,2,3,4,5,6-гексагидропирроло[3,4-с]пиррола гидрохлорид



[0156] Стадия 1. *трет*-Бутил-5-(бензофуран-5-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат

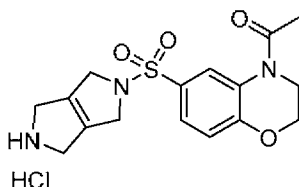
[0157] К раствору *трет*-бутил-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (0,7 г, 3,33 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) и DIEA (1,70 мл, 9,76 ммоль) добавляли бензофуран-5-сульфонилхлорид (17,48 мл, 3,50 ммоль) в 1,4-диоксане (17 мл). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором хлорида аммония и EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с образованием *трет*-бутил-5-(бензофуран-5-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (1,3 г, 3,33 ммоль, 100%) в виде масла. ЖХМС: $m/z=413$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0158] Стадия 2. 2-(Бензофуран-5-илсульфонил)-1,2,3,4,5,6-

гексагидропирроло[3,4-с]пиррола гидрохлорид

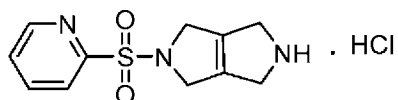
[0159] *трет*-Бутил-5-(бензофуран-5-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (1,3 г, 3,33 ммоль) растворяли в смеси метанола (3,0 мл), DCE (10,0 мл) и 4 M HCl в 1,4-диоксане (5,0 мл). Реакционную смесь выдерживали при 50°C в течение 2 ч. Растворители выпаривали под пониженным давлением и реакционную смесь азеотропно сушили толуолом и дополнительно сушили в вакууме в течение ночи с образованием 2-(бензофуран-5-илсульфонил)-1,2,3,4,5,6-гексагидропирроло[3,4-с]пиррола гидрохлорида (0,95 мг, 3,33 ммоль, 100%). ЖХМС: $m/z=291$ $[M+H]^+$.

[0160] Промежуточное соединение 8. 1-(6-((3,4,5,6-Тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)сульфонил)-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-ил)этан-1-она гидрохлорид



[0161] Получали, как описано для промежуточного соединения 7, с использованием подходящих исходных соединений для синтеза. Общий выход 94%. ЖХМС: $m/z=350$ $[M+H]^+$.

[0162] Промежуточное соединение 9. 2-(Пиридин-2-илсульфонил)-1,2,3,4,5,6-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол, солянокислая соль



[0163] Получали, как описано для промежуточного соединения 7, с использованием подходящих исходных соединений для синтеза.

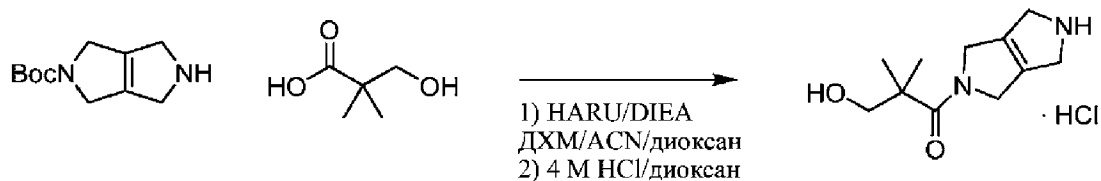
[0164] Стадия 1. *трет*-Бутил-5-(пиридин-2-сульфонил)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоксилат

[0165] Выделяли в виде оранжевого твердого вещества (570 мг, 36%). Материал использовали без дополнительной очистки. ЖХМС: $m/z=352$ $[M+H]^+$.

[0166] Стадия 2. 2-(Пиридин-2-илсульфонил)-1,2,3,4,5,6-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол, солянокислая соль

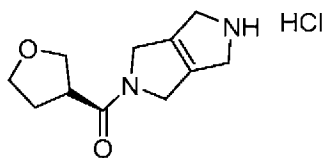
[0167] Выделяли в виде белого твердого вещества (467 мг, количественный выход). ЖХМС: $m/z=252$ $[M+H]^+$.

[0168] Промежуточное соединение 10. 3-Гидрокси-2,2-диметил-1-(3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пропан-1-она гидрохлорид



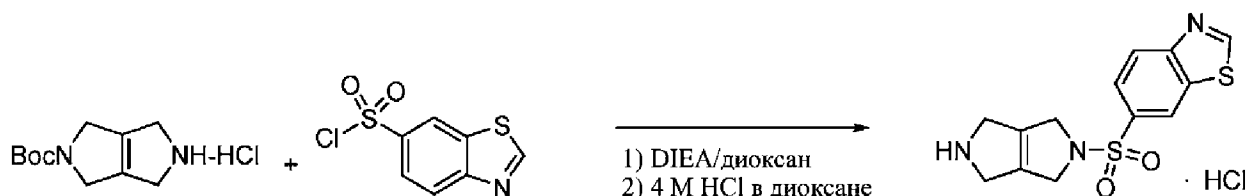
[0169] К раствору *трет*-бутил-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (50,5 мг, 0,24 ммоль) в ДХМ (1,2 мл) и DIEA (105 мкл, 0,60 ммоль) добавляли 3-гидрокси-2,2-диметилпропановую кислоту (28,4 мг, 0,240 ммоль) в 1,4-диоксане (1,2 мл) с последующим добавлением раствора HATU (630 мкл, 0,252 ммоль) в ацетонитриле (1,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 часов и обрабатывали 1 н. NaOH (водн. раствор) и EtOAc. Полученный материал растворяли в ДХМ (0,9 мл) и добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (0,36 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, азеотропно сушили толуолом и дополнительно сушили в вакууме с получением 3-гидрокси-2,2-диметил-1-(3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пропан-1-она гидрохлорида (44,4 мг, 0,180 ммоль, выход 75,0%).

[0170] Промежуточное соединение 11. (R)-(Тетрагидрофуран-3-ил) (3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид, соль



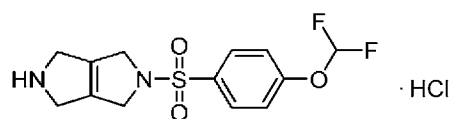
[0171] Получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения 10 с использованием подходящих исходных соединений для синтеза.

[0172] Промежуточное соединение 12. 6-((3,4,5,6-Тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)сульфонил)бензо[d]тиазола гидрохлорид



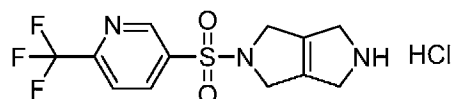
[0173] В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли *tert*-бутил-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид (0,5 г, 2,026 ммоль), DIEA (1,059 мл, 6,08 ммоль) и диоксан (10 мл) с получением коричневой суспензии. Добавляли бензо[*d*]тиазол-6-сульфонилхлорид (0,497 г, 2,128 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при температуре 50°C при перемешивании в течение 2 часов. Летучие вещества удаляли под пониженным давлением. Остаток ресуспендировали в диоксане (10 мл) и добавляли 4 М HCl в диоксане (5,07 мл, 20,26 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при температуре 50°C при перемешивании в течение 2 часов. Летучие вещества удаляли под пониженным давлением с получением 6-((3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1H)-ил)сульфонил)бензо[*d*]тиазола гидрохлорида (0,640 г, 1,865 ммоль, 92%) в виде коричневого масла, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС: $m/z=307,9$ $[M+H]^+$.

[0174] Промежуточное соединение 13. 2-[[4-(Дифторметокси)бензол]сульфонил]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-пирроло[3,4-*c*]пиррола гидрохлорид



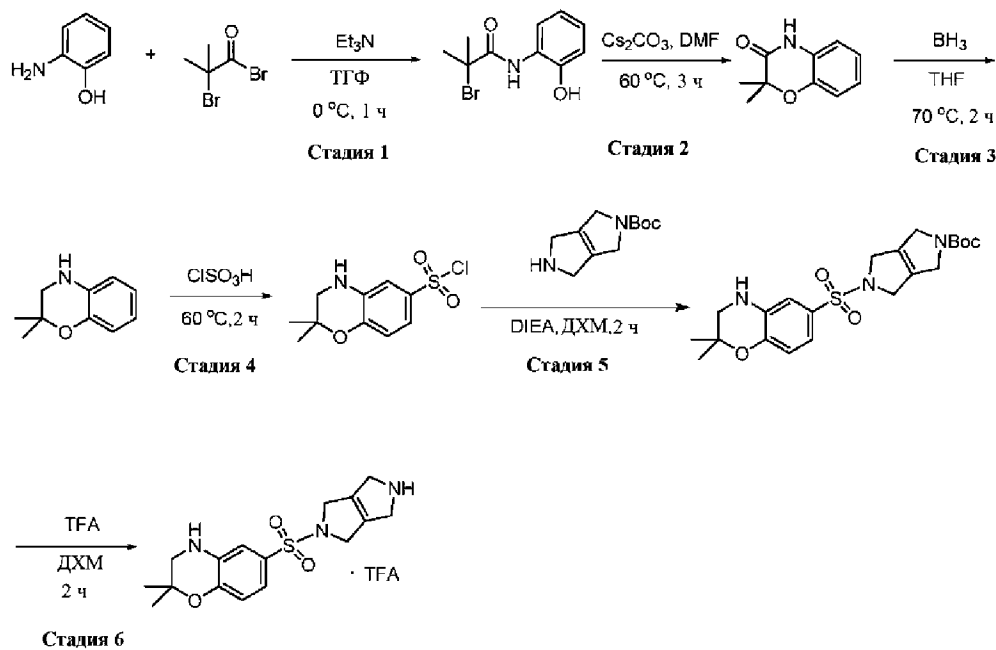
[0175] Получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения 12 с использованием подходящих исходных соединений для синтеза. Получали 0,652 г (1,848 ммоль, 91%). ЖХМС: $m/z=317,1$ $[M+H]^+$.

[0176] Промежуточное соединение 14. 2-((6-(Трифторметил)пиридин-3-ил)сульфонил)-1,2,3,4,5,6-гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррола солянокислая соль



[0177] Получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения 12 с использованием подходящих исходных соединений для синтеза. ЖХМС: $m/z=319,9$ $[M+H]^+$.

[0178] Промежуточное соединение 15. 2,2-Диметил-6-[1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло[3,4-с]пиррол-2-сульфонил]-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин, соль ТФУ



[0179] Стадия 1. 2 Бром-*N*-(2-гидроксифенил)-2-метилпропанамид

[0180] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл добавляли смесь 2-аминофенола (5 г, 45,82 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (150 мл) и ТЕА (5,1 г, 50,40 ммоль). Впоследствии по каплям добавляли 2-бром-2-метилпропаноилбромид (11,6 г, 50,46 ммоль, 1,10 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. Впоследствии реакцию гасили добавлением воды (15 мл). Раствор экстрагировали этилацетатом (3×200 мл), впоследствии экстракт промывали соевым раствором (2×150 мл) и сушили безводным сульфатом натрия с образованием 2-бром-*N*-(2-гидроксифенил)-2-метилпропанамид (11,0 г, 93%) в виде желтого масла. ЖХМС: $m/z=259$ $[M+H]^+$.

[0181] Стадия 2. 2,2-Диметил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-он

[0182] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли 2-бром-*N*-(2-гидроксифенил)-2-метилпропанамид (6 г,

23,25 ммоль, 1,00 экв.), Cs_2CO_3 (9,85 г, 30,23 ммоль, 1,30 экв.) и DMF (180 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 60 °С, впоследствии гасили путем добавления воды (200 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×200 мл) и экстракт промывали соевым раствором (2×150 мл) и сушили безводным сульфатом натрия с образованием 2,2-диметил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-она (2,2 г, 53%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $m/z=178$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0183] Стадия 3. **2,2-Диметил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин**

[0184] Смесь 2,2-диметил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-3-она (2,76 г, 15,58 ммоль, 1,00 экв.) и ТГФ (10 мл) получали в трехгорлой круглодонной колбе объемом 100 мл. Смесь охлаждали до 0 °С, впоследствии по каплям добавляли NH_3 ТГФ (1 М, 23,4 мл, 1,50 экв.) при перемешивании. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 70 °С. Реакционную смесь гасили добавлением метанола (4 мл), впоследствии концентрировали в вакууме. рН доводили до 6,0 с помощью 1 н. водного раствора HCl и перемешивали в течение 30 минут при комн. темп. Впоследствии ее нейтрализовали насыщенным водным раствором карбоната натрия, а рН доводили до 8,0. Раствор экстрагировали этилацетатом (50 мл), впоследствии органическую фазу промывали соевым раствором (30 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с образованием 2,2-диметил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазина (2,90 г) в виде бесцветного масла. Материал использовали без дополнительной очистки. ЖХМС: $m/z=164$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0185] Стадия 4. **2,2-Диметил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-6-сульфонилхлорид**

[0186] 2,2-Диметил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин (500 мг, 3,06 ммоль, 1,00 экв.) помещали в трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл и охлаждали до 0 °С. По каплям добавляли хлорсульфоновую кислоту (5 г, 42,91 ммоль, 14,01 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 60 °С. Впоследствии реакцию гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл). Органическую фазу промывали соевым раствором (3×20 мл), сушили

безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с образованием 2,2-диметил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-6-сульфонилхлорида (0,14 г, 17%) в виде желтого масла.

[0187] Стадия 5. **трет-Бутил-5-(2,2-диметил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-6-сульфонил)-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоксилат**

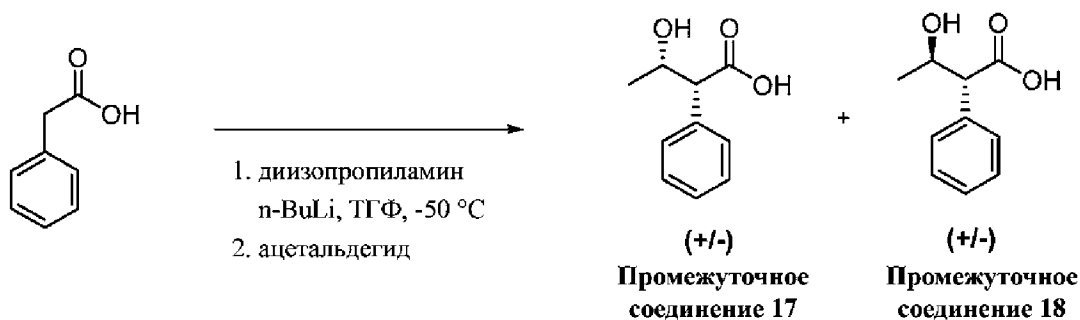
[0188] В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли 2,2-диметил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-6-сульфонилхлорид (124 мг, 0,47 ммоль, 1,00 экв.) и дихлорметан (2 мл) с последующим добавлением трет-бутил-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоксилата (100 мг, 0,48 ммоль, 1,00 экв.) и DIEA (110 мг, 0,85 ммоль, 2,00 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 25 °С. Впоследствии реакцию гасили добавлением этилацетата (20 мл). Смесь промывали соевым раствором (3×10 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с дихлорметаном и этилацетатом (10: 1) с образованием трет-бутил-5-(2,2-диметил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-6-сульфонил)-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоксилата (0,102 г, 49%) в виде светло-желтого масла. ЖХМС: $m/z=436$ $[M+H]^+$.

[0189] Стадия 6. **2,2-Диметил-6-[1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло[3,4-с]пиррол-2-сульфонил]-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин, соль ТФУ**

[0190] К раствору трет-бутил-5-(2,2-диметил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-6-сульфонил)-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоксилата (102 мг, 0,23 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (3 мл) добавляли ТФУ (600 мг, 5,31 ммоль, 23,00 экв.). Раствор перемешивали в течение 2 ч при 25 °С в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с образованием соли ТФУ 2,2-диметил-6-[1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло[3,4-с]пиррол-2-сульфонил]-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазина (85 мг) в виде светло-желтого масла. Материал использовали без дополнительной очистки. ЖХМС: $m/z=336$ $[M+H]^+$.

[0191] Промежуточные соединения 17 и 18. (2R,3S и 2S,3R) 3-Гидрокси-2-фенилбутановая кислота и (2S,3S и 2R,3R) 3-гидрокси-

2-фенилбутановая кислота

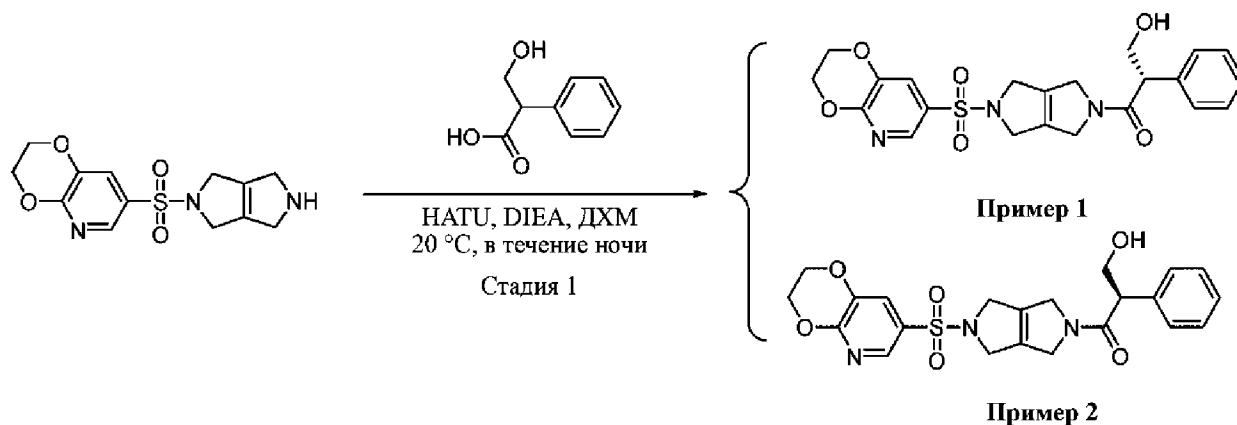


[0192] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, в которой после продувки поддерживали атмосферу инертного газа азота, добавляли 2-фенилуксусную кислоту (2 г, 14,69 ммоль, 1,00 экв.) и тетрагидрофуран (50 мл). Добавляли LDA (3,00 экв, 22 мл, 2 н. в ТГФ) с перемешиванием при температуре -50 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при -50 °С, впоследствии добавляли ацетальдегид (1,94 г, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали 1 час при -50 °С, а после этого 1 ч при комн. темп. Добавляли 3 н. водный раствор хлороводорода (3 н., 20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Органическую фазу сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с элюированием дихлорметаном и метанолом (10: 1). В результате было получено следующее.

[0193] Промежуточное соединение 17. Смесь (2R,3S и 2S,3R) 3-гидрокси-2-фенилбутановой кислоты (предполагается наличие стереохимической конфигурации). Получали 700 мг (3,89 ммоль, 26%) в виде масла. ЖХМС: $m/z=222$ $[M+1]^+$.

[0194] Промежуточное соединение 18. Смесь (2R,3R и 2S,3S) - 3-гидрокси-2-фенилбутановой кислоты (предполагается наличие стереохимической конфигурации). Получали 700 мг (3,89 ммоль, 26%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $m/z=222$ $[M+1]^+$.

[0195] Примеры 1 и 2. (2S)-1-(5-[2Н,3Н-[1,4]Диоксино[2,3-*b*]пиридин-7-сульфонил]-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло[3,4-*c*]пиррол-2-ил)-3-гидрокси-2-фенилпропан-1-он (пример 1) и (2R)-1-(5-[2Н,3Н-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-7-сульфонил]-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло[3,4-*c*]пиррол-2-ил)-3-гидрокси-2-фенилпропан-1-он (пример 2)



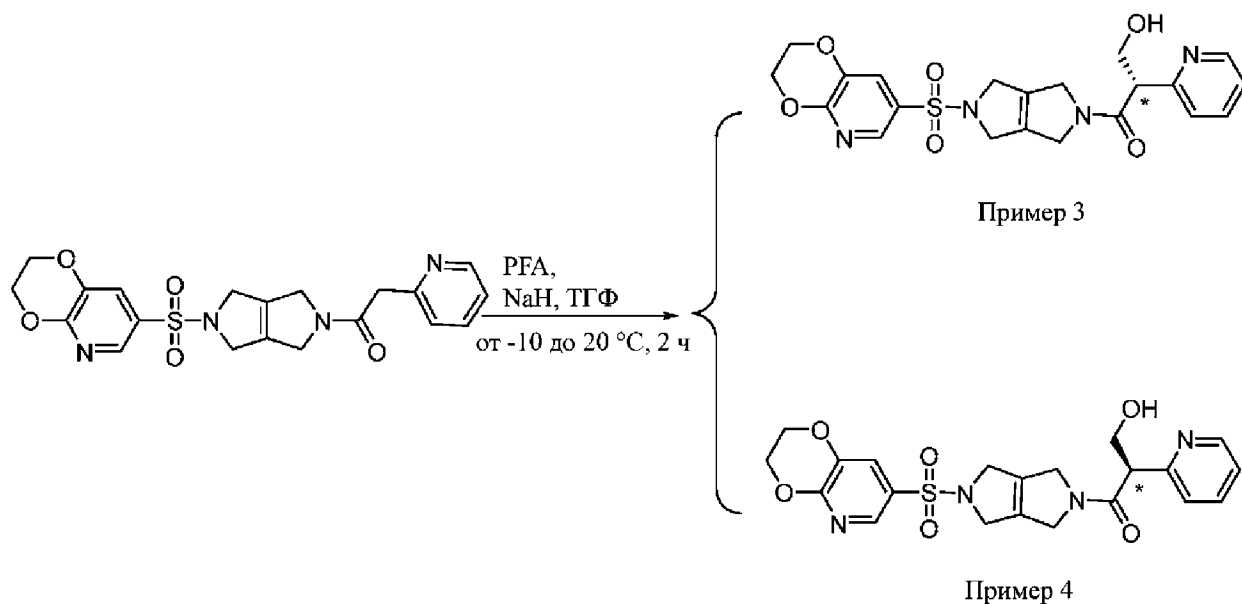
[0196] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-[2Н,3Н-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-7-сульфонил]-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло[3,4-*c*]пиррол (150 мг, 0,48 ммоль, 1,00 экв.), 3-гидрокси-2-фенилбутановую кислоту (97 мг, 0,58 ммоль, 1,20 экв.), дихлорметан (10 мл), NHTU (369 мг, 0,97 ммоль, 2,00 экв.) и DIEA (188 мг, 1,46 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при температуре 20 °C. Реакционную смесь разбавляли 20 мл воды и впоследствии экстрагировали 3×20 мл дихлорметана. Органические слои объединяли, сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ с элюированием дихлорметаном и метанолом (20: 1) и дополнительно очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 5 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: MeCN; градиент: от 15% В до 45% В в течение 8 мин; скорость потока: 20 мл/мин; УФ-детектор: 254 нм). Впоследствии два энантиомера разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (колонка, Daicel CHIRALPAK® IF, 2,0 см x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: ДХМ, фаза В: MeOH (удерживание 60% MeOH в течение 15 мин); скорость потока: 16 мл/мин; детектор, УФ 254 и 220 нм). В результате получали пик 1 (пример 2, Rt: 8,47 мин) 9,0 мг (4%) (2R)-1-(5-[2Н,3Н-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-7-сульфонил]-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло[3,4-*c*]пиррол-2-ил)-3-гидрокси-2-фенилпропан-1-она в виде желтого твердого вещества. и пик 2 (пример 1, Rt: 11,83 мин) 10,6 мг (5%) (2S)-1-(5-[2Н,3Н-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-7-сульфонил]-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло[3,4-*c*]пиррол-2-ил)-3-

гидрокси-2-фенилпропан-1-она в виде желтого твердого вещества.

[0197] **Пример 2.** ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,13 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,31-7,18 (м, 5H), 4,75 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,52-4,45 (м, 2H), 4,40-4,36 (м, 1H), 4,34-4,26 (м, 2H), 4,11-3,87 (м, 8H), 3,80-3,78 (м, 1H), 3,44-3,43 (м, 1H). ЖХМС (ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$: 457,13, измерено: 458,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0198] **Пример 1.** ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,13 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,31-7,20 (м, 5H), 4,75 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,50-4,47 (м, 2H), 4,40-4,36 (м, 1H), 4,32-4,29 (м, 2H), 4,11-3,87 (м, 8H), 3,80-3,77 (м, 1H), 3,44-3,41 (м, 1H). ЖХМС (ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$: 457,13, измерено: 458,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0199] **Примеры 3 и 4.** (2S или 2R)-1-(5-[2H,3H-[1,4]Диоксино[2,3-*b*]пиридин-7-сульфонил]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-пирроло[3,4-*c*]пиррол-2-ил)-3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)пропан-1-он (пример 4) и (2R или 2S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-7-сульфонил]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-пирроло[3,4-*c*]пиррол-2-ил)-3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)пропан-1-он (пример 3)



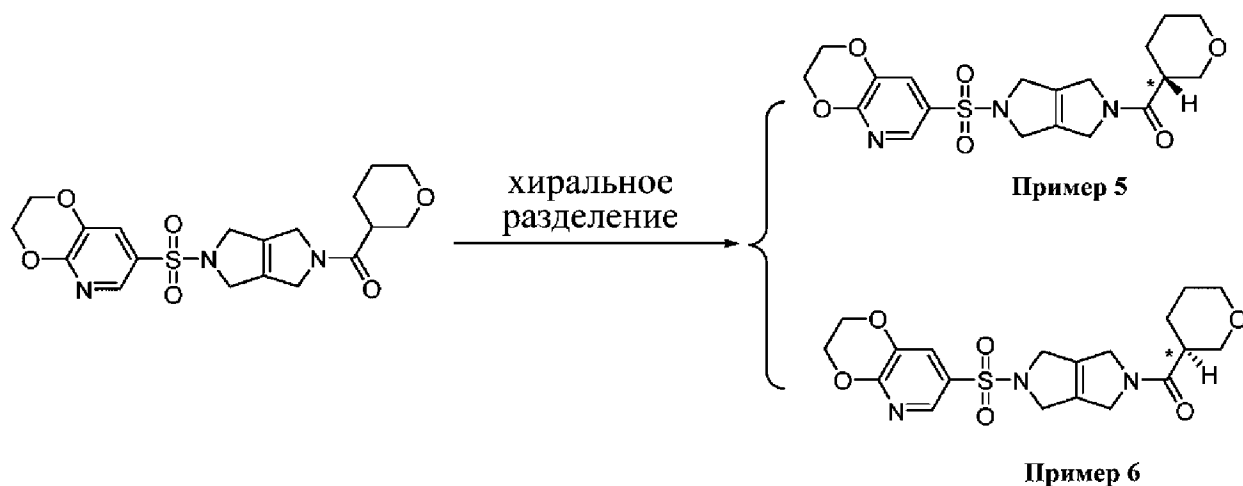
[0200] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали 1-(5-((2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-7-ил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1H)-ил)-2-(пиридин-2-ил)этан-1-он (80 мг, 0,17 ммоль, 1,00 экв.) и тетрагидрофуран (10 мл). Добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном

масле, 8 мг, 0,20 ммоль, 1,18 экв.). Раствор перемешивали в течение 10 мин при 20 °С, впоследствии по каплям добавляли раствор параформальдегида (8,8 мг) в тетрагидрофуране (1 мл) с перемешиванием при -10 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре 20 °С, впоследствии концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: препаративная колонка XBridge C18 OBD, 100 Å, 5 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза А: вода (0,05% NH₃·H₂O), подвижная фаза В: MeCN; градиент: от 20% В до 45% В в течение 8 мин; скорость потока: 20 мл/мин; УФ-детектор: 254 нм). Энантиомеры разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (колонка, Daicel CHIRALPAK® ID, 2,0 см x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: MeOH, фаза В: ДХМ (удерживание 30% ДХМ в течение 23 мин); детектор, скорость потока: 15 мл/мин; детектор, УФ 254 и 220 нм) с образованием (2S или 2R)-1-(5-[2Н,3Н-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-7-сульфонил]-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло[3,4-*c*]пиррол-2-ил)-3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)пропан-1-она в виде желтого твердого вещества (пример 4, Rt: 12,14 мин, 19 мг, выход 24%) и (2R или 2S)-1-(5-[2Н,3Н-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-7-сульфонил]-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло[3,4-*c*]пиррол-2-ил)-3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)пропан-1-она в виде желтого твердого вещества (пример 3, Rt: 18,44 мин, 19,3 мг, выход 25%). Абсолютную стереохимическую конфигурацию не определяли (*).

[0201] **(Пример 4).** ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,45-8,43 (м, 1Н), 8,14 (д, *J*=2,4 Гц, 1Н), 7,74-7,62 (м, 1Н), 7,62 (д, *J*=2,4 Гц, 1Н), 7,30-7,22 (м, 2Н), 4,80 (т, *J*=5,20 Гц, 1Н), 4,50-4,48 (м, 2Н), 4,40-4,37 (м, 1Н), 4,32-4,30 (м, 2Н), 4,05-3,91 (м, 9Н), 3,70-3,65 (м, 1Н). ЖХМС (ESI) *m/z*: рассчитано для C₂₁H₂₂N₄O₆S: 458,49, измерено: 459,0 [M+H]⁺.

[0202] **(Пример 3).** ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,45-8,43 (м, 1Н), 8,14 (д, *J*=2,4 Гц, 1Н), 7,74-7,62 (м, 1Н), 7,61 (д, *J*=2,4 Гц, 1Н), 7,30-7,22 (м, 2Н), 4,80 (т, *J*=5,2 Гц, 1Н), 4,50-4,48 (м, 2Н), 4,40-4,37 (м, 1Н), 4,32-4,30 (м, 2Н), 4,05-3,91 (м, 9Н), 3,70-3,65 (м, 1Н). ЖХМС (ESI) *m/z*: рассчитано для C₂₁H₂₂N₄O₆S: 458,49, измерено: 459,0 [M+H]⁺.

[0203] Примеры 5 и 6. (R или S) - (5-((2,3-Дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метанон (пример 5) и (S или R) - (5-((2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метанон (пример 6)



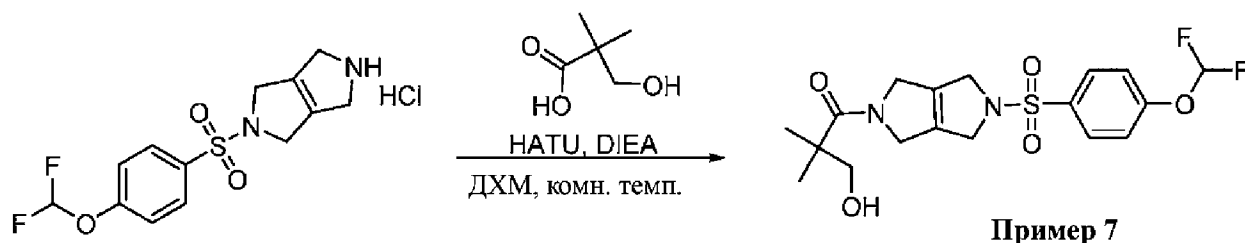
[0204] (5-((2,3-Дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метанон получали с использованием условий реакции, описанных для примера 1, из подходящих реагентов. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием дихлорметаном и метанолом (20: 1) и дополнительно очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонок: препаративная колонка XBridge VEN C18 OBD, 130 Å, 5 мкм, 19 мм x 150 мм; подвижная фаза: вода (10 ммоль NH_4HCO_3), MeCN (1% MeCN до 40% в течение 8 мин); скорость потока: 20 мл/мин; детектор: 254 и 220 нм). Два энантиомера разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ (колонок, Daicel CHIRALPAK® IB, 2,0 см x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: ДХМ, фаза В: этанол (удерживание 75% ДХМ в течение 13 мин); скорость потока: 14 мл/мин; детектор, УФ 254 и 220 нм; время удержания: пример 5. 9,22 мин, пример 6: 11,57 мин) с образованием (R или S) - (5-((2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метанона в виде белого твердого вещества (5,3 мг, 2%) и (S

или R) - (5-((2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил) (тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метанона в виде белого твердого вещества (4,9 мг, 2%). Абсолютную стереохимическую конфигурацию не определяли (*).

[0205] **Пример 5.** ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,31 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 4,57-4,50 (м, 2H), 4,36-4,25 (м, 4H), 4,15-4,09 (м, 6H), 3,94-3,88 (м, 2H), 3,56-3,50 (м, 1H), 3,49-3,33 (м, 1H), 2,63-2,60 (м, 1H), 1,95-1,78 (м, 2H), 1,67-1,61 (м, 2H). ЖХМС (ESI) m/z: рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$: 421,13, измерено: 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0206] **Пример 6.** ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,30 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 4,54-4,52 (м, 2H), 4,35-4,27 (м, 4H), 4,15-4,09 (м, 6H), 3,95-3,90 (м, 2H), 3,56-3,50 (м, 1H), 3,42-3,35 (м, 1H), 2,65-2,60 (м, 1H), 1,95-1,78 (м, 2H), 1,67-1,62 (м, 2H). ЖХМС (ESI) m/z: рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$: 421,13, измерено: 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0207] **Пример 7.** 1-(5-[[4-(Дифторметокси)бензол]сульфонил]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-пирроло[3,4-c]пиррол-2-ил)-3-гидрокси-2,2-диметилпропан-1-он



[0208] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 2-[[4-(дифторметокси)бензол]сульфонил]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-пирроло[3,4-c]пиррола гидрохлорид (113 мг, 0,32 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (10 мл), 3-гидрокси-2,2-диметилпропановую кислоту (41 мг, 0,35 ммоль, 1,10 экв.), DIEA (123 мг, 0,95 ммоль, 3,00 экв.) и HATU (241 мг, 0,63 ммоль, 2,00 экв.). Раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, впоследствии концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Waters I: колонка: Xbridge Prep C18 5 мкм 19×150 мм; градиент подвижной фазы:

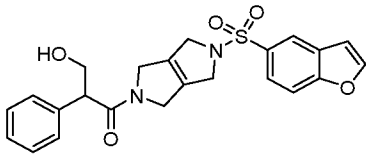
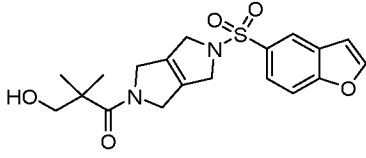
CH₃CN/вода (0,05% NH₄OH) от 32% до 47% в течение 7-минутного цикла; длина волны УФ детектора: 254 нм) с образованием 25,3 мг (19%)

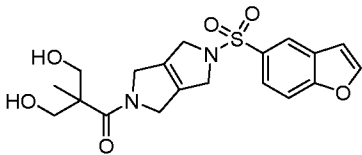
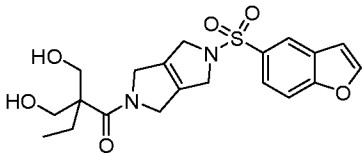
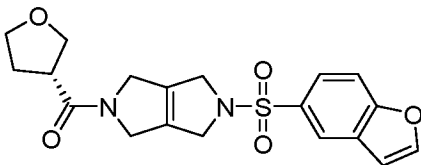
1-(5-[[4-(дифторметокси) бензол] сульфонил]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил)-3-гидрокси-2,2-диметилпропан-1-она в виде белого твердого вещества.

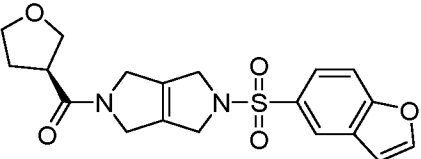
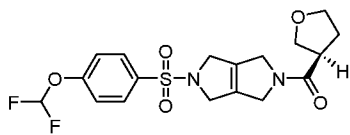
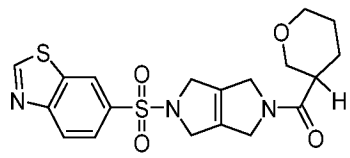
[0209] ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ м. д. 7,89-7,92 (м, 2H), 7,39-7,42 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,17-7,66 (т, J=73,2 Гц, 1H), 4,68-4,72 (т, J=5,4 Гц, 1H), 3,90-4,50 (м, 8H), 3,40-3,42 (д, J=5,4 Гц, 2H), 1,09 (с, 6H). ЖХМС (ESI) *m/z*: рассчитано для C₁₈H₂₂F₂N₂O₅S: 416,12, измерено: 417 [M+H]⁺.

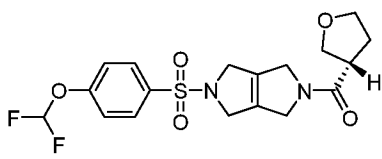
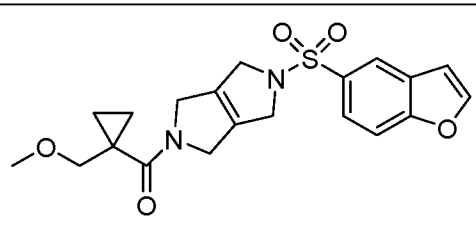
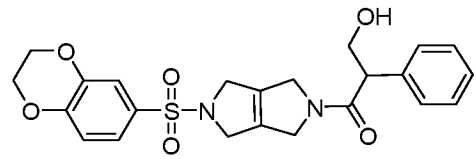
[0210] Примеры, приведенные ниже в таблице 1, получали в соответствии с процедурами, описанными выше для **примера 7**, с использованием подходящих исходных соединений для синтеза.

Таблица 1

Пример	Структура, название	ЖХМС	¹ H ЯМР
8	 1-(5-(Бензофуран-5-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-гидрокси-2-фенилпропан-1-он	<i>m/z</i> : 439	
9	 1-(5-(Бензофуран-5-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-гидрокси-2,2-диметилпропан-1-он	<i>m/z</i> : 391	

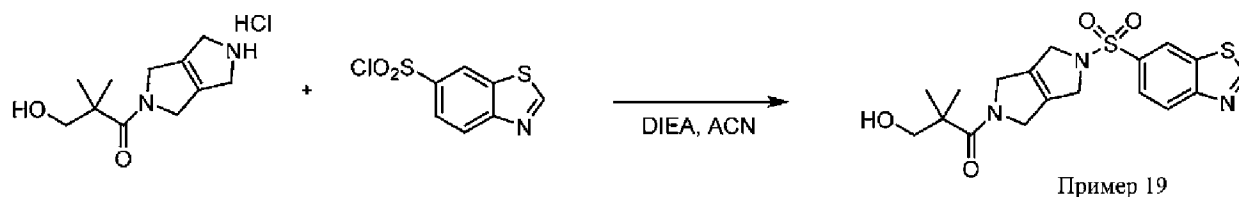
Пример	Структура, название	ЖХМС	¹ H ЯМР
10	 1-(5-(Бензофуран-5-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1<i>H</i>)-ил)-3-гидрокси-2-(гидроксиметил)-2-метилпропан-1-он	<i>m/z</i> : 407	
11	 1-(5-(Бензофуран-5-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1<i>H</i>)-ил)-2,2-бис(гидроксиметил)бутан-1-он	<i>m/z</i> : 421	
12	 2-(1-Бензофуран-5-сульфонил)-5-[(3<i>R</i>)-оксолан-3-карбонил]-1<i>H</i>,2<i>H</i>,3<i>H</i>,4<i>H</i>,5<i>H</i>,6<i>H</i>-пирроло[3,4-с]пиррол	<i>m/z</i> : 389,1	

Пример	Структура, название	ЖХМС	¹ H ЯМР
13	 2-(1-Бензофуран-5-сульфонил)-5-[(3<i>S</i>)-оксолан-3-карбонил]-1<i>H</i>,2<i>H</i>,3<i>H</i>,4<i>H</i>,5<i>H</i>,6<i>H</i>-пирроло[3,4-<i>c</i>]пиррол	<i>m/z</i> : 389,1	
14	 (<i>R</i>)-(5-((4-(Дифторметокси)фенил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-<i>c</i>]пиррол-2(1<i>H</i>)-ил)(тетрагидрофуран-3-ил)метанон	<i>m/z</i> : 415	(300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ м. д. 7,89-7,94 (м, 2H), 7,40-7,42 (д, 2H), 7,18-7,66 (т, <i>J</i> =72 Гц, 1H) 3,83-4,29 (м, 9H), 3,62-3,74 (м, 3H), 3,06-3,16 (м, 1H), 1,94-2,07 (м, 2H).
15	 (5-(Бензо[<i>d</i>]тиазол-6-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-<i>c</i>]пиррол-2(1<i>H</i>)-ил)(тетрагидро-2<i>H</i>-пиран-3-ил)метанон	<i>m/z</i> : 420	(300 МГц, CDCl ₃): δ м. д. 9,22 (с, 1H), 8,54 (д, <i>J</i> =1,2 Гц, 1H), 8,29 (д, <i>J</i> =8,7 Гц, 1H), 7,97 (дд, <i>J</i> =8,7 Гц, <i>J</i> =1,8 Гц, 1H), 4,24-4,12 (м, 8H), 3,94-3,90 (м, 2H), 3,54-3,41 (м, 2H), 2,65-2,55 (м, 1H), 1,86-1,81 (м, 2H), 1,67-1,49 (м, 2H).

Пример	Структура, название	ЖХМС	¹ H ЯМР
16	 (S) - (5 - (4 - (Дифторметокси) фенил) сульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2 (1H) -ил) (тетрагидрофуран-3-ил) метанон	m/z : 415	(300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ м. д. 7,95-7,98 (м, 2H), 7,35-7,42 (м, 2H), 6,79-7,28 (т, <i>J</i> =72 Гц, 1H) 3,80-4,32 (м, 14H), 3,24-3,40 (м, 1H), 2,22 (м, 2H).
17	 (5 - (Бензофуран-5-илсульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2 (1H) -ил) (1 - (метоксиметил) циклопропил) метанон	m/z : 403	
18	 1 - (5 - (2,3-Дигидробензо [b] [1,4] диоксин -6-ил) сульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2 (1H) -ил) -3-гидрокси-2-фенилпропан-1-он	m/z : 457	

[0211] Пример 19. 1 - (5 - (Бензо [d] тиазол-6-илсульфонил) -

3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-гидрокси-2,2-диметилпропан-1-он

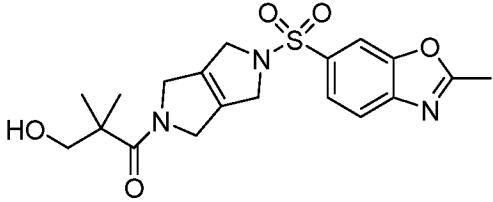
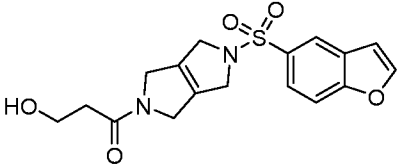
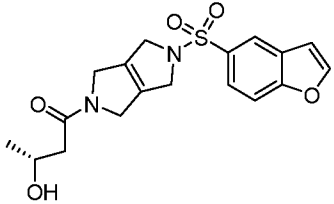
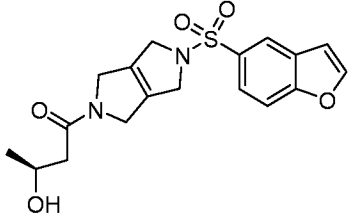
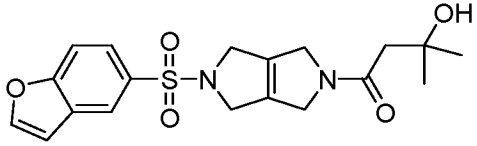


[0212] К 0,2 М раствору 3-гидрокси-2,2-диметил-1-(3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пропан-1-она гидрохлорида (300 мкл, 0,060 ммоль) в CH_3CN с 10% DIEA добавляли 0,2 М раствор бензо[d]тиазол-6-сульфонилхлорида (300 мкм, 0,06 ммоль) в CH_3CN с 3% DIEA. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 5 часов, впоследствии концентрировали и разделяли между этилацетатом и водным раствором NaOH (1 н.). Органическую фазу концентрировали под пониженным давлением и неочищенный материал очищали посредством препаративной ВЭЖХ с образованием 1-(5-(бензо[d]тиазол-6-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-гидрокси-2,2-диметилпропан-1-она (2,6 мг, выход 10%). ЖХМС: m/z 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

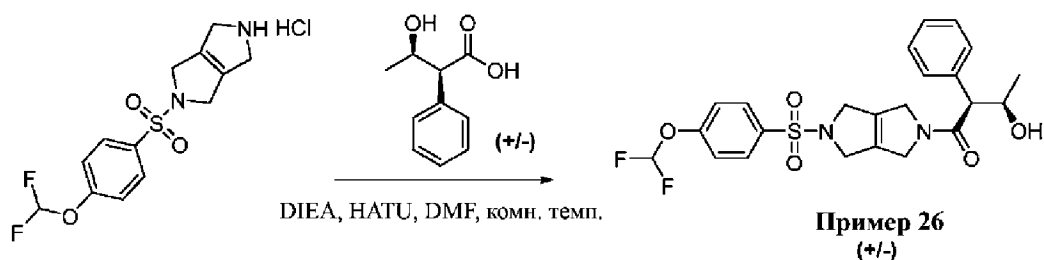
[0213] Примеры, приведенные ниже в таблице 2, получали в соответствии с процедурой, описанной выше для **примера 19**, с использованием подходящих исходных соединений для синтеза.

Таблица 2

Пример	Структура, название	ЖХМС
20	(R) - (5- (Бензо [d] тиазол-6-илсульфонил) - 3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил) (тетрагидрофуран-3-ил) метанон	m/z : 406

21	 3-Гидрокси-2,2-диметил-1-(5-((2-метилбензо[d]оксазол-6-ил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пропан-1-он	m/z : 406
22	 1-(5-(Бензофуран-5-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-гидроксипропан-1-он	m/z : 363
23	 (R)-1-(5-(Бензофуран-5-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-гидроксибутан-1-он	m/z : 377
24	 (S)-1-(5-(Бензофуран-5-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-гидроксибутан-1-он	m/z : 377
25	 (5-(Бензофуран-5-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(1-(метоксиметил)циклопропил)метанон	m/z : 391,14

[0214] Пример 26. (2*S*,3*R* и 2*R*,3*S*)-1-(5-[[4-(дифторметокси)бензол]сульфонил]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-пирроло[3,4-*c*]пиррол-2-ил)-3-гидрокси-2-фенилбутан-1-он

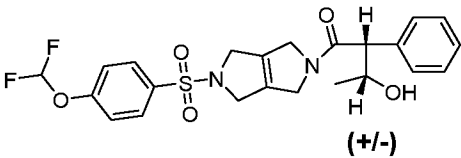
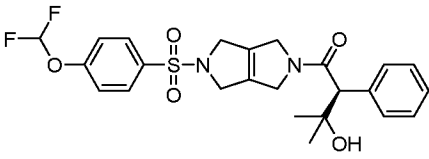
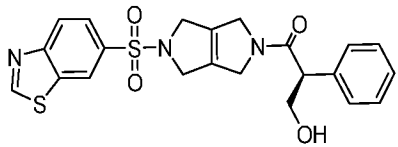
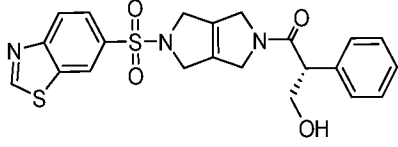


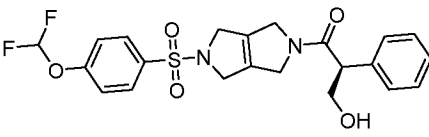
[0215] Во флакон объемом 8 мл добавляли 2-((4-(дифторметокси)фенил)сульфонил)-1,2,3,4,5,6-гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррола гидрохлорид (64 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.), DMF (1,50 мл), DIEA (58 мг, 0,45 ммоль, 2,50 экв.), (2*S*,3*R* и 2*R*,3*S*)-3-гидрокси-2-фенилбутановую кислоту (40 мг, 0,22 ммоль, 1,20 экв.) и HATU (84 мг, 0,22 ммоль, 1,20 экв.). Смесь перемешивали в течение 16 ч при комн. темп. Раствор разбавляли 50 мл этилацетата, промывали солевым раствором (4×15 мл), сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ТСХ (ДХМ/ЕА=1/2) с образованием (2*S*,3*R* и 2*R*,3*S*)-1-(5-[[4-(дифторметокси)бензол]сульфонил]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-пирроло[3,4-*c*]пиррол-2-ил)-3-гидрокси-2-фенилбутан-1-она в виде белого твердого вещества (41 мг, 47%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м. д. 7,85-7,80 (м, 2H), 7,37-7,23 (м, 7H), 6,59 (т, *J*=72,6 Гц, 1H), 4,45-4,37 (м, 1H), 4,25-3,95 (м, 7H), 3,78-3,74 (м, 1H), 3,39 (д, *J*=3,9 Гц, 1H), 1,05 (д, *J*=6,3 Гц, 3H). ЖХМС: *m/z*=479,0 [M+H]⁺.

[0216] Примеры, приведенные ниже в таблице 3, получали в соответствии с процедурой, описанной выше для **примера 26**, с использованием подходящих исходных соединений для синтеза.

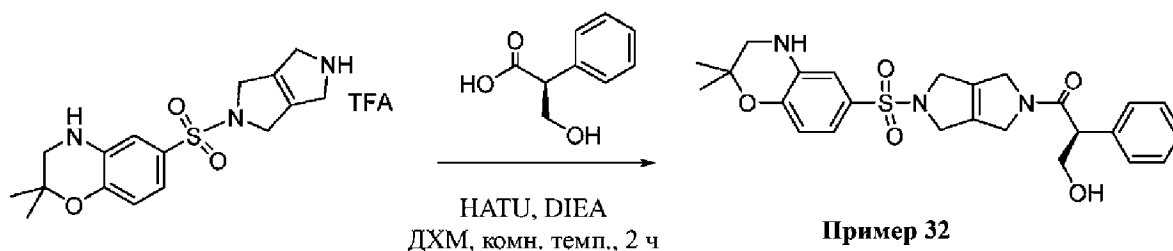
Таблица 3

Пример	Структура, название	ЖХМС	¹ H ЯМР

27	 (2<i>R</i>,3<i>R</i> и 2<i>S</i>,3<i>S</i>)-1-(5-[[4-(Дифторметокси) бензол]сульфонил]-1<i>H</i>,2<i>H</i>,3<i>H</i>,4<i>H</i>,5<i>H</i>,6<i>H</i>-пирроло[3,4-<i>c</i>]пиррол-2-ил)-3-гидрокси-2-фенилбутан-1-он	<i>m/z</i> : 479	(300 МГц, CDCl ₃): δ м. д. 7,84-7,81 (м, 2H), 7,35-7,26 (м, 7H), 6,59 (т, <i>J</i> =72,6 Гц, 1 H), 4,35-3,97 (м, 8H), 3,76-3,71 (м, 1H), 3,36-3,34 (м, 1H), 1,06 (дд, <i>J</i> =13,2 Гц, <i>J</i> =6,3 Гц, 3H)
28	 (2<i>S</i>)-1-(5-[[4-(Дифторметокси) бензол]сульфонил]-1<i>H</i>,2<i>H</i>,3<i>H</i>,4<i>H</i>,5<i>H</i>,6<i>H</i>-пирроло[3,4-<i>c</i>]пиррол-2-ил)-3-гидрокси-3-метил-2-фенилбутан-1-он	<i>m/z</i> : 493	(300 МГц, CDCl ₃): δ м. д. 7,83 (д, <i>J</i> =8,7 Гц, 2H), 7,36-7,23 (м, 7H), 6,59 (т, <i>J</i> =72,6 Гц, 1H), 4,28-3,85 (м, 8H), 3,32 (с, 1H), 1,39 (с, 3H), 0,92 (с, 3H)
29	 (2<i>S</i>)-1-[5-(1,3-Бензотиазол-6-сульфонил)-1<i>H</i>,2<i>H</i>,3<i>H</i>,4<i>H</i>,5<i>H</i>,6<i>H</i>-пирроло[3,4-<i>c</i>]пиррол-2-ил]-3-гидрокси-2-фенилпропан-1-он	<i>m/z</i> : 456	(300 МГц, CDCl ₃): δ м. д. 9,20 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,25 (д, <i>J</i> =6,6 Гц, 1H), 7,94 (д, <i>J</i> =8,7 Гц, 1H), 7,31-7,20 (м, 5H), 4,26-4,03 (м, 8H), 3,73-3,64 (м, 3H)
30	 (2<i>R</i>)-1-[5-(1,3-Бензотиазол-6-сульфонил)-1<i>H</i>,2<i>H</i>,3<i>H</i>,4<i>H</i>,5<i>H</i>,6<i>H</i>-пирроло[3,4-<i>c</i>]пиррол-2-ил]-3-гидрокси-2-фенилпропан-1-он	<i>m/z</i> : 456	(300 МГц, CDCl ₃): δ м. д. 9,22 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,26 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,94 (дд, <i>J</i> =8,4 Гц, <i>J</i> =1,8 Гц, 1H),

	пирроло [3, 4-с] пиррол-2-ил] - 3-гидрокси-2-фенилпропан-1- он		7,34-7,20 (м, 5H), 4,30-4,03 (м, 8H), 3,75-3,69 (м, 3H)
31	 (2S)-1-(5-[4-(Дифторметокси) бензол]сульфо нил]-1H,2H,3H,4H,5H,6H- пирроло [3, 4-с] пиррол-2-ил) - 3-гидрокси-2-фенилпропан-1- он	m/z: 465	(300 МГц, DMSO-d ₆): δ м. д. 7,89-7,85 (м, 2H), 7,64 -7,15 (м, 8H), 4,76 (т, J=5,1 Гц, 1H), 4,40-4,36 (м, 1H), 4,04-3,82 (м, 8H), 3,80-3,77 (м, 1H), 3,48-3,41 (м, 1H)

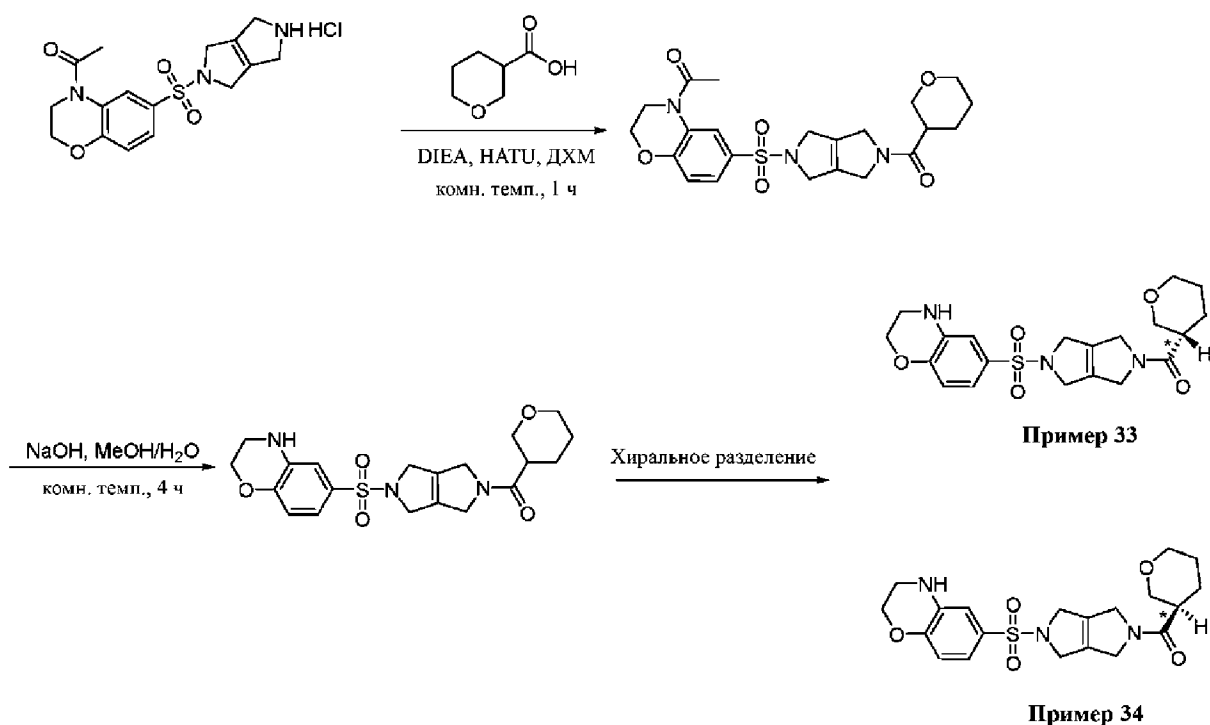
[0217] **Пример 32.** (2S)-1-[5-(2,2-Диметил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-6-сульфонил)-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло [3,4-с] пиррол-2-ил]-3-гидрокси-2-фенилпропан-1-он



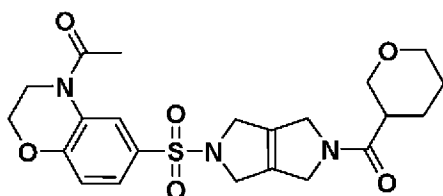
[0218] В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли соль ТФУ 2,2-диметил-6-[1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло [3,4-с] пиррол-2-сульфонил]-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазина (112 мг, 0,25 ммоль, 1,00 экв.), (2S)-3-гидрокси-2-фенилпропановую кислоту (42 мг, 0,25 ммоль, 1,00 экв.), НАТУ (80 мг, 0,21 ммоль, 0,84 экв.), ДХМ (2,00 мл) и DIEA (58 мг, 0,45 ммоль, 2,00 экв.). Раствор перемешивали в течение 2 ч при 25 °С, впоследствии экстрагировали с использованием 20 мл этилацетата. Органическую фазу промывали 20 мл солевого раствора, сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием дихлорметаном и метанолом (20:1) с образованием (2S)-1-[5-(2,2-диметил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-6-сульфонил)-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло [3,4-с] пиррол-2-ил]-3-гидрокси-2-фенилпропан-1-она в виде белого твердого вещества (18,7 мг,

15%). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ м. д. 7,29-7,28 (м, 5H), 7,04 (с, 1H), 6,90-6,85 (м, 1H), 6,76 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 4,85-4,70 (м, 1H), 4,50-4,30 (м, 1H), 3,97-3,93 (м, 8H), 3,90-3,80 (м, 1H), 3,35-3,50 (м, 1H), 3,02 (д, $J=2,1$ Гц, 2H), 1,24 (с, 6H). ЖХМС: $m/z=484,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0219] Примеры 33 и 34. 6-(5-[[(3S или 3R)-Оксан-3-ил]карбонил]-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло[3,4-с]пиррол-2-сульфонил)-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин (пример 33) и 6-(5-[[(3R или 3S)-оксан-3-ил]карбонил]-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло[3,4-с]пиррол-2-сульфонил)-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин (пример 34)



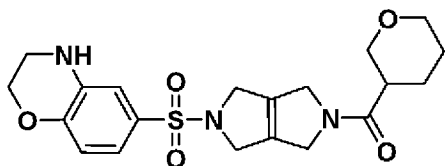
[0220] Стадия 1. 1-(6-[5-[(Оксан-3-ил)карбонил]-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло[3,4-с]пиррол-2-сульфонил]-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-4-ил)этан-1-он



[0221] Во флакон объемом 8 мл, в котором после продувки поддерживали атмосферу инертного газа азота, добавляли оксан-3-карбоновую кислоту (62,4 мг, 0,48 ммоль, 1,20 экв.), DIEA (154,8 мг, 1,20 ммоль, 3,00 экв.), 1-(6-((3,4,5,6-

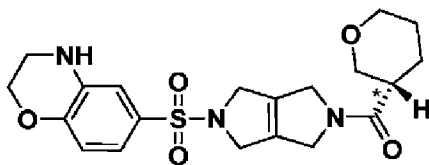
тетрагидропирроло [3,4-с]пиррол-2 (1Н)-ил) сульфонил)-3,4-дигидро-4Н-бензо [b] [1,4]оксазин-4-ил)этан-1-она гидрохлорид (154,4 мг, 0,40 ммоль, 1,00 экв.), НАТУ (167,2 мг, 0,44 ммоль, 1,10 экв.) и дихлорметан (4 мл). Раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре, впоследствии концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ТСХ (ДХМ/МеОН=15/1) с образованием 100 мг (54%) 1-(6-[5-(оксан-3-ил) карбонил]-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло [3,4-с]пиррол-2-сульфонил]-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-4-ил)этан-1-она в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ESI) m/z : рассчитано для $C_{22}H_{27}N_3O_6S$: 461,16, измерено: 462,0 $[M+H]^+$.

[0222] Стадия 2. 6-[5-(Оксан-3-ил) карбонил]-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло [3,4-с]пиррол-2-сульфонил]-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин

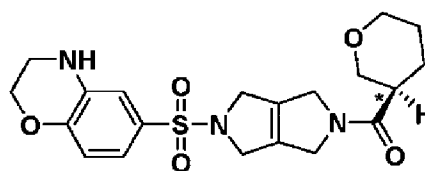


[0223] Во флакон объемом 8 мл помещали 1-(6-[5-(оксан-3-ил) карбонил]-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло [3,4-с]пиррол-2-сульфонил]-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-4-ил)этан-1-он (92 мг, 0,20 ммоль, 1,00 экв.) и раствор гидроксида натрия (32 мг, 0,80 ммоль, 4,00 экв.) в метаноле (2 мл) и воде (0,5 мл). Раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре, впоследствии доводили pH до 9 соляной кислотой (2 моль/л). Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием дихлорметаном и метанолом (50: 1). Неочищенный продукт (100 мг) дополнительно очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge Prep C18 5 мкм 19×150 мм; подвижная фаза: вода (содержит 0,05% $NH_3 \cdot H_2O$) и CH_3CN с градиентом от 16% до 34% CH_3CN в течение 10 мин; длина волны УФ детектора 220 и 254 нм) с образованием 80 мг (96%) 6-[5-(оксан-3-ил) карбонил]-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло [3,4-с]пиррол-2-сульфонил]-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазина в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ESI) m/z : рассчитано для $C_{20}H_{25}N_3O_5S$: 419,15, измерено: 420 $[M+H]^+$.

[0224] Стадия 3. Примеры 33 и 34. 6-(5-[[(3S или 3R)-Оксан-3-ил] карбонил]-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло[3,4-с]пиррол-2-сульфонил)-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин и 6-(5-[[(3R или 3S)-оксан-3-ил] карбонил]-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло[3,4-с]пиррол-2-сульфонил)-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин



Пример 33



Пример 34

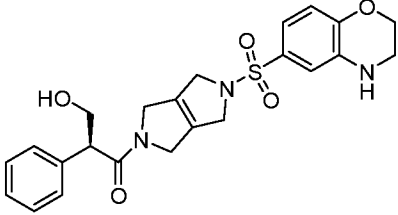
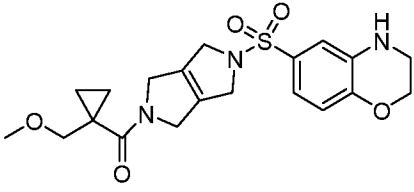
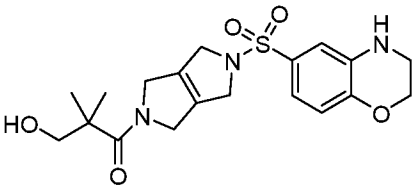
[0225] Хиральное разделение рацемического 6-[5-[(оксан-3-ил) карбонил]-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло[3,4-с]пиррол-2-сульфонил]-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазина (80 мг) выполняли посредством хиральной препаративной ВЭЖХ (SHIMADZU LC-20АТ: колонка, CHIRALPAK IC; подвижная фаза, А: этанол [содержащий 0,1% DEA], фаза В: Метанол; длина УФ-волны детектора: 220 нм) с образованием 22,3 мг (28%) 6-(5-[[(3S или 3R)-оксан-3-ил] карбонил]-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло[3,4-с]пиррол-2-сульфонил)-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазина (**пример 33**) в виде белого твердого вещества и 18,9 мг (24%) 6-(5-[[(3R или 3S)-оксан-3-ил] карбонил]-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло[3,4-с]пиррол-2-сульфонил)-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазина (**пример 34**) в виде белого твердого вещества. Абсолютную стереохимическую конфигурацию не определяли (*).

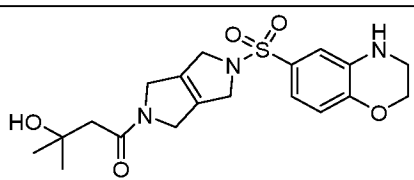
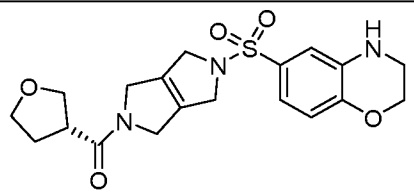
[0226] **Пример 33.** Преп. хиральная ВЭЖХ $R_t=24,2$ мин. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м. д. 7,24-7,19 (м, 2Н), 6,89 (д, $J=6,6$ Гц, 1Н), 4,44-4,34 (д, 2Н), 4,25-4,18 (м, 2Н), 4,12 (с, 6Н), 3,95-3,91 (м, 2Н), 3,56-3,37 (м, 4Н), 2,66-2,62 (м, 1Н), 1,89-1,68 (м, 4Н). ЖХМС (ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 419,15, измерено: 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0227] **Пример 34** Преп. хиральная ВЭЖХ $R_t=30,4$ мин. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м. д. 7,17-7,11 (м, 2Н), 6,88 (д, $J=8,1$ Гц, 1Н), 4,33-4,25 (д, 4Н), 4,12 (с, 6Н), 3,95-3,91 (м, 2Н), 3,56-3,37 (м, 4Н), 2,67-2,57 (м, 1Н), 1,89-1,66 (м, 4Н). ЖХМС (ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 419,15, измерено: 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

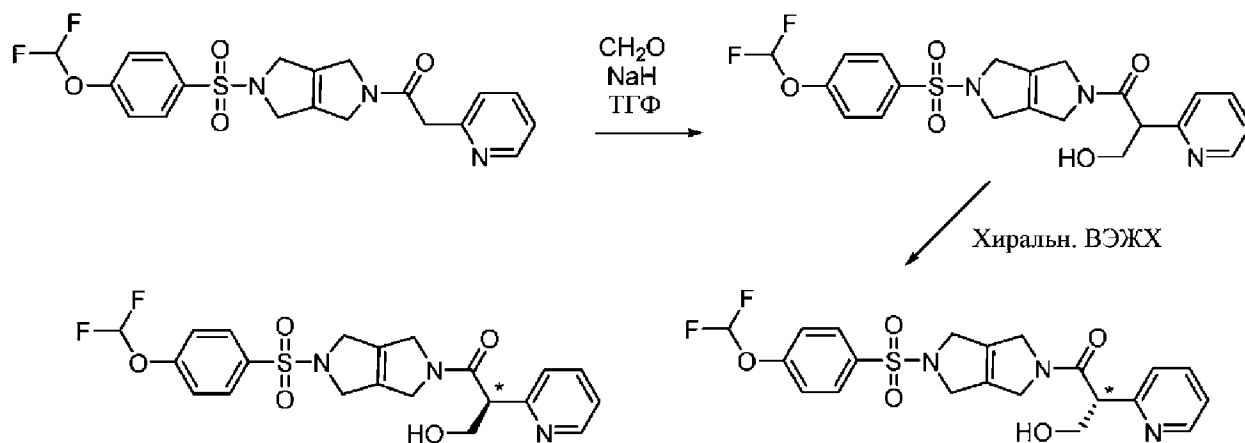
[0228] Примеры, приведенные ниже в таблице 4, получали в соответствии с процедурами, описанными выше для **примеров 33 и 34** (стадии 1 и 2), с использованием подходящих исходных соединений для синтеза.

Таблица 4

Пример	Структура, название	ЖХМС
35	 (S)-1-(5-((3,4-Дигидро-2H-бензо [b] [1,4] оксазин-6-ил) сульфонил) - 3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2 (1H) -ил) -3-гидрокси-2-фенилпропан-1-он	m/z : 456
36	 (5-((3,4-Дигидро-2H-бензо [b] [1,4] оксазин-6-ил) сульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2 (1H) -ил) (1-(метоксиметил) циклопропил) метанон	m/z : 420
37	 1-(5-((3,4-Дигидро-2H-бензо [b] [1,4] оксазин-6-ил) сульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2 (1H) -ил) -3-гидрокси-2,2-диметилпропан-1-он	m/z : 408

38	 1-(5-((3,4-Дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-гидрокси-3-метилбутан-1-он	m/z : 408
39	 (R)-1-(5-((3,4-Дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-(тетрагидрофуран-3-ил)метанон	m/z : 406

[0229] Примеры 41 и 42. (S или R)-1-(5-(4-(Диформетокси)фенилсульфонил)-4,5-дигидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H,3H,4H)-ил)-3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)пропан-1-он (пример 41) и (R или S)-1-(5-(4-(диформетокси)фенилсульфонил)-4,5-дигидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H,3H,4H)-ил)-3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)пропан-1-он (пример 42)



Пример 41

Пример 42

[0230] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли 1-(5-[4-(диформетокси)бензол]сульфонил)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил)-2-(пиридин-2-ил)этан-1-она гидрохлорид (80 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.) и

гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 4,4 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (10 мл). Реакционную смесь охлаждали до -10°C и по каплям добавляли формальдегид (5,5 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв., 0,2 мл в ТГФ). Смесь перемешивали в течение 4 часов при 25°C , впоследствии гасили путем добавления воды (20 мл). Раствор экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Объединенные органические слои выпаривали под пониженным давлением, а неочищенный материал очищали посредством препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: колонка, X-bridge RP18, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза: вода (содержит 0,03% аммиака) и CH_3CN с градиентом от 45% до 60% CH_3CN в течение 5 мин; скорость потока: 20 мл/мин; длина волны УФ-детектора: 254 нм. Это приводило к получению

1-(5-(4-(дифторметокси)фенилсульфонил)-4,5-дигидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н,3Н,4Н)-ил)-3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)пропан-1-она (76 мг, 89%) в виде белого твердого вещества. Энантиомеры разделяли посредством хиральной препаративной ВЭЖХ (SHIMADZU LC-20AD) в следующих условиях: колонка, DAICEL chiral PAK OD-H, 20×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: фаза А: этанол, фаза В: метанол (содержащий 0,1% DEA) с изократическим элюированием 60% этанола; скорость потока: 15 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм. Абсолютную стереохимическую конфигурацию не определяли (*). В результате было получено следующее.

[0231] Пример 41. (S или R) -1-(5-(4-(Дифторметокси)фенилсульфонил)-4,5-дигидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н,3Н,4Н)-ил)-3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)пропан-1-он

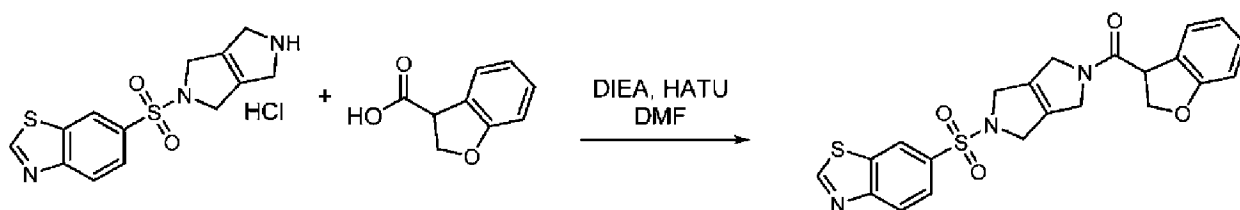
Выделен в виде желтого твердого вещества (11,3 мг, 15%). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ м. д. 8,45-8,47 (м, 1Н), 7,90-7,87 (м, 2Н), 7,70-7,75 (м, 1Н), 7,37 (т, $J=73,2$ Гц, 1Н), 7,23-7,37 (м, 4Н), 4,70-4,85 (м, 1Н), 4,37-4,42 (м, 1Н), 4,03-4,06 (м, 9Н), 3,70-3,72 (м, 1Н). ЖХМС: $m/z=466$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0232] Пример 42. (R или S) -1-(5-(4-(Дифторметокси)фенилсульфонил)-4,5-дигидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н,3Н,4Н)-ил)-3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)пропан-1-он

Выделен в виде желтого твердого вещества (14,2 мг, 19%). ^1H

ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ м. д. 8,45-8,47 (м, 1H), 7,90-7,87 (м, 2H), 7,70-7,75 (м, 1H), 7,31 (т, $J=73,2$ Гц, 1H), 7,23-7,31 (м, 4H), 4,70-4,85 (м, 1H), 4,38-4,42 (м, 1H), 4,03-4,06 (м, 9H), 3,69-3,72 (м, 1H). ЖХМС: $m/z=466$ $[M+H]^+$.

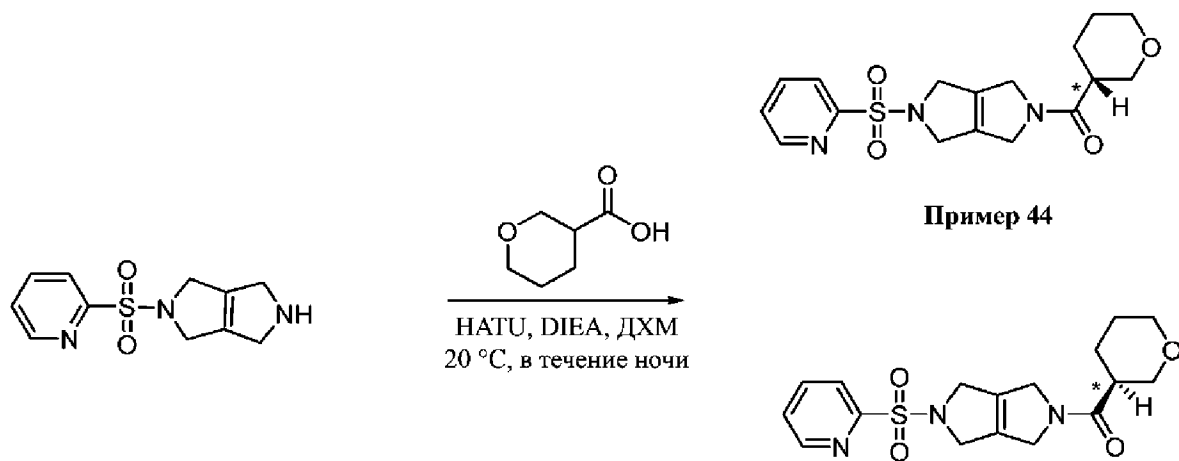
[0233] **Пример 43. (5-(Бензо[d]тиазол-6-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2,3-дигидробензофуран-3-ил)метанон**



Пример 43

[0234] Во флакон объемом 8 мл, в котором после продувки поддерживали атмосферу инертного газа азота, добавляли 6-((3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)сульфонил)бензо[d]тиазола гидрохлорид (50 мг, 0,15 ммоль, 1,00 экв.), 2,3-дигидро-1-бензофуран-3-карбоновую кислоту (29 мг, 0,18 ммоль, 1,20 экв.), DIEA (68 мг, 0,53 ммоль, 3,50 экв.), HATU (65 мг, 0,17 ммоль, 1,20 экв.) и DMF (1,00 мл). Смесь перемешивали в течение 16 ч при комн. темп. По каплям добавляли воду (2 мл). Твердые вещества собирали фильтрованием. Фильтровальный осадок промывали H_2O (0,5 мл) и MeOH (1,0 мл) и фильтрат собирали и сушили в вакууме с образованием (5-(бензо[d]тиазол-6-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2,3-дигидробензофуран-3-ил)метанона (30 мг, 45%) в виде почти белого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ м. д. 9,66 (с, 1H), 8,84 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,32 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,99 (дд, $J1=8,7$ Гц, $J2=1,8$ Гц, 1H), 7,14-7,09 (м, 2H), 6,80-6,75 (м, 2H), 4,67-4,38 (м, 5H), 4,18 (с, 4H), 4,01 (м, 2H). ЖХМС: $m/z=454$ $[M+H]^+$.

[0235] **Примеры 44 и 45. (R или S)-(5-(Пиридин-2-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метанон (пример 44) и (S или R)-(5-(пиридин-2-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метанон (пример 45)**



[0236] В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли 2-(пиридин-2-илсульфонил)-1,2,3,4,5,6-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол (100 мг, 0,40 ммоль, 1,00 экв.), оксан-3-карбоновую кислоту (52 мг, 0,40 ммоль, 1,00 экв.), HATU (302 мг, 0,79 ммоль, 1,97 экв.), ДХМ (10 мл) и DIEA (154 мг, 1,19 ммоль, 2,99 экв.). Раствор перемешивали в течение ночи при 20 °С. Смесь разбавляли 20 мл ДХМ, промывали водой (2×20 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом и петролейным эфиром (10:1). Энантиомеры разделяли посредством препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, Daicel CHIRALPAK® IA 21,2 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, А=гексан, фаза В=EtOH (удерживание 50,0% EtOH в течение 42 мин); скорость потока, 20 мл/мин; детектор, УФ 254 и 220 нм. Абсолютную стереохимическую конфигурацию не определяли (*). В результате было получено следующее.

[0237] **Пример 44. (R или S) - (5-(Пиридин-2-илсульфонил) - 3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H) -ил) (тетрагидро-2H-пиран-3-ил) метанон (стереохимическая конфигурация предполагается) .**

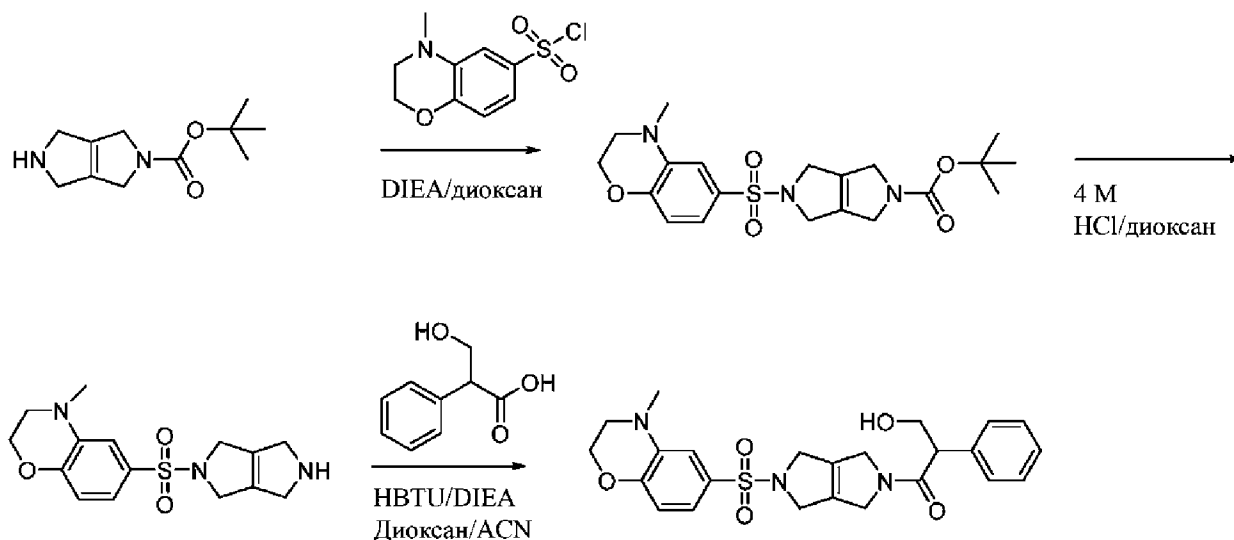
[0238] Выделяли в виде белого твердого вещества (12,1 мг, 8%). Преп. хиральная ВЭЖХ Rt=24,472 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,73-8,69 (м, 1H), 8,03-7,88 (м, 2H), 7,56-7,42 (м, 1H), 4,43-

4,26 (м, 6H), 4,16 (д, $J=3,6$ Гц, 2H), 3,98-3,87 (м, 2H), 3,54 (т, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,50-3,34 (м, 1H), 2,68-2,49 (м, 1H), 1,96-1,76 (м, 2H), 1,69-1,48 (м, 2H). ЖХМС: $m/z=364,0$ $[M+H]^+$.

[0239] **Пример 45.** (*S* или *R*) - (5-(Пиридин-2-илсульфонил) - 3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил) (тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метанон (стереохимическая конфигурация предполагается).

[0240] Выделяли в виде белого твердого вещества (7,3 мг, 5%). Преп. хиральная ВЭЖХ $R_t=33,498$ мин. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,75-8,67 (м, 1H), 8,04-7,88 (м, 2H), 7,58-7,39 (м, 1H), 4,43-4,26 (м, 6H), 4,18-4,16 (м, 2H), 4,00-3,89 (м, 2H), 3,54 (т, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,48-3,29 (м, 1H), 2,69-2,48 (м, 1H), 1,95-1,76 (м, 2H), 1,72-1,58 (м, 2H). ЖХМС: $m/z=364,2$ $[M+H]^+$.

[0241] **Пример 46.** 3-Гидрокси-1-(5-(4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-2-фенилпропан-1-он



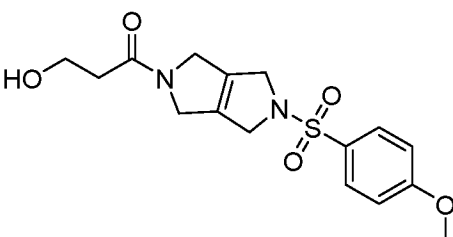
Пример 46

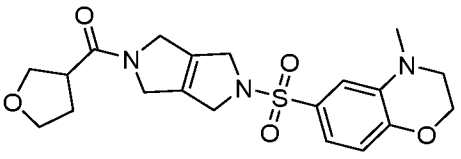
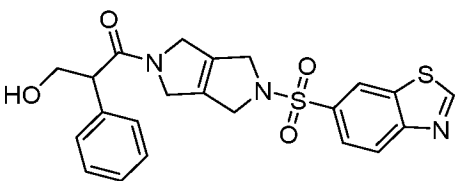
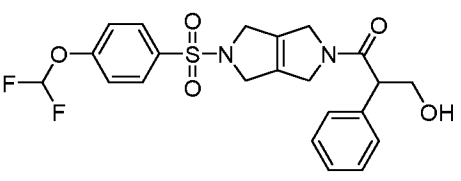
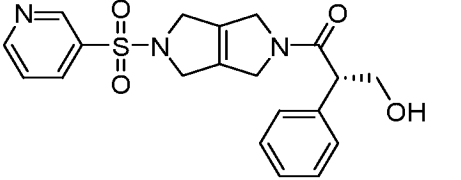
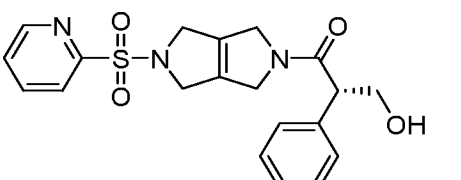
[0242] Во флакон объемом 1,5 мл добавляли 0,2 М раствор трет-бутил-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорида (100 мкл, 20 мкмоль) в диоксане и неразбавленный DIEA (10 мкл, 57 мкмоль) с получением коричневой суспензии. Добавляли 0,2 М раствор 4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-6-сульфонилхлорида (105 мкл, 20 мкмоль) в диоксане. Реакционную смесь выдерживали при температуре 50°C при встряхивании в течение 2 часов. Впоследствии добавляли 4 М HCl в

диоксане (50,0 мкл, 0,200 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при температуре 50°C при встряхивании в течение дополнительных 2 часов. Летучие вещества удаляли под пониженным давлением. Во флакон добавляли ACN (200 мкл). Флакон встряхивали в течение 15 минут для ресуспендирования остатка. Во флакон добавляли неразбавленный DIEA (25 мкл, 0,143 ммоль) и 0,2 М раствор 3-гидрокси-2-фенилпропановой кислоты (110 мкл, 22 мкмоль) в диоксане с последующим добавлением 0,2 М раствора HBTU (110 мкл, 22 мкмоль) в ACN. Реакционную смесь выдерживали при температуре 50°C при встряхивании в течение дополнительных 2 часов. Летучие вещества удаляли под пониженным давлением. Остаток смешивали с 1 н. NaOH (0,5 мл) и экстрагировали смесью EtOAc/ACN в соотношении 3:1 (2×0,5 мл). Летучие вещества удаляли под пониженным давлением. Соединение очищали посредством масс-триггерной ВЭЖХ с получением 3-гидрокси-1-(5-((4-метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)-2-фенилпропан-1-она. ЖХМС: $m/z=470,2$ $[M+H]^+$.

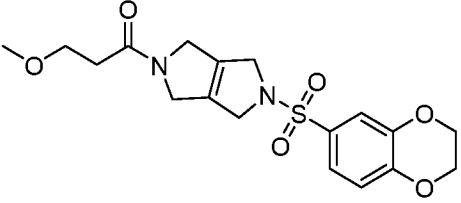
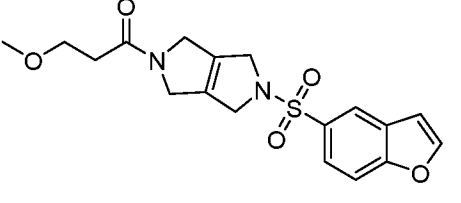
[0243] Примеры, приведенные ниже в таблице 5, получали в соответствии с процедурой, описанной выше для **примера 46**, с использованием подходящих исходных соединений для синтеза.

Таблица 5

Пример	Название	Структура	ЖХМС
40	3-Гидрокси-1-(5-((4-метоксифенил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)пропан-1-он		

47	4-Метил-6-{ [5- (оксолан-3-карбонил) - 1 <i>H</i> , 2 <i>H</i> , 3 <i>H</i> , 4 <i>H</i> , 5 <i>H</i> , 6 <i>H</i> - пирроло [3, 4- <i>c</i>] пиррол-2- ил] сульфонил} -3, 4- дигидро-2 <i>H</i> -1, 4- бензоксазин		m/z : 420, 2
48	1-[5- (1, 3-Бензотиазол-6-сульфонил) - 1 <i>H</i> , 2 <i>H</i> , 3 <i>H</i> , 4 <i>H</i> , 5 <i>H</i> , 6 <i>H</i> - пирроло [3, 4- <i>c</i>] пиррол-2- ил] -3-гидрокси-2- фенилпропан-1-он		m/z : 456, 1
49	1-{5-[4- (Дифторметокси) бензолсу льфонил] - 1 <i>H</i> , 2 <i>H</i> , 3 <i>H</i> , 4 <i>H</i> , 5 <i>H</i> , 6 <i>H</i> - пирроло [3, 4- <i>c</i>] пиррол-2- ил} -3-гидрокси-2- фенилпропан-1-он		m/z : 465, 1
50	(2 <i>S</i>) -3-Гидрокси-2- фенил-1-[5- (пиридин-3- сульфонил) - 1 <i>H</i> , 2 <i>H</i> , 3 <i>H</i> , 4 <i>H</i> , 5 <i>H</i> , 6 <i>H</i> - пирроло [3, 4- <i>c</i>] пиррол-2- ил] пропан-1-он		m/z : 400, 3
51	(2 <i>S</i>) -3-Гидрокси-2- фенил-1-[5- (пиридин-2- сульфонил) - 1 <i>H</i> , 2 <i>H</i> , 3 <i>H</i> , 4 <i>H</i> , 5 <i>H</i> , 6 <i>H</i> - пирроло [3, 4- <i>c</i>] пиррол-2- ил] пропан-1-он		m/z : 400, 3

52	(2 <i>S</i>)-3-Гидрокси-2-фенил-1-(5-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]сульфонил}-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -пирроло[3,4- <i>c</i>]пиррол-2-ил)пропан-1-он		m/z : 468,2
53	3-Метокси-1-{5-[4-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -1,4-бензоксазин-6-ил]сульфонил}-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -пирроло[3,4- <i>c</i>]пиррол-2-ил}пропан-1-он		m/z : 408,2
54	1-{5-[4-(Дифторметокси)бензолсульфонил]-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -пирроло[3,4- <i>c</i>]пиррол-2-ил}-3-гидроксипропан-1-он		m/z : 391,1
55	(5-(Бензофуран-5-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4- <i>c</i>]пиррол-2(1 <i>H</i>)-ил)(тетрагидрофуран-3-ил)метанон		
56 ^a	(5-(Бензо[d]тиазол-6-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4- <i>c</i>]пиррол-2(1 <i>H</i>)-ил)(морфолин-3-ил)метанон		

57	1-(5-((2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-метоксипропан-1-он		
58	1-(5-(Бензофуран-5-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-метоксипропан-1-он		

^aВ ходе синтеза этой молекулы морфолиновая функциональная группа была защищена группой Вос на азоте. Конечная стадия синтеза представляла собой снятие защитной группы Вос (см. стадию 2 в примере 46).

Пример 47. PKR(с/без FBP), PKR(G332S/с FBP), PKR(R510Q/без FBP)

Протокол люминесцентного анализа

[0244] В некоторых вариантах осуществления «PKR-активирующее соединение» означает соединение, имеющее одну или более характеристик при исследовании в соответствии с протоколом люминесцентного анализа из примера 47, выполненного с PKR дикого типа (wt) и/или любой одной или более форм PKR с мутацией G332S или форм PKR с мутацией R510Q: (1) значение AC_{50} менее 40 мкМ (например, соединения со значениями AC_{50} «+», «++» или «+++» в таблице 6); (2) максимальное значение кратности увеличения в % (MAX%Fold) более 75%; и/или (3) значение кратности увеличения в % при концентрации соединения 1,54 мкМ (%Fold при 1,54 мкМ) по меньшей мере 75%. В некоторых вариантах осуществления PKR-активирующее соединение может иметь: (1) значение AC_{50} менее 0,1 мкМ (например, соединения со значением AC_{50} «+++» в таблице 6), 0,1-1,0 мкМ (например, соединения со значениями AC_{50} «++» в таблице 6) или 1,01-40 мкМ (например, соединения со значениями AC_{50} «+» в таблице 6); (2) значение MAX%Fold, равное 75-250%,

250-500% или 75-500%; и/или (3) значение %Fold при 1,54 мкМ, равное 75-250%, 250-500% или 75-500%. В некоторых вариантах осуществления PKR-активирующее соединение имеет (1) значение AC_{50} менее 1,0 мкМ; (2) MAX%Fold 75-500%; и/или (3) %Fold при 1,54 мкМ 75-500%, полученное при выполнении протокола люминесцентного анализа с использованием одного или более из PKR дикого типа (wt), формы PKR с мутацией G332S или формы PKR с мутацией R510Q. В некоторых вариантах осуществления PKR-активирующее соединение имеет (1) значение AC_{50} менее 1,0 мкМ; (2) MAX%Fold 75-500%; и/или (3) %Fold при 1,54 мкМ 75-500%, полученное при выполнении протокола люминесцентного анализа с использованием PKR дикого типа (wt). В некоторых вариантах осуществления PKR-активирующее соединение имеет (1) значение AC_{50} менее 1,0 мкМ; (2) MAX%Fold 75-500%; и/или (3) %Fold при 1,54 мкМ 75-500%, полученное при выполнении протокола люминесцентного анализа с использованием одной или обеих из формы PKR с мутацией G332S или формы PKR с мутацией R510Q.

[0245] Фосфорилирование аденозин-5'-дифосфата (АДФ) различными мутантными PKR определяли посредством анализа Kinase Glo Plus (Promega) в присутствии или в отсутствии FBP [D-фруктоза-1,6-дифосфат; BOC Sciences, CAS: 81028-91-3] следующим образом. Если не указано иное, все реагенты приобретены у компании Sigma-Aldrich. Все реагенты получали в буферном растворе, содержащем 50 мМ Tris-HCl, 100 мМ KCl, 5 мМ $MgCl_2$ и 0,01% Triton X100, 0,03% бычьего сывороточного альбумина (BSA) и 1 мМ DTT. Фермент и PEP [фосфо(енол)пировиноградную кислоту] добавляли в концентрации 2х во все лунки готового к анализу планшета, содержащего последовательные разведения исследуемых соединений или несущую среду DMSO. Конечные концентрации ферментов PKR(wt), PKR(R510Q) и PKR(G332S) составляли 0,8 нМ, 0,8 нМ и 10 нМ соответственно. Конечная концентрация PEP составляла 100 мкМ. Смесь фермент/PEP инкубировали с соединениями в течение 30 минут при комн. темп. перед началом анализа с добавлением АДФ [аденозин-5'-дифосфат] в концентрации 2х и KinaseGloPlus. Конечная концентрация АДФ составила 100 мкМ.

Конечная концентрация KinaseGloPlus составила 12,5%. Для анализов, содержащих FBP, этот реагент добавляют в концентрации 30 мкМ в начале реакции. Реакциям позволяли протекать в течение 45 минут при комн. темп., после чего фиксировали люминесценцию посредством мультимодального ридера BMG PHERAstar FS. Все соединения исследовали в трех повторениях в концентрациях в диапазоне от 42,5 мкМ до 2,2 нМ в 0,83% DMSO.

[0246] Значения люминесценции преобразовывали в кратность увеличения в % путем нормализации к среднему значению контрольного DMSO и умножения на 100. Максимум, минимум, угловой коэффициент и AC_{50} определяли с помощью стандартного четырехпараметрического алгоритма ActivityBase XE Runner. Соединения оценивали с помощью трех параметров: AC_{50} , MAX%Fold и %Fold при 1,54 мкМ (ФИГ. 1). Значение AC_{50} для соединения представляет собой концентрацию (мкМ), соответствующую средней точке между максимальным и минимальным значениями четырехпараметрической подобранной логистической кривой (т. е. при которой кратное увеличение в % вдоль четырехпараметрической подобранной логистической кривой находится посередине между значениями MAX%Fold и MIN%Fold (среднее кратное увеличение в %)), MAX%Fold представляет собой наибольшее кратное увеличение в %, наблюдаемое при любой концентрации соединения, а %Fold при 1,54 мкМ представляет собой кратное увеличение в %, наблюдаемое при концентрации соединения 1,54 мкМ. Параметр %Fold при 1,54 мкМ выбирали для оценки влияния как AC_{50} , так и MAX%Fold, и для выполнения распределения на основании силы и эффекта. Концентрацию соединения 1,54 мкМ выбрали в связи с тем, что она позволяет оптимально дифференцировать набор соединений на основании диапазона наблюдаемых активностей.

[0247] Как указано ниже в таблицах 6 и 7, значения AC_{50} (столбцы A, D, G) определены следующим образом: $\leq 0,1$ мкМ (+++); $> 0,1$ мкМ и $\leq 1,0$ мкМ (++) ; $> 1,0$ мкМ и ≤ 40 мкМ (+) ; > 40 мкМ (0). Значения Max%FOLD (столбцы B, E, H) определены следующим образом: $\leq 75\%$ (+) ; $> 75\%$ и $\leq 250\%$ (++) ; $> 250\%$ и $\leq 500\%$ (+++). Значения %Fold при 1,54 мкМ (столбцы C, F, I) определены

следующим образом: $\leq 75\%$ (+); $> 75\%$ и $\leq 250\%$ (++) ; $> 250\%$ и $\leq 500\%$ (+++).

ТАБЛИЦА 6. Биологические данные

Пример	PKRG332S			PKRR510Q			WT		
	Условия ¹			Условия ¹			Условия ¹		
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	++	++	++	+++	+++	+++	+++	++	++
2	+	++	++	+	+++	++	+	++	++
3 ^a	+	++	++	++	+++	++	+++	++	++
4 ^a				+	++	++	+	++	++
5 ^b	+	++	++	+	+++	++	++	++	++
6 ^b	0			0			+	++	++
7	+++			++			++	++	++
8							+++	+++	+++
9							+++	++	++
10							+++	+++	++
11							++	+++	++
12							++	+++	+++
13							++	+++	++
14	++	++	++	+	+++	++	++	+++	+++
15	0	++	++	+	+++	++	++	++	++
16	++	++	++	+	+++	++	++	+++	++

17							++	++	++
18	0	++	++	+++	++	++			
19	0	++	++	++	+++	++	++	++	++
20	++	++	++	+	+++	++	++	+++	++
21							+	++	++
22							++	+++	+++
23							++	+++	+++
24							++	+++	++
25							++	+++	++
26	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
27	+++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
28	+++	++	++	+	+++	++	++	+++	++
29	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
30	++	++	++	++	+++	+++	++	+++	+++
31	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
32	0	++	++	+++	++	++	+++	++	++
33 ^c	0	++	++	+	+++	++	+	++	++
34 ^c	++	++	++	+++	+++	+++	+++	++	++
35	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	++	++

36	0	++	++	+	++	++	++	++	++
37	0	++	++	+++	+++	+++	++	++	++
38									
39	+++	++	++	++	+++	+++	++	+++	+++
40				+	+++	++			
41 ^d	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
42 ^d	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
43	++	++	++	+	+++	+++	++	+++	+++
44 ^e	+	++	++	0	++	++	+	++	++
45 ^e	++	++	++	+	+++	++	++	+++	++
46	0	++	++	0	++	++	+++	++	++
47	0	++	++	+	+++	++	++	++	++
48	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
49	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
50	++	++	++	++	+++	+++	++	+++	++
51	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
52	++	++	++	+	+++	++	++	++	++
53	0	++	++	+	++	++	++	++	++
54				+	+++	++	+	+++	++

55									
56	0	++	++	+	++	++			
57	+++	++	++	++	++	++			
58	+++	++	++	++	+++	++			

^aСоединения **3** и **4** являются энантиомерами, но абсолютная стереохимическая конфигурация не определена; ^b соединения **5** и **6** являются энантиомерами, но абсолютная стереохимическая конфигурация не определена; ^c соединения **33** и **34** являются энантиомерами, но абсолютная стереохимическая конфигурация не определена; ^d соединения **41** и **42** являются энантиомерами, но абсолютная стереохимическая конфигурация не определена; ^e соединения **44** и **45** являются энантиомерами, но абсолютная стереохимическая конфигурация не определена.

¹ А - AC50 LUM KGP FBP AC₅₀ мкМ среднее геометрическое;

В - AC50 LUM KGP FBP MAX%FOLD среднее;

С - AC50 LUM KGP FBP %Fold при 1,54 мкМ среднее

Д - AC50 LUM KGP woFBP AC₅₀ мкМ среднее геометрическое;

Е - AC50 LUM KGP woFBP MAX%FOLD среднее;

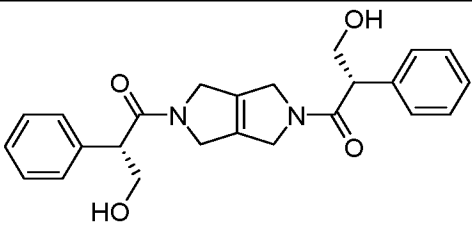
Ф - AC50 LUM KGP woFBP %Fold при 1,54 мкМ среднее

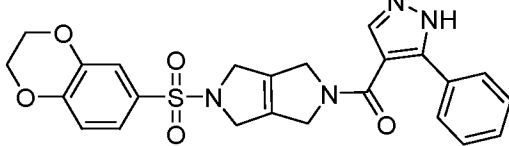
Г - AC50 LUM KGP woFBP AC₅₀ мкМ среднее геометрическое;

Н - AC50 LUM KGP woFBP MAX%FOLD среднее;

И - AC50 LUM KGP woFBP %Fold при 1,54 мкМ среднее.

ТАБЛИЦА 7. Биологические данные дополнительных соединений

Пример	Структура	PKRG332S	PKRR510Q
		Условия ¹	
		А	Д
59		0	0

60		0	0
----	---	---	---

¹A – AC50 LUM KGP FBP AC₅₀ мкМ среднее геометрическое;

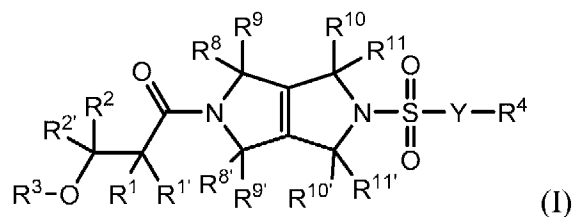
D – AC50 LUM KGP woFBP AC₅₀ мкМ среднее геометрическое.

Эквиваленты

[0248] Специалисты в данной области смогут определять или с помощью лишь стандартных экспериментов смогут устанавливать множество эквивалентов конкретных вариантов осуществления изобретения, описанного в настоящем документе. Подразумевается, что такие эквиваленты охвачены следующей формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

Y представляет собой связь, $-(CR^5R^{5'})_t-$, $-NR^5(CR^5R^{5'})_t-$ или $-O-$;

каждый R^1 , $R^{1'}$, R^2 и $R^{2'}$ независимо представляет собой $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_2-C_6)$ алкенил, $-(C_2-C_6)$ алкинил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(C_4-C_8)$ циклоалкенил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$ или $-C(O)OR^5$, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$ и $-C(O)OR^5$;

или R^1 и $R^{1'}$, или R^2 и $R^{2'}$, взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, могут объединяться с образованием $-(C_3-C_8)$ циклоалкильного кольца, гетероциклического кольца, (C_5-C_8) спироциклического кольца или 5-8-членного спирогетероциклического кольца;

или R^1 и R^2 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием $-(C_3-C_8)$ циклоалкила или 3-8-членного гетероциклического кольца;

R^3 независимо представляет собой $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_2-C_6)$ алкенил, $-(C_2-C_6)$ алкинил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(C_4-C_8)$ циклоалкенил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-C(O)R^5$ или $-C(O)OR^5$, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил,

гетероциклил, арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$;

или R^2 и R^3 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием 5-8-членного гетероциклического кольца;

или R^1 и R^3 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием 5-8-членного гетероциклического кольца, необязательно конденсированного с арильным или гетероарильным кольцом;

R^4 представляет собой $-\text{H}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкенил, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкинил, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкил, $-(\text{C}_4-\text{C}_8)$ циклоалкенил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ или $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$;

каждый R^5 и $\text{R}^{5'}$ независимо представляет собой в каждом случае $-\text{H}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкенил, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкинил, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкил, $-(\text{C}_4-\text{C}_8)$ циклоалкенил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{6'}$, $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})\text{R}^{6'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ или $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{R}^6$, $-\text{OR}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{6'}$, $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})\text{R}^{6'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$;

или два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арильное кольцо, необязательно содержащее

один или более R^6 в качестве заместителя; или два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя; или два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_8) циклоалкильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя; или два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя;

или два $R^{5'}$ на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя; или два $R^{5'}$ на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя; или два $R^{5'}$ на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_8) циклоалкильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя; или два $R^{5'}$ на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя;

каждый R^6 и $R^{6'}$ независимо представляет собой в каждом случае $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_2-C_6)$ алкенил, $-(C_2-C_6)$ алкинил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(C_4-C_8)$ циклоалкенил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, $-CN$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NO_2$, $-NR^7R^{7'}$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^7R^{7'}$, $-S(O)R^7$, $-S(O)NR^7R^{7'}$, $-NR^7S(O)_2R^{7'}$, $-NR^7S(O)R^{7'}$, $-C(O)R^7$ или $-C(O)OR^7$, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, $-CN$, $-R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NO_2$, $-NR^7R^{7'}$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^7R^{7'}$, $-S(O)R^7$, $-S(O)NR^7R^{7'}$, $-NR^7S(O)_2R^{7'}$, $-NR^7S(O)R^{7'}$, $-C(O)R^7$ и $-C(O)OR^7$;

каждый R^7 и $R^{7'}$ независимо представляет собой в каждом случае

-H, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_2-C_6)$ алкенил, $-(C_2-C_6)$ алкинил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(C_4-C_8)$ циклоалкенил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, -S(O)₂H, -S(O)₂NH₂, -S(O)H, -S(O)NH₂, -NHS(O)₂H, -NHS(O)H, -C(O)H или -C(O)OH, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, -S(O)₂H, -S(O)₂NH₂, -S(O)H, -S(O)NH₂, -NHS(O)₂H, -NHS(O)H, -C(O)H и -C(O)OH;

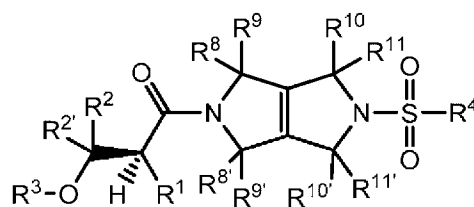
каждый R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹ и R^{11'} независимо представляет собой в каждом случае -H, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_2-C_6)$ алкенил, $-(C_2-C_6)$ алкинил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил или $-(C_4-C_8)$ циклоалкенил, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и циклоалкенил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, галогена, -CN, -R⁷, -OR⁷, -SR⁷, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁷R^{7'}, -S(O)R⁷, -S(O)NR⁷R^{7'}, -NR⁷S(O)₂R^{7'}, -NR⁷S(O)R^{7'}, -C(O)R⁷ и -C(O)OR⁷;

и

t составляет 0, 1, 2 или 3.

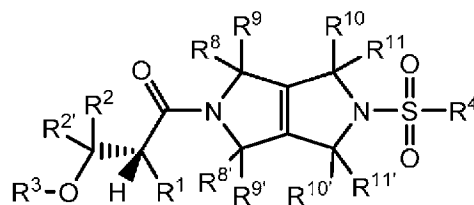
2. Соединение по п. 1, причем соединение формулы (I) представляет собой PKR-активирующее соединение, имеющее (1) значение AC₅₀ менее 1,0 мкМ; (2) значение максимальной кратности в % (MAX%Fold) 75-500%; и/или (3) значение кратности в % при концентрации соединения 1,54 мкМ (%Fold при 1,54 мкМ) 75-500%, полученное при выполнении протокола люминесцентного анализа из примера 47, выполненного с использованием одного или более из PKR дикого типа (wt), формы PKR с мутацией G332S и формы PKR с мутацией R510Q.

3. Соединение по любому из п. 1 или 2, имеющее формулу (Ia-1):



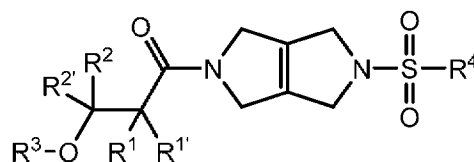
(Ia-1).

4. Соединение по любому из п. 1 или 2, имеющее формулу (Ia-2):



(Ia-2).

5. Соединение по любому из п. 1 или 2, имеющее формулу (Ic):



(Ic).

6. Соединение по любому из пп. 1, 2 или 5, в котором каждый R¹ и R¹' независимо представляет собой водород, необязательно замещенный -(C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, или в котором R¹ и R¹', взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный -(C₃-C₄) циклоалкил.

7. Соединение по любому из п. 3 или 4, в котором R¹ представляет собой необязательно замещенный -(C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил.

8. Соединение по любому из пп. 1-5, в котором R³ и R¹', взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-6-членное гетероциклическое кольцо.

9. Соединение по любому из пп. 1-7, в котором R³ представляет собой водород или необязательно замещенный -(C₁-C₆) алкил.

10. Соединение по любому из пп. 1-9, в котором каждый R^2 и $R^{2'}$ независимо представляет собой водород или необязательно замещенный $-(C_1-C_6)$ алкил.

11. Соединение по любому из пп. 1-10, в котором R^4 представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил.

12. Соединение по любому из пп. 1-11, в котором каждый R^5 независимо представляет собой $-H$ или необязательно замещенный $-(C_1-C_6)$ алкил, или два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное гетероциклоалкильное кольцо.

13. Соединение по любому из пп. 1-12, в котором каждый R^6 независимо представляет собой $-(C_1-C_6)$ алкил.

14. Соединение по любому из пп. 1-5, в котором:

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного $-(C_1-C_6)$ алкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

$R^{1'}$, если присутствует, выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного $-(C_1-C_6)$ алкила;

или R^1 и $R^{1'}$, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный $-(C_3-C_4)$ циклоалкил;

каждый R^2 и $R^{2'}$ независимо представляет собой водород или метил;

R^3 представляет собой водород или метил;

или R^3 и R^1 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-6-членное гетероциклическое кольцо;

R^4 представляет собой необязательно замещенный 6-10-членный арил или необязательно замещенный 6-10-членный гетероарил, причем арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из $-R^5$ и $-OR^5$;

каждый R^5 независимо представляет собой $-H$ или необязательно замещенный $-(C_1-C_6)$ алкил;

или два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они

присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя;

каждый R^6 независимо представляет собой $-(C_1-C_6)$ алкил;

каждый R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$, R^{10} , $R^{10'}$, R^{11} и $R^{11'}$, если присутствует, представляет собой водород; и

Y , если присутствует, представляет собой связь.

15. Соединение по п. 14, в котором:

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, необязательно содержащего $-OR^5$ в качестве заместителя, этила, необязательно замещенного 6-членного арила и необязательно замещенного 5-6-членного гетероарила;

$R^{1'}$, если присутствует, выбран из группы, состоящей из водорода и метила;

или R^1 и $R^{1'}$, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный циклопропил;

каждый R^2 и $R^{2'}$ независимо представляет собой водород или метил;

R^3 представляет собой водород или метил;

или R^3 и R^1 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-6-членное гетероциклическое кольцо;

R^4 представляет собой необязательно замещенный 6-10-членный арил или необязательно замещенный 6-10-членный гетероарил, причем арил или гетероарил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из $-R^5$ и $-OR^5$;

каждый R^5 независимо представляет собой $-H$ или необязательно замещенный $-(C_1-C_6)$;

или два R^5 на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее один или более R^6 в качестве заместителя;

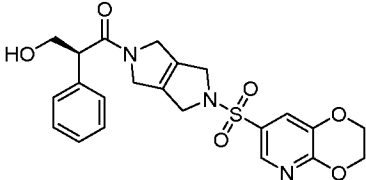
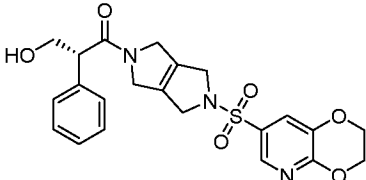
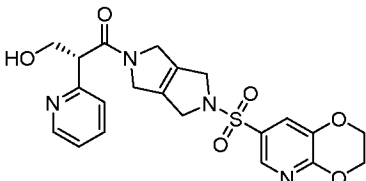
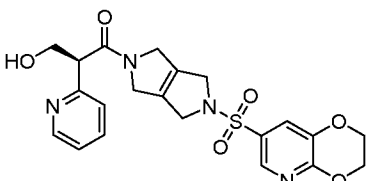
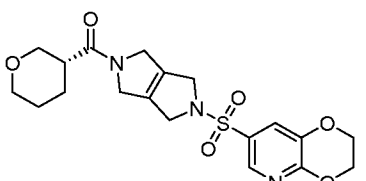
каждый из каждого R^6 независимо представляет собой $-(C_1-C_6)$ алкил;

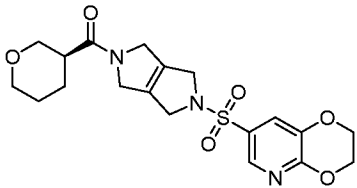
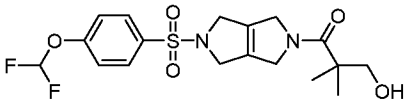
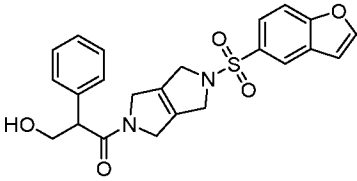
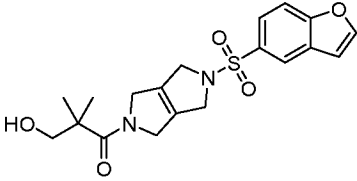
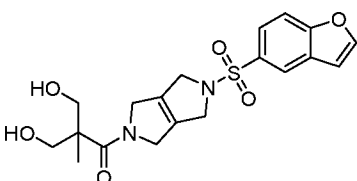
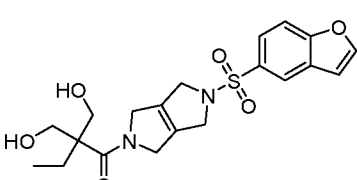
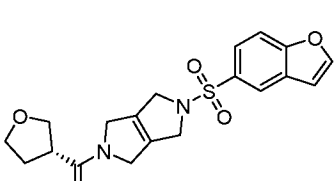
каждый из R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$, R^{10} , $R^{10'}$, R^{11} и $R^{11'}$, если

присутствует, представляет собой водород; и

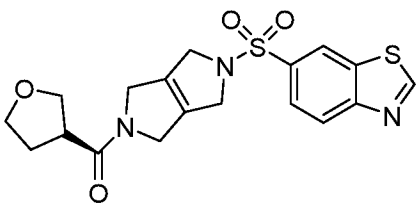
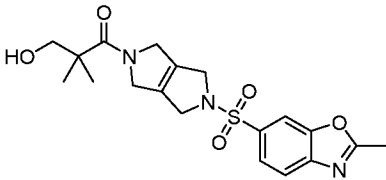
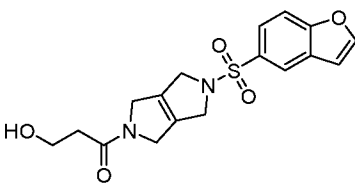
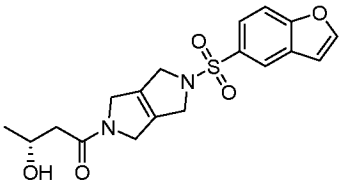
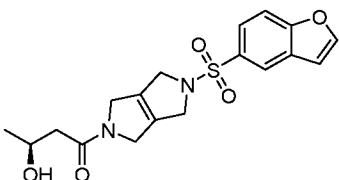
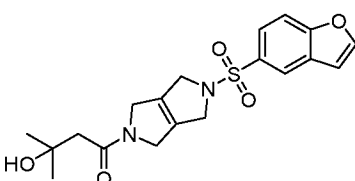
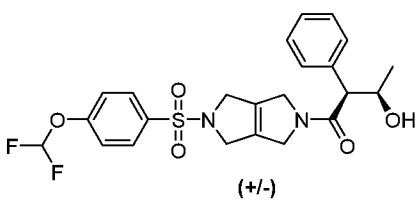
Y, если присутствует, представляет собой связь.

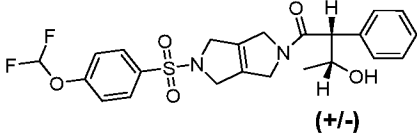
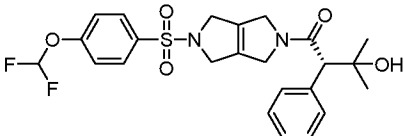
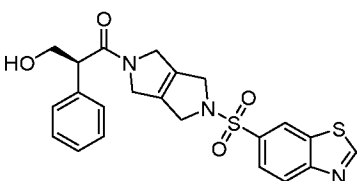
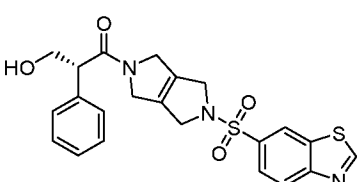
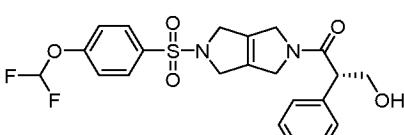
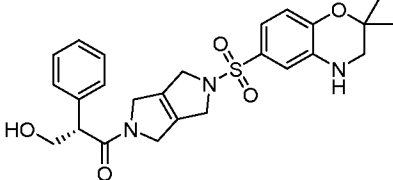
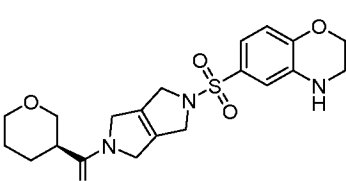
16. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

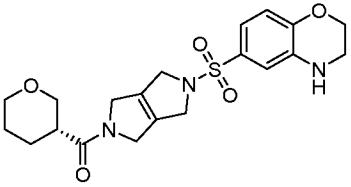
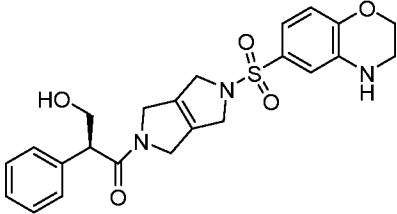
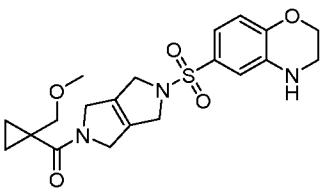
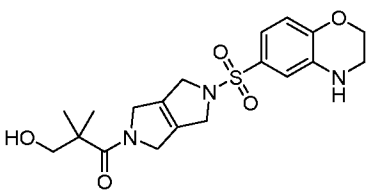
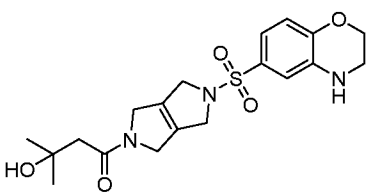
Пример	Структура	Название
1		(S)-1-(5-(2,3-Дигидро-[1,4]диоксино[2,3- <i>b</i>]пиридин-7-ил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4- <i>c</i>]пиррол-2(1H)-ил)-3-гидрокси-2-фенилпропан-1-он
2		(R)-1-(5-(2,3-Дигидро-[1,4]диоксино[2,3- <i>b</i>]пиридин-7-ил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4- <i>c</i>]пиррол-2(1H)-ил)-3-гидрокси-2-фенилпропан-1-он
3		(R)-1-(5-(2,3-Дигидро-[1,4]диоксино[2,3- <i>b</i>]пиридин-7-ил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4- <i>c</i>]пиррол-2(1H)-ил)-3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)пропан-1-он
4		(S)-1-(5-(2,3-Дигидро-[1,4]диоксино[2,3- <i>b</i>]пиридин-7-ил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4- <i>c</i>]пиррол-2(1H)-ил)-3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)пропан-1-он
5		(R)-1-(5-(2,3-Дигидро-[1,4]диоксино[2,3- <i>b</i>]пиридин-7-ил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4- <i>c</i>]пиррол-2(1H)-ил)-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метанон

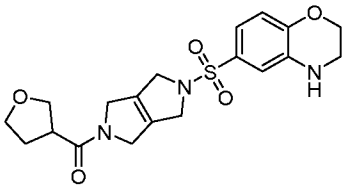
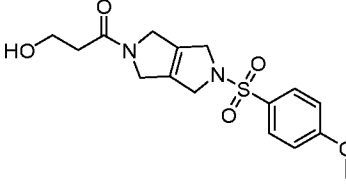
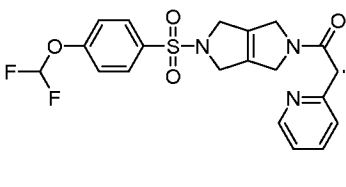
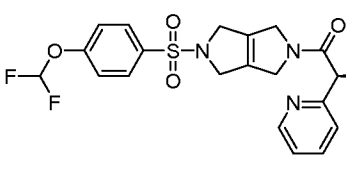
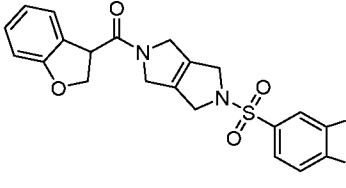
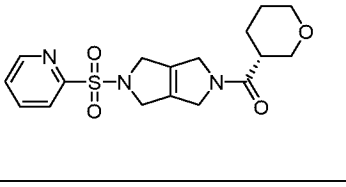
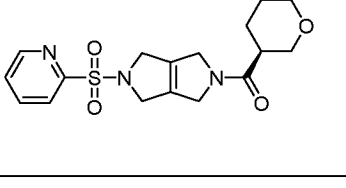
6		(S) - (5 - (2,3-Дигидро-[1,4]диоксино[2,3- <i>b</i>]пиридин-7-ил) сульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4- <i>c</i>]пиррол-2(1H) -ил) (тетрагидро-2H-пиран-3-ил) метанон
7		1 - (5 - (4 - (Диформетокси) фенил) сульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4- <i>c</i>]пиррол-2(1H) -ил) -3-гидрокси-2,2-диметилпропан-1-он
8		1 - (5 - (Бензофуран-5-илсульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4- <i>c</i>]пиррол-2(1H) -ил) -3-гидрокси-2-фенилпропан-1-он
9		1 - (5 - (Бензофуран-5-илсульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4- <i>c</i>]пиррол-2(1H) -ил) -3-гидрокси-2,2-диметилпропан-1-он
10		1 - (5 - (Бензофуран-5-илсульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4- <i>c</i>]пиррол-2(1H) -ил) -3-гидрокси-2-(гидроксиметил) -2-метилпропан-1-он
11		1 - (5 - (Бензофуран-5-илсульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4- <i>c</i>]пиррол-2(1H) -ил) -2,2-бис (гидроксиметил) бутан-1-он
12		(R) - (5 - (Бензофуран-5-илсульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4- <i>c</i>]пиррол-2(1H) -ил) (тетрагидрофуран-3-ил) метанон

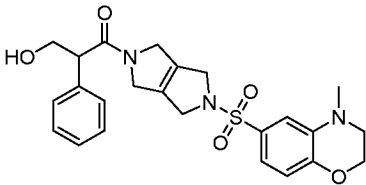
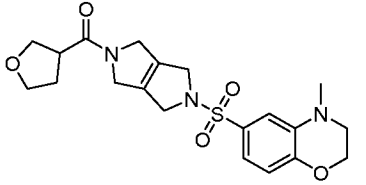
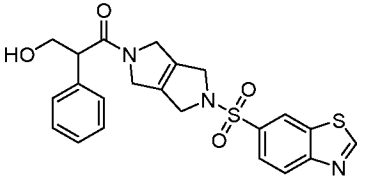
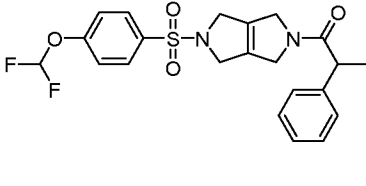
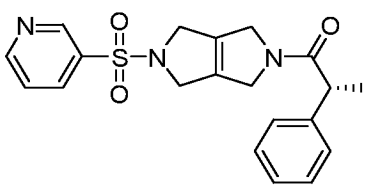
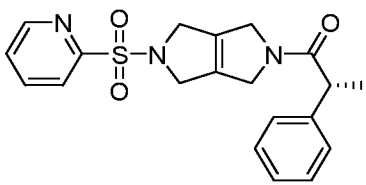
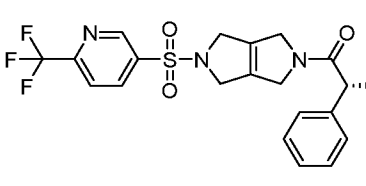
13		(S) - (5- (Бензофуран-5-илсульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2 (1H) -ил) (тетрагидрофуран-3-ил) метанон
14		(R) - (5- ((4- (Дифторметокси) фенил) сульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2 (1H) -ил) (тетрагидрофуран-3-ил) метанон
15		(5- (Бензо [d] тиазол-6-илсульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2 (1H) -ил) (тетрагидро-2H-пиран-3-ил) метанон
16		(S) - (5- ((4- (Дифторметокси) фенил) сульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2 (1H) -ил) (тетрагидрофуран-3-ил) метанон
17		(5- (Бензофуран-5-илсульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2 (1H) -ил) (1- (метоксиметил) циклопропил) метанон
18		1- (5- ((2,3- Дигидробензо [b] [1,4] диоксин-6-ил) сульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2 (1H) -ил) -3-гидрокси-2-фенилпропан-1-он
19		1- (5- (Бензо [d] тиазол-6-илсульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2 (1H) -ил) -3-гидрокси-2,2-диметилпропан-1-он

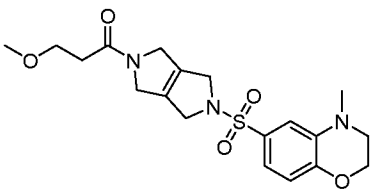
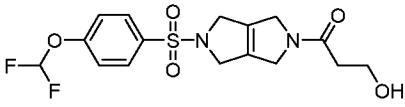
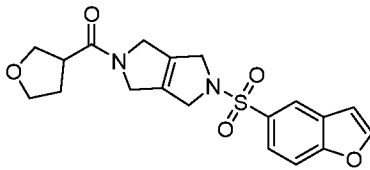
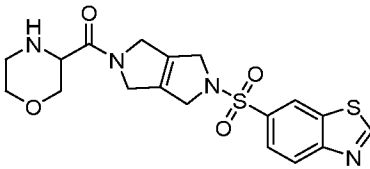
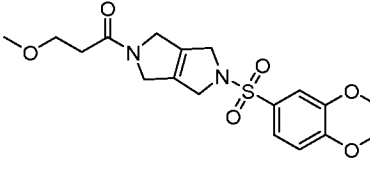
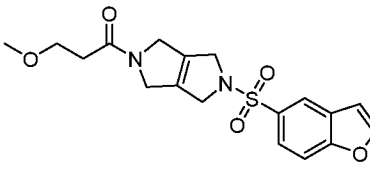
20		(R)-5-(Бензо[d]тиазол-6-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил) (тетрагидрофуран-3-ил) метанон
21		3-Гидрокси-2,2-диметил-1-(5-((2-метилбензо[d]оксазол-6-ил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил) пропан-1-он
22		1-(5-(Бензофуран-5-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-гидроксипропан-1-он
23		(R)-1-(5-(Бензофуран-5-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-гидроксибутан-1-он
24		(S)-1-(5-(Бензофуран-5-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-гидроксибутан-1-он
25		1-(5-(Бензофуран-5-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-гидрокси-3-метилбутан-1-он
26		(2S,3R и 2R,3S)-1-(5-((4-(Дифторметокси)фенил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-гидрокси-2-фенилбутан-1-он

27		(2R, 3R и 2S, 3S) -1- (5- ((4- (Дифторметокси) фенил) сульфонил) - 3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-с] пиррол-2 (1Н) -ил) -3-гидрокси-2-фенилбутан-1-он
28		(S) -1- (5- ((4- (Дифторметокси) фенил) сульфонил) - 3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-с] пиррол-2 (1Н) -ил) -3-гидрокси-3-метил-2-фенилбутан-1-он
29		(S) -1- (5- (Бензо [d] тиазол-6-илсульфонил) -3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-с] пиррол-2 (1Н) -ил) -3-гидрокси-2-фенилпропан-1-он
30		(R) -1- (5- (Бензо [d] тиазол-6-илсульфонил) -3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-с] пиррол-2 (1Н) -ил) -3-гидрокси-2-фенилпропан-1-он
31		(S) -1- (5- ((4- (Дифторметокси) фенил) сульфонил) - 3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-с] пиррол-2 (1Н) -ил) -3-гидрокси-2-фенилпропан-1-он
32		(S) -1- (5- ((2, 2-Диметил-3, 4-дигидро-2Н-бензо [b] [1, 4] оксазин-6-ил) сульфонил) -3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-с] пиррол-2 (1Н) -ил) -3-гидрокси-2-фенилпропан-1-он
33		(S) - (5- ((3, 4-Дигидро-2Н-бензо [b] [1, 4] оксазин-6-ил) сульфонил) -3, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-с] пиррол-

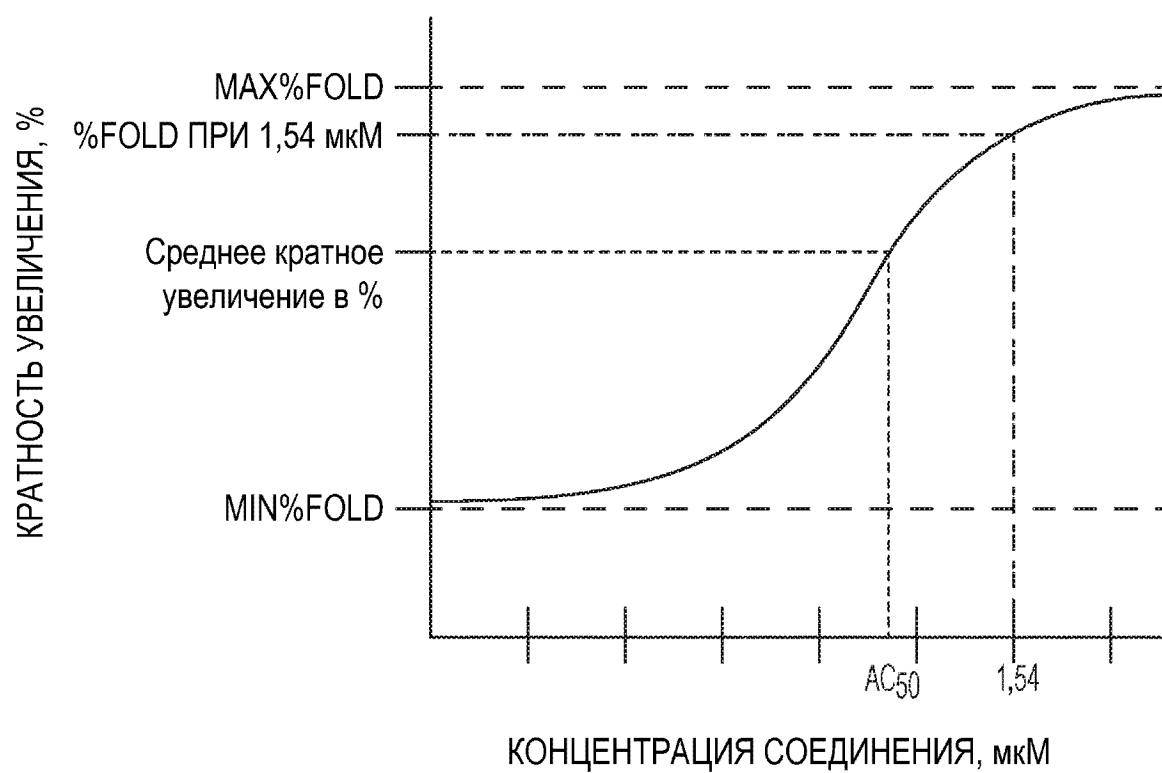
		2 (1H) -ил) (тетрагидро-2H-пиран-3-ил) метанон
34		(R) - (5- ((3,4-Дигидро-2H-бензо [b] [1,4] оксазин-6-ил) сульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2 (1H) -ил) (тетрагидро-2H-пиран-3-ил) метанон
35		(S) -1- (5- ((3,4-Дигидро-2H-бензо [b] [1,4] оксазин-6-ил) сульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2 (1H) -ил) -3-гидрокси-2-фенилпропан-1-он
36		(5- ((3,4-Дигидро-2H-бензо [b] [1,4] оксазин-6-ил) сульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2 (1H) -ил) (1-(метоксиметил) циклопропил) метанон
37		1- (5- ((3,4-Дигидро-2H-бензо [b] [1,4] оксазин-6-ил) сульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2 (1H) -ил) -3-гидрокси-2,2-диметилпропан-1-он
38		1- (5- ((3,4-Дигидро-2H-бензо [b] [1,4] оксазин-6-ил) сульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2 (1H) -ил) -3-гидрокси-3-метилбутан-1-он

39		(5-((3,4-Дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)(тетрагидрофуран-3-ил)метанон
40		3-Гидроксн-1-(5-(4-метокснфеннл)сульфоннл)-3,4,5,6-тетрагндропнрроло[3,4-с]пнррол-2(1Н)-нл)пропан-1-он
41		(S)-1-(5-(4-(Днфторметоксн)феннл)сульфоннл)-3,4,5,6-тетрагндропнрроло[3,4-с]пнррол-2(1Н)-нл)-3-гндроксн-2-(пнрндын-2-нл)пропан-1-он
42		(R)-1-(5-(4-(Днфторметоксн)феннл)сульфоннл)-3,4,5,6-тетрагндропнрроло[3,4-с]пнррол-2(1Н)-нл)-3-гндроксн-2-(пнрндын-2-нл)пропан-1-он
43		(5-(Бензо[д]тнзол-6-нлсульфоннл)-3,4,5,6-тетрагндропнрроло[3,4-с]пнррол-2(1Н)-нл)(2,3-днгндробензофуран-3-нл)метанон
44		(R)-(5-(Пнрндын-2-нлсульфоннл)-3,4,5,6-тетрагндропнрроло[3,4-с]пнррол-2(1Н)-нл)(тетрагндро-2Н-пнран-3-нл)метанон
45		(S)-(5-(Пнрндын-2-нлсульфоннл)-3,4,5,6-тетрагндропнрроло[3,4-с]пнррол-2(1Н)-нл)(тетрагндро-2Н-пнран-3-нл)метанон

46		3-Гидрокси-1-(5-((4-метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)-2-фенилпропан-1-он
47		(5-((4-Метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)(тетрагидрофуран-3-ил)метанон
48		1-(5-(Бензо[d]тиазол-6-илсульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)-3-гидрокси-2-фенилпропан-1-он
49		1-(5-((4-(Дифторметокси)фенил)сульфонил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)-3-гидрокси-2-фенилпропан-1-он
50		(2S)-3-Гидрокси-2-фенил-1-[5-(пиридин-3-сульфонил)-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]пропан-1-он
51		(2S)-3-Гидрокси-2-фенил-1-[5-(пиридин-2-сульфонил)-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]пропан-1-он
52		(2S)-3-Гидрокси-2-фенил-1-(5-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]сульфонил}-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н,6Н-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил)пропан-1-он

53		3-Метокси-1-(5-((4-метил-3,4-дигидро-2Н-бензо [b] [1,4] оксазин-6-ил) сульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2 (1Н) -ил) пропан-1-он
54		1-(5-((4-(Дифторметокси) фенил) сульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2 (1Н) -ил) -3-гидроксипропан-1-он
55		(5-(Бензофуран-5-илсульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2 (1Н) -ил) (тетрагидрофуран-3-ил) метанон
56		(5-(Бензо [d] тиазол-6-илсульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2 (1Н) -ил) (морфолин-3-ил) метанон
57		1-(5-((2,3-Дигидробензо [b] [1,4] диоксин-6-ил) сульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2 (1Н) -ил) -3-метоксипропан-1-он
58		1-(5-(Бензофуран-5-илсульфонил) -3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с] пиррол-2 (1Н) -ил) -3-метоксипропан-1-он

По доверенности



ФИГ. 1