

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201992233 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.02.21

(22) Дата подачи заявки
2018.03.23

(51) Int. Cl. C07D 413/14 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 261/08 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
A61P 27/16 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ ИЗОКСАЗОЛКАРБОКСАМИДА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) PCT/CN2017/078060

(32) 2017.03.24

(33) CN

(86) PCT/IB2018/051997

(87) WO 2018/172997 2018.09.27

(71) Заявитель:

НОВАРТИС АГ (CH)

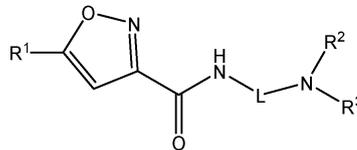
(72) Изобретатель:

Беквит Роан Эрик Джон (US), Цзян
Хуа, Ван Цэ (CN)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Предложены соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, которые проявляют полезное действие в лечении потери слуха или нарушения равновесия



Формула (I),

где R¹-R³ и L такие, как определено в данном документе.

A1

201992233

201992233

A1

СОЕДИНЕНИЯ ИЗОКСАЗОЛКАРБОКСАМИДА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ЗАЯВЛЕНИЕ ОБ УСТАНОВЛЕНИИ ПРИОРИТЕТА

Настоящая заявка испрашивает приоритет в соответствии с заявкой на патент РСТ/CN2017/078060, поданной 24 марта, 2017 г., содержание которой полностью включено в данный документ ссылкой.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее раскрытие относится к соединениям, композициям, содержащим такие соединения, и их применению для лечения потери слуха или нарушения равновесия.

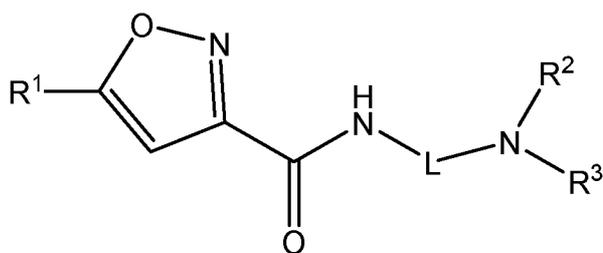
ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Волосковые сенсорные клетки внутреннего уха имеют важное значение для слуха и равновесия. Любое повреждение волосковых клеток приводит к потере слуха или нарушению равновесия. На момент рождения внутреннее ухо человека содержит только примерно 15 тыс. волосковых клеток в улитке уха, и хотя эти клетки утрачиваются в результате различных генетических факторов или воздействия окружающей среды, восполнить утраченные или поврежденные клетки невозможно. Однако свехэкспрессия фактора транскрипции - *Atoh1* - может индуцировать волосковые сенсорные клетки из эпителиальных клеток органа чувств улитки и кортиева органа (Zheng and Gao, *Nat Neurosci* 2000; 3:580-586; Kawamoto et al., *J Neurosci* 2003; 23:4395-4400; Izumikawa M et al., *Nat Med.* 2005; 11: 271-276; Gubbels et al., *Nature* 2008; 455:537-541). Поэтому существует потребность в разработке терапевтических композиций и способов, которые индуцировали бы экспрессию *Atoh1* и способствовали регенерации волосковых клеток у млекопитающих.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем раскрытии предложены соединения, их фармацевтически приемлемые соли, их фармацевтические композиции и фармацевтические комбинации с ними, которые полезны в лечении потери слуха или нарушения равновесия. В настоящем раскрытии также предложены способы лечения потери слуха или нарушения равновесия, включающие в себя введение субъекту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества соединения настоящего раскрытия или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте настоящего раскрытия предложено соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



Формула (I)

В другом аспекте настоящего раскрытия предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или его подформул, и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

В другом аспекте настоящего раскрытия предложена фармацевтическая комбинация, которая содержит терапевтически эффективное количество соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или его подформул, и одну или несколько терапевтически активных субстанций.

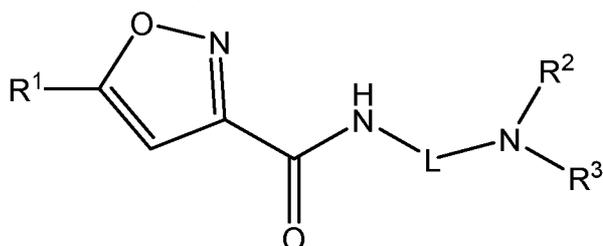
В еще одном аспекте настоящего раскрытия предложен способ лечения потери слуха или нарушения равновесия, который включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или его подформул.

В еще одном аспекте настоящего раскрытия предложен способ получения соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или его подформул.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Различные (перечисленные) варианты осуществления настоящего изобретения описаны в данном документе. Необходимо признать, что характеристики, описанные в каждом варианте осуществления, можно объединять с другими описанными характеристиками с получением дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения.

Вариант осуществления 1: Соединение Формулы (I)



Формула (I),

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R¹ выбран из фенила, тиенила и фуридила, каждый из которых

независимо и необязательно замещен 1-2 F;

L представляет собой C₅-C₆ алкилен необязательно замещенный 1-4 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆ алкила и галогена, где, необязательно, C₁₋₆ алкильный заместитель вместе с атомами углерода, к которым он присоединен, образуют 3-членное циклоалкильное кольцо;

R² и R³ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-х - 10-членный гетероцикл, содержащий атомы углерода и 1-3 гетероатома, независимо выбранные из N и O, который необязательно замещен 1-4 R⁴;

каждый R⁴ независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, галогена, (C₀-C₃ алкилен)-CN, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкоксигруппы, (C₀-C₆ алкилен)-OR⁵, (=O), NH(C=O)R⁵, NH(C=O)OR⁷, NH(C=O)N(R⁵)₂, (C=O)N(R⁷)₂, (C=O)R⁵, (C=O)O(C₁₋₆ алкила), (C=O)O(C₃₋₈ циклоалкила), S(=O)₂R⁵, S(=O)₂N(R⁷)₂, NHS(=O)₂R⁵, фенила, необязательно замещенного 1-3 R⁶, и 5-и - 6-членного гетероарила, содержащего атомы углерода и 1-3 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, необязательно замещенных 1-3 R⁶;

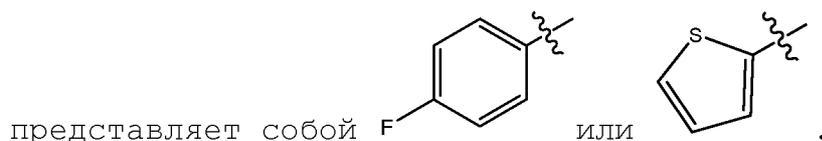
каждый R⁵ независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила и C₃₋₈ циклоалкила;

каждый R⁶ независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, галогена, CN, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкоксигруппы, OR⁵, N(R⁵)₂, NH(C=O)R⁵, (C=O)N(R⁵)₂, (C=O)R⁵, (C=O)OR⁵, S(=O)₂R⁵ и S(=O)₂N(R⁵)₂; и

каждый R⁷ независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, необязательно замещенного 1-2 OR⁵, (C₀-C₃ алкилен)-CN и (C₀-C₃ алкилен)-OR⁵.

Вариант осуществления 2: Соединение или его фармацевтически приемлемая соль согласно варианту осуществления 1, где R¹ выбран из фенила, фенила, замещенного одним F, 2-тиенила, 3-тиенила, 2-фуранила и 3-фуранила.

Вариант осуществления 3: Соединение или его фармацевтически приемлемая соль согласно варианту осуществления 1 или 2, где R¹

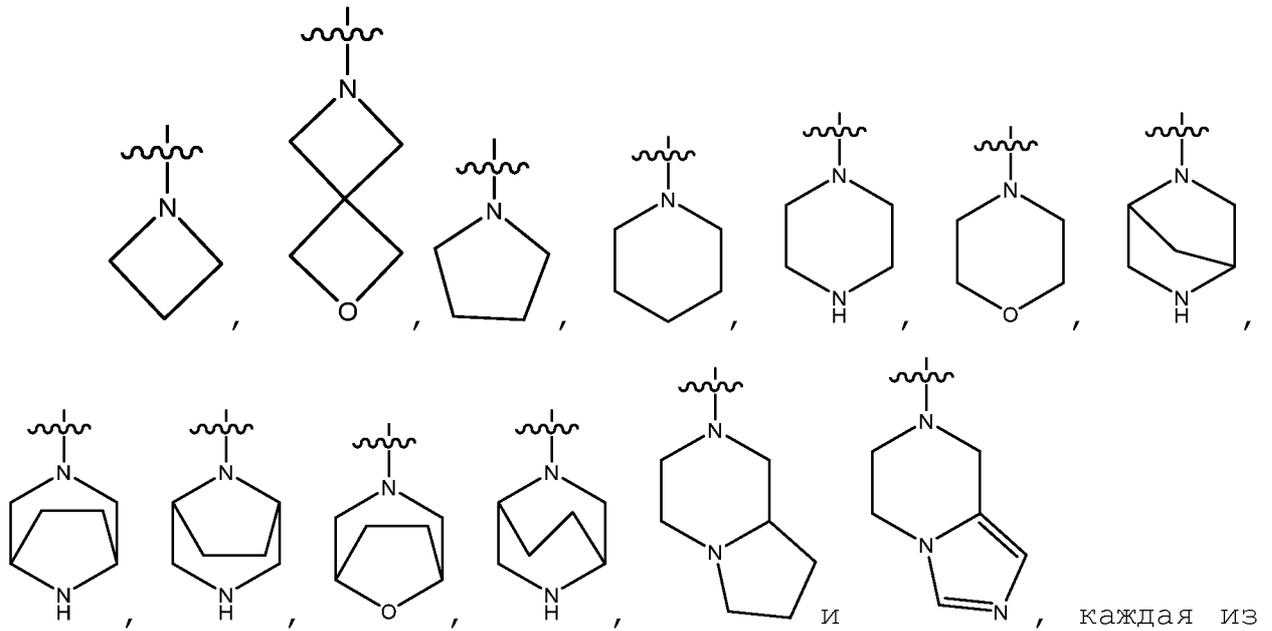


Вариант осуществления 4: Соединение или его фармацевтически приемлемая соль согласно варианту осуществления 1, где L

представляет собой C_5 алкилен, необязательно замещенный 1-4 галогенами.

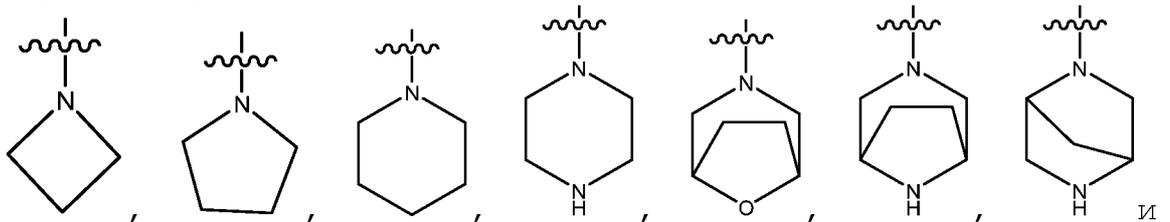
Вариант осуществления 5: Соединение или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому одному из вариантов осуществления 1-4, где L представляет собой C_5 алкилен, необязательно замещенный двумя F.

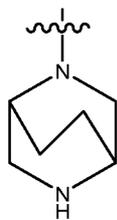
Вариант осуществления 6: Соединение или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому одному из вариантов осуществления 1-5, где R^2 и R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-х - 10-членный гетероциклический цикл со структурой, выбранной из:



каждой из которых независимо и необязательно замещена 1-2 R^4 .

Вариант осуществления 7: Соединение или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому одному из вариантов осуществления 1-6, где R^2 и R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-х - 10-членный гетероциклический цикл со структурой, выбранной из:





, каждая из которых независимо и необязательно замещена 1-2 R⁴.

Вариант осуществления 8: Соединение или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому одному из вариантов осуществления 1-7, где каждый R⁴ независимо выбран из C₁₋₆ алкила, галогена, (C₀-C₃ алкилен)-CN, (C₀-C₆ алкилен)-OR⁵, (=O), NH(C=O)R⁵, NH(C=O)OR⁷, NH(C=O)N(R⁵)₂, (C=O)N(R⁷)₂, (C=O)R⁵, (C=O)O(C₁₋₆ алкила), (C=O)O(C₃₋₈ циклоалкила), S(=O)₂N(R)⁷, NHS(=O)₂R⁵, фенила, необязательно замещенного 1-3 R⁶, и 5- и - 6-членного гетероарила, содержащего атомы углерода и 1-3 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, необязательно замещенных 1-3 R⁶.

Вариант осуществления 9: Соединение или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому одному из вариантов осуществления 1-8, где каждый R⁴ независимо выбран из CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, F, CN, CH₂-CN, OH, OCH₃, CH₂-OH, (CH₂)₂-OH, NH(C=O)OCH₃, NH(C=O)CH₃, NH(C=O)NHCH₃, (C=O)NH₂, (C=O)NHCH₃, (C=O)NH(циклопентил-ОН), (C=O)NH(CH₂-CN), (C=O)NH(CH₂CH₂-CN), (C=O)NH(CH₂CH₂-ОН), C(=O)CH₃, S(=O)₂NH₂, NHS(=O)₂CH₃, фенила и имидазолила.

Вариант осуществления 10: Соединение или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому одному из вариантов осуществления 1-9, где каждый R⁴ независимо выбран из CH₃, F, (CH₂)₂-OH, (C=O)NH₂, S(=O)₂NH₂, (C=O)NH(CH₂-CN), (C=O)NH(CH₂CH₂-CN), (C=O)NH(циклопентил-ОН) и NHS(=O)₂CH₃.

Вариант осуществления 11: Соединение или его фармацевтически приемлемая соль согласно варианту осуществления 1, выбранное из:

Примера 8: N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид;

Примера 19: N-(5-(3-(метилсульфонамидо)азетидин-1-ил)пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид;

Примера 27: N-(5-(3-карбамоилазетидин-1-ил)пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид;

Примера 45: (S)-N-(5-(3-фторпирролидин-1-ил)пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид;

Примера 51: N-(5-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил) пентил)-5-(тиофен-2-ил) изоксазол-3-карбоксамид;

Примера 52: N-(5-(5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил) пентил)-5-(тиофен-2-ил) изоксазол-3-карбоксамид;

Примера 54: N-(5-(4-(2-гидроксиэтил) пиперазин-1-ил) пентил)-5-(тиофен-2-ил) изоксазол-3-карбоксамид;

Примера 61: N-(5-(3-(метилкарбамоил) азетидин-1-ил) пентил)-5-(тиофен-2-ил) изоксазол-3-карбоксамид;

Примера 65: N-(5-(3-карбамоилазетидин-1-ил) пентил)-5-(4-фторфенил) изоксазол-3-карбоксамид;

Примера 72: N-(5-(3-сульфоилазетидин-1-ил) пентил)-5-(тиофен-2-ил) изоксазол-3-карбоксамид;

Примера 73: 5-(5-фтортиофен-2-ил)-N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил) пентил) изоксазол-3-карбоксамид;

Примера 74: N-(3,3-дифтор-5-(4-метилпиперазин-1-ил) пентил)-5-(тиофен-2-ил) изоксазол-3-карбоксамид;

Примера 77: N-(5-(3-(цианометил) карбамоил) азетидин-1-ил) пентил)-5-(тиофен-2-ил) изоксазол-3-карбоксамид;

Примера 83: N-(5-(3-(2-гидроксициклопентил) карбамоил) азетидин-1-ил) пентил)-5-(тиофен-2-ил) изоксазол-3-карбоксамид;

Примера 85: 5-(4-фторфенил)-N-(5-(3-(метилкарбамоил) азетидин-1-ил) пентил) изоксазол-3-карбоксамид; и

Примера 88: N-(5-(3-(цианометил) карбамоил) азетидин-1-ил) пентил)-5-(4-фторфенил) изоксазол-3-карбоксамид.

Вариант осуществления 12: Соединение или его фармацевтически приемлемая соль согласно варианту осуществления 1, где указанное соединение выбрано из любого одного или нескольких приведенных примеров.

Вариант осуществления 13: Фармацевтическая композиция, содержащая:

терапевтически эффективное количество соединения Формулы (I) согласно любому одному из вариантов осуществления 1-12 или его фармацевтически приемлемую соль и

один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

Вариант осуществления 14: Фармацевтическая комбинация, содержащая:

терапевтически эффективное количество соединения Формулы (I) согласно любому одному из вариантов осуществления 1-12 или его фармацевтически приемлемую соль и

одну или несколько терапевтически активных субстанций.

Вариант осуществления 15: Способ лечения потери слуха или нарушения равновесия у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-12 или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 16: Способ согласно варианту осуществления 15, где субъект страдает тугоухостью или глухотой.

Вариант осуществления 17: Способ согласно варианту осуществления 15 или 16, где потеря слуха является приобретенной потерей слуха.

Вариант осуществления 18: Способ согласно любому одному из вариантов осуществления 15-17, где потеря слуха является нейросенсорной тугоухостью.

Вариант осуществления 19: Способ согласно любому одному из вариантов осуществления 15-18, где потеря слуха или нарушение равновесия связаны с повреждением или утратой волосковых сенсорных клеток.

Вариант осуществления 20: Способ согласно любому одному из вариантов осуществления 15-19, где потеря слуха или нарушение равновесия вызваны острым или хроническим воздействием веществ, оказывающих вредное влияние на слух или равновесие, острым или хроническим воздействием шума, старением, аутоиммунным заболеванием, физической травмой, воспалением или вирусом.

Вариант осуществления 21: Способ согласно любому одному из вариантов осуществления 15-20, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль ускоряет, стимулирует или индуцирует регенерацию волосковых сенсорных клеток.

Вариант осуществления 22: Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного препарата.

Вариант осуществления 23: Применение соединения по любому одному из вариантов осуществления 1-12 или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения потери слуха или нарушения равновесия.

Другие признаки настоящего раскрытия должны стать очевидными в ходе приведенных выше описаний иллюстративных вариантов осуществления, которые приведены в качестве примера раскрытия и не предназначены для его ограничения.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Для целей толкования данного описания будут применяться следующие определения, и при необходимости термины, используемые в единственном числе, будут также включать множественное число. Термины, используемые в описании, имеют следующие значения, если контекст явно не указывает на иное.

Все способы, описанные в данном документе, могут выполняться в любом подходящем порядке, если в данном документе не указано иное или это явно не противоречит контексту. Использование всех возможных примеров или иллюстративного стиля изложения (например, "такой как"), предоставленных в данном документе, предназначено только для лучшего освещения настоящего раскрытия и не предполагает ограничения объема настоящего раскрытия, заявленного иным образом.

Формы «единственного числа», «множественного числа» и сходные термины, используемые в контексте настоящего раскрытия (особенно в контексте формулы изобретения), следует трактовать как охватывающие как формы единственного, так и формы множественного числа, если в данном документе не указано иное или это очевидно не опровергается контекстом.

В данном контексте термин "гетероатомы" относится к атомам азота (N), кислорода (O) или серы (S), в частности, азота или кислорода.

Если не указано иное, считается, что любой гетероатом с незаполненными валентностями связан с атомами водорода, количество которых достаточно для заполнения этих валентностей.

В данном контексте термин "алкил" относится к углеводородному радикалу общей формулы C_nH_{2n+1} . Алкановый радикал может быть линейным или разветвленным. Например, термин "C₁-C₆ алкил" или "алкил от C₁ до C₆" означает одновалентную, линейную или разветвленную алифатическую группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода (например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, неопентил, 3,3-диметилпропил, гексил, 2-метилфенил и т.п.).

Термин "C₀-C₆ алкилен" относится к связи (когда число атомов углерода равно 0) или двухвалентной алкиленовой группе (может быть линейной или разветвленной), содержащей от 1 до 6 атомов углерода (например, метилен (-CH₂-), этилен (-CH₂CH₂-), н-пропилен (-CH₂CH₂CH₂-), изо-пропилен (-CH(CH₃)CH₂-), н-бутилен (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), изо-бутилен, трет-бутилен, н-пентилен,

изопентилен, неопентилен, н-гексилен и т.п.).

Термин "алкоксигруппа" относится к алкилу, связанному с кислородом, который также может быть представлен в виде $-O-R$ или $-OR$, где R представляет собой алкильную группу. Предполагается, что "C₁-C₆ алкоксигруппа" или "от C₁ до C₆ алкоксигруппа" включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкоксигруппы. Примеры алкоксигрупп включают, но не ограничиваются этим, метоксигруппу, этоксигруппу, пропоксигруппу (например, н-пропоксигруппу и изопропоксигруппу) и трет-бутоксигруппу. Сходным образом "алкилтио" или "тиоалкоксигруппа" обозначает алкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенных через серный мостик; например, метил-S- и этил-S-

"Галоген" или "галогено" может представлять собой фтор, хлор, бром или йод (предпочтительные галогены в качестве заместителей представляют собой фтор и хлор).

"Галогеналкил" предназначен обозначать как разветвленные, так и линейные насыщенные алифатические углеводородные группы, содержащие определенное число атомов углерода, замещенные одним или несколькими галогенами. Так, термин "C₁-C₆ галогеналкил" или "от C₁ до C₆ галогеналкил" предназначен включать, но не ограничиваться этим, фторметил, дифторметил, трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил, пентахлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, гептафторпропил и гепрахлорпропил.

"Галогеналкоксигруппа" представляет собой галогеналкильную группу, как описана выше, с определенным числом атомов углерода, присоединенную через кислородный мостик. Так, термин "C₁-C₆ галогеналкоксигруппа" или "от C₁ до C₆ галогеналкоксигруппа" предназначен включать, но не ограничиваться этим, фторметоксигруппу, дифторметоксигруппу, 2,2,2-трифторэтоксигруппу и пентафторэтоксигруппу. Сходным образом "галогеналкилтио" или "тиогалогеналкоксигруппа" обозначает галогеналкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенных через серный мостик; например, трифторметил-S- и пентафторэтил-S-.

Термин "циклоалкил" относится к неароматическому карбоциклическому кольцу, которое представляет собой полностью гидрированное кольцо, включая моно-, би- или поли-циклические кольцевые системы, содержащие определенное число атомов углерода. Так, "C₃-C₈ циклоалкил" или "от C₃ до C₈ циклоалкил"

предназначен включать, но не ограничиваться этим, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и норборнил.

Термин "арил" относится к 6–10-членным ароматическим карбоциклическим фрагментам, содержащим одиночную (например, фенил) или конденсированную кольцевую систему (например, нафталин.). Типичной арильной группой является фенильная группа.

Термин "гетероарил" относится к ароматическим фрагментам, содержащим по меньшей мере один гетероатом (например, кислород, серу, азот или их комбинации) в 5–10-членной ароматической кольцевой системе (например, представляет собой пирролил, пиридил, пиразолил, индолил, индазолил, тиенил, фуранил, бензофуранил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, триазинил, пиримидинил, пиразинил, тиазолил, пуринил, бензимидазолил, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, бензопиранил, бензотиофенил, бензоимидазолил, бензоксазолил, 1H-бензо[d][1,2,3]триазолил и т. п.). Гетероароматический фрагмент может состоять из одиночной или конденсированной кольцевой системы. Типичное одиночное гетероарильное кольцо представляет собой 5–6-членное кольцо, содержащее от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, а типичная конденсированная кольцевая система представляет собой 9–10-членную кольцевую систему, содержащую от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота. Конденсированная гетероарильная кольцевая система может состоять из двух гетероарильных колец, конденсированных друг с другом, или из гетероарила, конденсированного с арилом (например, фенилом).

Термин "гетероциклил" относится к насыщенному или частично ненасыщенному, но не ароматической кольцевой системе, которая включает моноциклическое кольцо, конденсированные кольца, кольца с внутренним мостиком и спироциклические кольца, содержащие определенное число атомов в кольце. Например, гетероциклил включает, но не ограничивается ими, 5–6-членный гетероциклил, 4–10-членный гетероциклил, 4–14-членный гетероциклил и 5–14-членный гетероциклил. Если не указано иное, гетероциклил содержит от 1 до 7, от 1 до 5, от 1 до 3, или от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, которые включены в кольцо, где N и S необязательно могут быть окислены до различных степеней окисления. Гетероциклическая группа может быть присоединена к

гетероатому или атому углерода. Примеры таких гетероциклилов включают, но не ограничены ими, азетидин, оксетан, пиперидин, пиперазин, пирролин, пирролидин, имидазолидин, имидазолин, морфолин, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, тетрагидротиопиран, тетрагидропиран, 1,4-диоксан, 1,4-оксатиан, гексагидропиримидинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексан, азепан, 3-азабицикло[3.2.2]нонан, декагидроизохинолин, 2-азаспиро[3.3]гептан, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан, 2,6-диазаспиро[3.3]гептан, 8-аза-бицикло[3.2.1]октан, 3,8-диазабицикло[3.2.1]октан, 3-окса-8-аза-бицикло[3.2.1]октан, 8-окса-3-аза-бицикло[3.2.1]октан, 2-окса-5-аза-бицикло[2.2.1]гептан, 2,5-диаза-бицикло[2.2.1]гептан, 1,4-диокса-8-аза-спиро[4.5]декан, 3-окса-1,8-дiazаспиро[4.5]декан, октагидропирроло[3,2-b]пиррол и т.п.

В данном контексте термин "замещенный" означает, что по меньшей мере один атом водорода заменен отличающейся от водорода группой, при условии, что сохраняются нормальные валентности, и что замещение приводит к стабильному соединению. Если заместителем является кетонная группа (т.е. =O), то на атоме замещаются 2 водорода. Кетонные заместители не присутствуют в ароматических фрагментах.

В тех случаях, когда присутствуют атомы азота (например, амины) в соединениях настоящего раскрытия, их можно преобразовывать в N-оксиды обработкой окислителями (например, mCPBA и/или пероксидами водорода), чтобы получать другие соединения данного раскрытия. Так, предполагается, что показанные и заявленные атомы азота охватывают как показанный азот, так и его N-оксидное (N=O) производное.

Когда какая-либо переменная встречается более одного раза в любом компоненте или формуле соединения, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Так, например, если показано, что группа замещена 0-3 R группами, то такая группа может быть не замещена или замещена максимум тремя группами R, и в каждом случае R выбран независимо из приведенных R.

Если показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, то такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Если заместитель перечислен без указания атома, через который такой заместитель связан с остальной частью соединения данной формулы, то такой заместитель

может быть связан через любой атом в таком заместителе.

Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

Как понятно специалисту в данной области техники, группа кетона ($-\text{CH}-\text{C}=\text{O}$), например, в молекуле может путем таутомерного превращения переходить в енольную форму ($-\text{C}=\text{C}-\text{OH}$). Таким образом, это раскрытие предназначено охватывать все возможные таутомеры, даже когда структура изображает только один из них.

Фраза "фармацевтически приемлемый" указывает на то, что вещество или композиция должны быть совместимы химически и/или токсикологически с другими ингредиентами, содержащимися в составе, и/или с млекопитающим, подвергающимся его действию.

Если не указано иное, термин "соединения по настоящему раскрытию" относится к соединениям Формулы (I) и ее подформулы, а также ко всем стереоизомерам (включая диастереоизомеры, энантиомеры и рацематы), геометрическим изомерам, конформационным изомерам (включая ротамеры и атропоизомеры), таутомерам, изотопно меченым соединениям (включая замещенные дейтерием) и к образуемым по своей природе фрагментам (например, к полиморфам, сольватам и/или гидратам). Если присутствует фрагмент, способный к образованию соли, то также включены соли, в частности, фармацевтически приемлемые соли.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что соединения по настоящему раскрытию могут содержать хиральные центры и по этой причине могут существовать в различных изомерных формах. Используемый здесь термин "изомеры" относится к различным соединениям, которые имеют одинаковую молекулярную формулу, но различаются по расположению и конфигурации атомов.

"Энантиомеры" представляют собой пару стереоизомеров, которые являются несовпадающими зеркальными отображениями друг друга. Смесь 1:1 пары энантиомеров представляет собой "рацемическую" смесь. Термин применяют для обозначения рацемической смеси, при необходимости. При назначении стереохимии для соединений по настоящему раскрытию один стереоизомер с известной относительной и абсолютной конфигурацией двух хиральных центров обозначают с применением общепринятой системы RS (например, (1S,2S)); один стереоизомер с известной относительной конфигурацией, но неизвестной абсолютной конфигурацией обозначен звездочками (например, (1R*,2R*)); и рацемат с двумя буквами (например, (1RS,2RS) означает

рацемическую смесь (1R,2R) и (1S,2S); (1RS,2SR) означает рацемическую смесь (1R,2S) и (1S,2R)). "Диастереоизомеры" представляют собой стереоизомеры, которые имеют по меньшей мере два асимметрических атома, но которые не являются зеркальными отображениями друг друга. Абсолютная стереохимия указана в соответствии с системой R-S Кана-Ингольда-Прелога. Если соединение представляет собой чистый энантиомер, стереохимия при каждом хиральном углероде может быть указана либо как R, либо как S. Разделенные соединения, абсолютная конфигурация которых является неизвестной, могут быть обозначены как (+) или как (-) в зависимости от направления (право- или левовращающее), в котором они вращают плоскополяризованный свет при длине волны D линии натрия. В качестве альтернативы, разделенные соединения можно определить с помощью соответствующих значений времени удерживания для соответствующих энантиомеров/диастереомеров с помощью хиральной HPLC.

Некоторые из соединений, описанных в данном документе, содержат один или несколько асимметрических центров или осей и могут, таким образом, образовывать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые можно определить, с точки зрения абсолютной стереохимии, как (R)- или как (S)-.

Геометрические изомеры могут возникать, когда соединение содержит двойную связь или какую-либо другую особенность, которая придает молекуле определенную степень структурной жесткости. В случае если соединение содержит двойную связь, заместитель может иметь E- или Z-конфигурацию. В случае если соединение содержит двузамещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может иметь цис- или транс-конфигурацию.

Конформационные изомеры (или конформеры) представляют собой изомеры, которые могут отличаться друг от друга вращением относительно одной или нескольких связей. Ротамеры представляют собой конформеры, которые отличаются друг от друга вращением относительно одинарной связи.

Термин "атропоизомер" относится к структурному изомеру, основанному на осевой или плоскостной хиральности, возникающей в результате невозможности вращения в молекуле.

Если не указано иное, подразумевается, что соединения настоящего раскрытия включают все такие возможные изомеры, включая рацемические смеси, оптически чистые формы и промежуточные смеси. Оптически активные (R)- и (S)- изомеры

можно получать с применением хиральных синтонов или хиральных реагентов или выделять с применением общепринятых методик (например, разделять в хроматографических колонках хиральной SFC или HPLC, таких как CHIRALPAK® и CHIRALCEL®, доступных от DAICEL Corp. или другие эквивалентные колонки, с применением подходящего растворителя или смеси растворителей для достижения надлежащего разделения).

Соединения настоящего раскрытия можно выделять в оптически активной или рацемической формах. Оптически активные формы можно получать разделением рацемических форм или путем синтеза из оптически активных исходных материалов. Все способы, используемые для получения соединений настоящего раскрытия и полученные здесь промежуточные соединения рассматриваются как часть настоящего раскрытия. Если получают энантиомерные или диастереомерные продукты, то их можно разделять традиционными методами, например, хроматографически или путем фракционной кристаллизации.

В зависимости от условий процесса конечные продукты настоящего раскрытия получают либо в свободной (нейтральной) форме, либо в форме соли. Как свободная форма, так и соли этих конечных продуктов охвачены объемом настоящего раскрытия. Если требуется, одну форму соединения можно преобразовать в другую форму. Свободное основание или кислота могут быть превращены в соль; соль может быть превращена в свободное соединение или другую соль; смесь изомерных соединений настоящего раскрытия может быть разделена на отдельные изомеры.

Фармацевтически приемлемые соли предпочтительны. Однако, могут быть полезны и другие соли, например, на стадиях выделения или очистки, последние могут применяться в ходе получения, и поэтому они охватываются объемом настоящего раскрытия.

Используемые в данном документе «фармацевтически приемлемые соли» относятся к производным раскрываемых соединений, где исходное соединение модифицируют путем превращения его в кислотные или основные соли. Например, фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваются ими, такие формы солей, как ацетат, аскорбат, адипат, аспартат, бензоат, безилат, бромид/гидробромид, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, соль камфорсульфоновой кислоты, соль каприновой кислоты, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллонат, цитрат, этандисульфонат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, глутамат, глутарат,

гликолят, гиппурат, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, соль яблочной кислоты, соль малеиновой кислоты, малонат/гидроксималонат, соль миндальной кислоты, мезилат, метилсульфат, соль муциновой кислоты, соль нафтойной кислоты, напсилат, никотинат, нитрат, октадеканоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фенилацетат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пропионат, салицилат, стеарат, сукцинат, сульфамат, сульфосалицилат, тартрат, тозилат, трифторацетат или ксинафоат.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть образованы с помощью неорганических кислот и органических кислот. Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т. п. Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту и т. п.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть образованы с помощью неорганических и органических оснований. Неорганические основания, из которых можно получить соли, включают, например, соли аммония и металлов из групп I–XII периодической таблицы элементов Менделеева. В определенных вариантах осуществления соли получены из натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; в частности, подходящие соли включают соли аммония, калия, натрия, кальция и магния. Органические основания, из которых можно получить соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т. п. Определенные органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтаноламин, диэтиламин, лизин, меглюмин, пиперазин и трометамин.

Фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения можно синтезировать из исходного соединения, содержащего основной или кислотный фрагмент, с помощью стандартных

химических способов. Такие соли обычно можно получить путем осуществления реакции этих соединений в форме свободной кислоты или основания со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде, или в органическом растворителе, или в смеси их обоих; обычно предпочтительны неводные среды, такие как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечни пригодных солей можно найти в Allen, L.V., Jr., ed., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, London, UK (2012), раскрытие которых ссылкой включено в данный документ.

Соединения согласно настоящему раскрытию, которые содержат группы, способные действовать в качестве доноров и/или акцепторов в отношении водородных связей, могут быть способны к образованию сокристаллов с подходящими средствами для образования сокристаллов. Такие сокристаллы можно получать из соединений согласно настоящему раскрытию посредством известных процедур образования сокристаллов. Такие процедуры включают измельчение, нагревание, совместную сублимацию, совместное плавление или приведение в контакт в растворе соединений согласно настоящему раскрытию со средством для образования сокристаллов в условиях кристаллизации и выделения сокристаллов, образованных таким образом. Подходящие средства для образования сокристаллов включают описанные в WO 2004/078163. Следовательно, в настоящем раскрытии дополнительно предусмотрены сокристаллы, содержащие соединение настоящего раскрытия.

Любая формула, приведенная в данном документе, также подразумевает присутствие немеченых форм, а также изотопно-меченых форм соединений. Изотопно-меченые соединения имеют структуры, изображенные посредством формул, приведенных в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, характеризующимся выбранной атомной массой или массовым числом. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения настоящего раскрытия, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , соответственно. Настоящее раскрытие включает в себя различные меченные изотопом соединения, определенные в данном документе, например, соединения, в которых присутствуют радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , или соединения, в которых присутствуют изотопы, не являющиеся радиоактивными, такие как ^2H

и ^{13}C . Такие меченные изотопом соединения применимы в метаболических исследованиях (с использованием ^{14}C), исследованиях кинетики реакций (например, с использованием ^2H или ^3H), методиках обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), в том числе в анализах распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или в лучевой терапии пациентов. В частности, ^{18}F или меченое соединение могут быть особенно подходящими для исследований PET или SPECT.

Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, в частности дейтерием (т.е. ^2H или D), может давать определенные терапевтические преимущества, что обусловлено более высокой устойчивостью к инактивации в процессе метаболизма, например увеличенный период полувыведения *in vivo*, или потребности в сниженной дозе, или улучшение в отношении терапевтического индекса. Понятно, что дейтерий в данном контексте рассматривается в качестве заместителя соединения настоящего раскрытия. Концентрация такого более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, может определяться коэффициентом изотопного обогащения. Используемый в данном документе термин "коэффициент изотопного обогащения" означает соотношение между изобилием изотопа и изобилием в природе указанного изотопа. В случае если заместитель в соединении настоящего раскрытия представляет собой указанный дейтерий, такое соединение характеризуется коэффициентом изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 3500 (введение 52,5% дейтерия при каждом обозначенном атоме дейтерия), по меньшей мере 4000 (введение 60% дейтерия), по меньшей мере 4500 (введение 67,5% дейтерия), по меньшей мере 5000 (введение 75% дейтерия), по меньшей мере 5500 (введение 82,5% дейтерия), по меньшей мере 6000 (введение 90% дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (введение 95% дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (введение 97% дейтерия), по меньшей мере 6600 (введение 99% дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (введение 99,5% дейтерия).

Изотопно-меченые соединения данного раскрытия в общем можно получать с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными описанным в последующих примерах и способах получения, но заменяя обычно используемый реагент подходящим или легко доступным изотопно-

меченым реагентом. Такие соединения могут потенциально применяться, например, в качестве стандартов и реагентов при определении способности потенциального фармацевтического соединения связываться с белками-мишенями или целевыми рецепторами, или для визуализации связывания соединений данного раскрытия с биологическими рецепторами *in vivo* или *in vitro*.

Термин "сольват" означает физическое ассоциирование соединения данного раскрытия с одной или несколькими молекулами растворителя, будь то органического или неорганического. Это физическое ассоциирование включает водородные связи. Иногда сольват можно выделять, например, в тех случаях, когда одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Молекулы растворителя в сольвате могут находиться в упорядоченном расположении и/или в неупорядоченном расположении. Сольват может содержать стехиометрическое или нестехиометрическое количество молекул растворителя. "Сольват" охватывает как растворенную фазу, так и поддающиеся выделению сольваты. Приводимые в качестве примеров сольваты включают, но не ограничиваются ими, гидраты, этанолаты, метанолаты и изопропанолаты. Методы сольватирования в целом известны из уровня техники.

В данном контексте термин "полиморф(ы)" относится к кристаллической (им) форме (ам), имеющей (им) одну и ту же химическую структуру/композицию, но отличающейся (имися) пространственным расположением молекул и/или ионов, образующих кристаллы. Соединения настоящего раскрытия могут быть получены в виде аморфных твердых веществ или кристаллических твердых веществ. Чтобы получить соединения настоящего раскрытия в виде твердого вещества можно использовать сублимационную сушку.

Термин "потеря слуха" означает внезапное или постепенное снижение у субъекта способности слышать.

Термин "нарушение равновесия" означает нарушения в лабиринте (во внутреннем ухе), который контролирует систему равновесия, которая позволяет субъекту знать, где в окружающей среде находится его/ее тело. Такое нарушение обычно вызывает у субъекта ощущение неустойчивости и/или головокружение.

Термин "частичная или полная потеря слуха" означает разные степени снижения способности воспринимать звуки.

Термин "приобретенная потеря слуха" означает потерю слуха, которая происходит или развивается в течение некоторого времени

в продолжение жизни, но не наблюдается при рождении.

Термин "нейросенсорная тугоухость" означает потерю слуха, вызванную повреждением сенсорных клеток и/или нервных волокон среднего уха.

В данном контексте термин "пациент" охватывает все виды млекопитающих.

В данном контексте термин "субъект" относится к животному. Как правило, животное является млекопитающим. Субъект также относится, например, к приматам (например, людям), коровам, овцам, козам, лошадям, собакам, кошкам, кроликам, крысам, мышам, рыбам, птицам и т. п. В определенных вариантах осуществления субъектом является примат. В других вариантах осуществления субъектом является человек. Типичные субъекты включают людей любого возраста с факторами риска развития онкологического заболевания.

В данном контексте субъект "нуждается" в лечении, если от такого лечения такой субъект (предпочтительно человек) получит пользу с биологической, медицинской точки зрения, или улучшится качество его жизни.

Используемые в данном документе термины "подавлять", "подавление" или "подавляющий" относятся к снижению или ослаблению данного состояния, симптома, или нарушения, или заболевания или значительному снижению исходной активности в отношении биологической активности или процесса.

Используемые в настоящем документе термины "лечить," "проводить лечение" или "лечение" любого заболевания/расстройства относятся к лечению заболевания/расстройства у млекопитающего, в частности человека, и включают: (a) облегчение тяжести состояния при заболевании/расстройстве, (т.е., замедление или остановку или уменьшение развития заболевания/расстройства, или по меньшей мере одного из их клинических симптомов); (b) облегчение или изменение течения заболевания/расстройства, (т.е., обеспечение регрессии заболевания/расстройства, либо физически (например, стабилизации явного симптома), физиологически (например, путем стабилизации физического параметра), либо с помощью того и другого); (c) облегчение или улучшение по меньшей мере одного физического параметра, включая те, которые не могут быть различимы субъектом; и/или (d) предупреждение или задержку начала проявления или развития заболевания или расстройства у

млекопитающего, в частности, когда такое млекопитающее предрасположено к заболеванию или расстройству, но его наличие еще не было диагностировано.

Термин "терапевтически эффективное количество" соединения согласно настоящему изобретению относится к количеству соединения согласно настоящему изобретению, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ у субъекта, например, снижение или подавление активности фермента или белка, или уменьшать тяжесть симптомов, облегчать состояние, замедлять или сдерживать прогрессирование заболевания, или предупреждать заболевание и т. д. В одном неограничивающем варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения согласно настоящему раскрытию, которое при введении субъекту является эффективным в отношении по меньшей мере частичного облегчения, подавления, предупреждения и/или снижения тяжести потери слуха и/или нарушения равновесия.

Эффективное количество может варьироваться в зависимости от таких факторов, как размер и вес субъекта, тип заболевания, или конкретного соединения настоящего раскрытия. Специалист в данной области сможет изучить приведенные здесь факторы и принять решение относительно эффективного количества соединения настоящего раскрытия без излишнего экспериментирования.

Схема приема может повлиять на то, что составляет эффективное количество. Соединение настоящего раскрытия субъект может принимать либо до, либо после начала потери слуха и/или нарушения равновесия. Помимо этого, несколько дробных доз, а также ступенчатые дозы можно принимать ежедневно или последовательно, или дозы можно вливать непрерывно, или их можно вводить болюсным вливанием. Кроме того, дозирование соединения (соединений) настоящего раскрытия можно пропорционально увеличивать или уменьшать в зависимости от терапевтической или профилактической ситуации.

ПОЛУЧЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ

Соединения настоящего раскрытия можно получать несколькими путями, известными специалисту в области органического синтеза, с учетом способов, схем реакций и примеров, представленных здесь. Соединения настоящего раскрытия можно синтезировать, используя способы, описанные ниже, вместе с синтетическими методами, известными в области синтетической органической химии,

или с помощью их вариантов, как это понятно специалистам в данной области. Предпочтительные способы включают, но не ограничиваются ими, те, которые описаны ниже. Реакции проводят в растворителе или смеси растворителей, которые подходят к применяемым реагентам и материалам, и пригодны для выполняемого преобразования. Специалистам в области органического синтеза будет понятно, что функциональная группа, присутствующая в молекуле, должна соответствовать предлагаемым преобразованиям. Иногда это потребует информированного решения об изменении порядка стадий синтеза или выбора одной конкретной схемы процесса, а не другой, чтобы получить желаемое соединение данного раскрытия.

Исходные материалы обычно доступны из коммерческих источников, таких как Sigma-Aldrich, или других коммерческих поставщиков, или их получают, как описано в данном раскрытии, или их легко получать с применением способов, хорошо известных специалистам в данной области техники (например, получаемых с помощью способов, обычно описанных в Louis F. Fieser and Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd-ed., Wiley-VCH Weinheim, Germany (1999) или Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, включая дополнения (также доступные с помощью онлайн-базы данных Beilstein)).

Для иллюстративных целей схемы реакций, изображенные ниже, обеспечивают возможные пути синтеза соединений настоящего раскрытия, а также ключевых промежуточных соединений. Для более подробного описания отдельных стадий реакции см. раздел Примеры ниже. Специалистам в данной области будет понятно, что можно использовать и другие пути синтеза для синтеза разработанных соединений. Хотя конкретные исходные материалы и реагенты изображены на схемах и рассмотрены ниже, другие исходные материалы и реагенты могут быть легко замещены для обеспечения разнообразия производных и/или условий реакции. Кроме того, множество соединений, полученных посредством описанных ниже способов, можно дополнительно модифицировать с учетом настоящего изобретения с применением традиционных химических методик, широко известных специалистам в данной области техники.

При получении соединений настоящего раскрытия может потребоваться защита удаленных функциональных групп

промежуточных соединений. Необходимость такой защиты будет изменяться в зависимости от характера удаленной функциональной группы и условий методов получения. Специалист в данной области может легко определить необходимость такой защиты. Общее описание защитных групп и их использование см. в Greene, T.W. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., Wiley (2007). Защитные группы, участвующие в получении соединений настоящего раскрытия, такие как тритиловая защитная группа, могут быть показаны как один региоизомер, но они также могут существовать как смесь региоизомеров.

Следующие сокращения, используемые далее в данном документе, имеют соответствующие значения:

CDI	ди(1 <i>H</i> -имидазол-1-ил)метанон
CH ₃ CN/MeCN	ацетонитрил
CH ₃ MgBr	бромметилмагний
CH ₃ NH ₂	метанамин
(COCl) ₂	оксалилдихлорид
(COOEt) ₂	диэтилоксалат
CuI	<u>иодид меди (I)</u>
ДХМ/CH ₂ Cl ₂	дихлорметан
DIAD	диизопропилазодиформиат
DIEA/DIPEA	<i>N</i> -этил- <i>N</i> -изопропилпропан-2-амин
DMFA	диметилформаид
DMP	<u>периодинан Десса-Мартина</u>
DMCO	диметилсульфоксид
EDCI	1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид
Et ₃ N	триэтиламин
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
H ₂	водород
H ₂ O	вода
HAUT	2-(7-аза-1 <i>H</i> -бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3- тетраметилурония гексафторфосфат
HCl	хлористоводородная кислота
HOAc	уксусная кислота
HOEt	1-гидроксибензотриазол

HPLC/ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
K ₂ CO ₃	карбонат калия
KI	иодид калия
LiOH·H ₂ O	гидрат гидроксида лития
m-CPBA	3-хлорпероксибензойная кислота
Me ₃ Al	триметилалюминий
MeOH	метанол
MgSO ₄	сульфат магния
мл	миллилитр
MS/MC	масс-спектрометр
MsCl	метансульфонилхлорид
N ₂	азот
NaBH ₃ CN	цианоборогидрид натрия
NaB(OAc) ₃ H	триацетоксигидроборат натрия
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
Na ₂ SO ₃	сульфит натрия
NH ₃ ·H ₂ O/NH ₄ OH	гидроксид аммония
NH ₂ OH·HCl	гидроксиламина гидрохлорид
NBS	N-бромсукцинимид
Pd(OH) ₂ /C	гидроксид палладия на угле
PPh ₃	трифенилфосфин
к.т.	комнатная температура
t-BuOK	трет-бутоксид калия
ТФУК	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран

LC/MS (ЖХ/МС) методы, применяемые для охарактеризации примеров

Данные ЖХ/МС получали на ВЭЖХ системах Agilent 1100 с Waters Micromass ZQ, или СВЭЖХ Waters ACQUITY с детектором Waters SQ или с детектором Waters ACQUITY QDa.

ЯМР для охарактеризования соединений примеров

Спектры ¹H ЯМР были получены на спектрометрах Bruker с преобразованием Фурье, работающих на следующих частотах: ¹H ЯМР: 400 МГц (Bruker). ¹³C ЯМР 100 МГц (Bruker). Спектральные данные приведены в формате: химический сдвиг (мультиплетность, число атомов водорода). Химические сдвиги указаны в м.д. в сторону

слабого поля от внутреннего стандарта тетраметилсилана (δ единицы, тетраметилсилан=0 м.д.) и/или по отношению к пикам растворителя, которые в спектре ^1H ЯМР видны при 2,50 м.д. для CD_3SOCD_3 , 3,31 м.д. для CD_3OD , 1,94 для CD_3CN , 4,79 для D_2O , 5,32 для CD_2Cl_2 и 7,26 м.д. для CDCl_3 , и которые в спектре ^{13}C ЯМР видны при 39,7 м.д. для CD_3SOCD_3 , 49,0 м.д. для CD_3OD , 1,32 и/или 118,26 для CD_3CN , 53,84 для CD_2Cl_2 и 77,0 м.д. для CDCl_3 . Все спектры ^{13}C ЯМР снимали в режиме подавления спин-спинового взаимодействия с протонами.

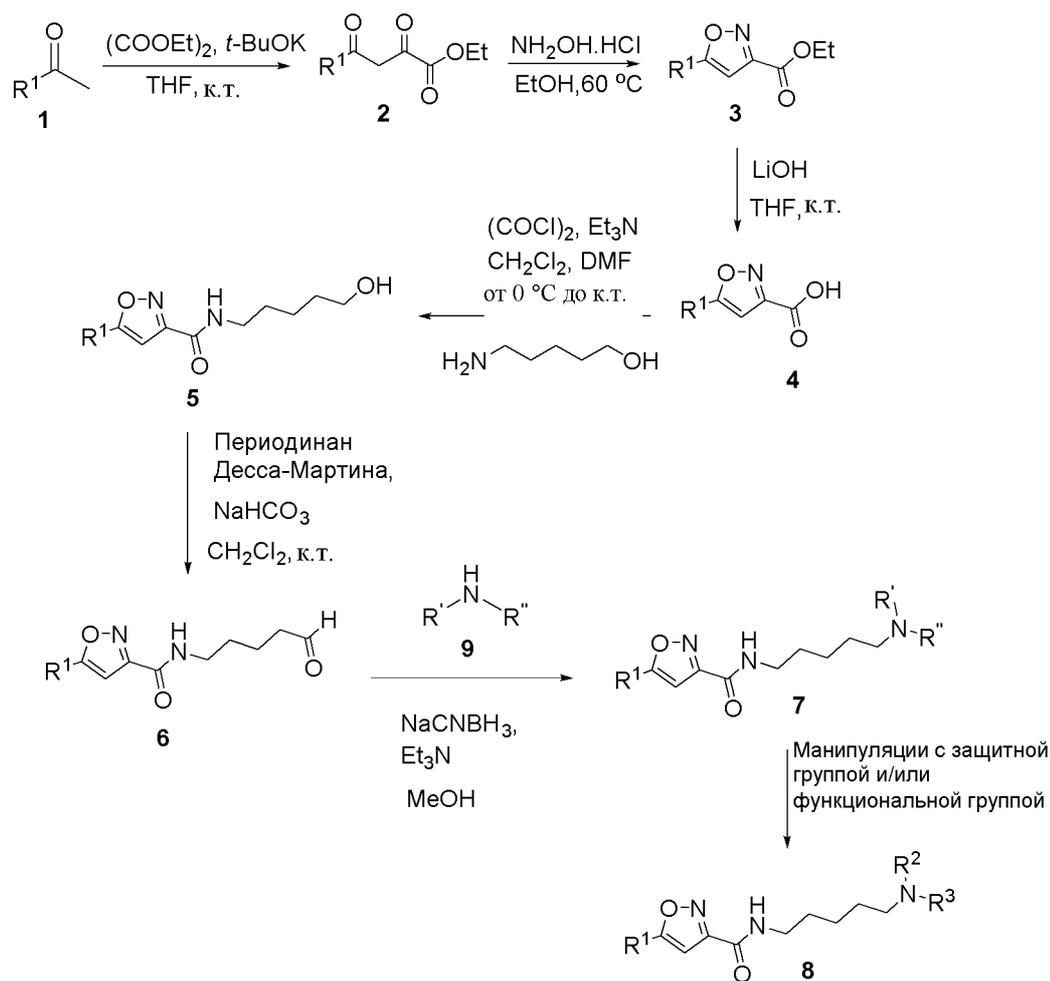
Методы, используемые для очистки соединений примеров

Очистку промежуточных и конечных продуктов осуществляли с помощью нормально-фазовой или обращенно-фазовой хроматографии. Нормально-фазовую хроматографию проводили с использованием предварительно заполненных SiO_2 картриджей (например, колонки RediSep® Rf от Teledyne Isco, Inc.), элюируя градиентами соответствующих систем растворителей (например, гексаны и этилацетат; ДХМ и MeOH; или, если не указано иное). Препаративную ВЭЖХ с обращенной фазой осуществляли с использованием способов, описанных в экспериментальном методе отдельного примера, с соответствующей информацией о колонке, щелочных/нейтральных/кислотных условиях и интервале градиента ацетонитрила.

Общие синтетические схемы

Схемы 1-4 (показанные ниже) описывают возможные пути получения соединений настоящего изобретения, которые включают соединения Формулы (I) и ее подформулы. Исходные материалы для приведенной ниже схемы реакции можно приобрести в продаже или можно получать в соответствии со способами, известными специалисту в данной области техники, или способами, раскрываемыми в данном документе. Соединения Формулы (I) можно получать практически оптически чистыми с использованием либо практически оптически чистого исходного материала или методом разделительной хроматографии, перекристаллизации или других методов разделения, хорошо известных в данной области. Более подробное описание см. в разделе «Пример» ниже.

Схема 1



Как показано на схеме 1, ароматический метилкетон **1** обрабатывают сильным основанием (таким как $t\text{-BuOK}$) и диэтилоксалатом, чтобы получить α -кетилловый эфир **2**, который циклизуется с гидрохлоридом гидроксиламина с образованием эфира изоксазола **3**. Последующий гидролиз соединения **3** с LiOH дает кислоту **4**, которая превращается в соответствующий хлорангидрид через оксалилхлорид и затем вступает в реакцию с 5-аминопентан-1-олом с образованием амида **5**. Спирт соединения **5** дополнительно окисляют периодином Десса-Мартина с образованием альдегида **6**, который подвергается восстановительному аминированию с различными аминами **9** (каждый из R' и R'' представляет собой различные заместители на N амина **9**) в присутствии NaCNBH_3 или $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, чтобы получить соответствующий третичный амин **7**. В зависимости от структуры амина **9** соединение **7** можно преобразовывать, используя защитную группу и/или функциональную группу для получения целевой молекулы **8**.

Схема 3

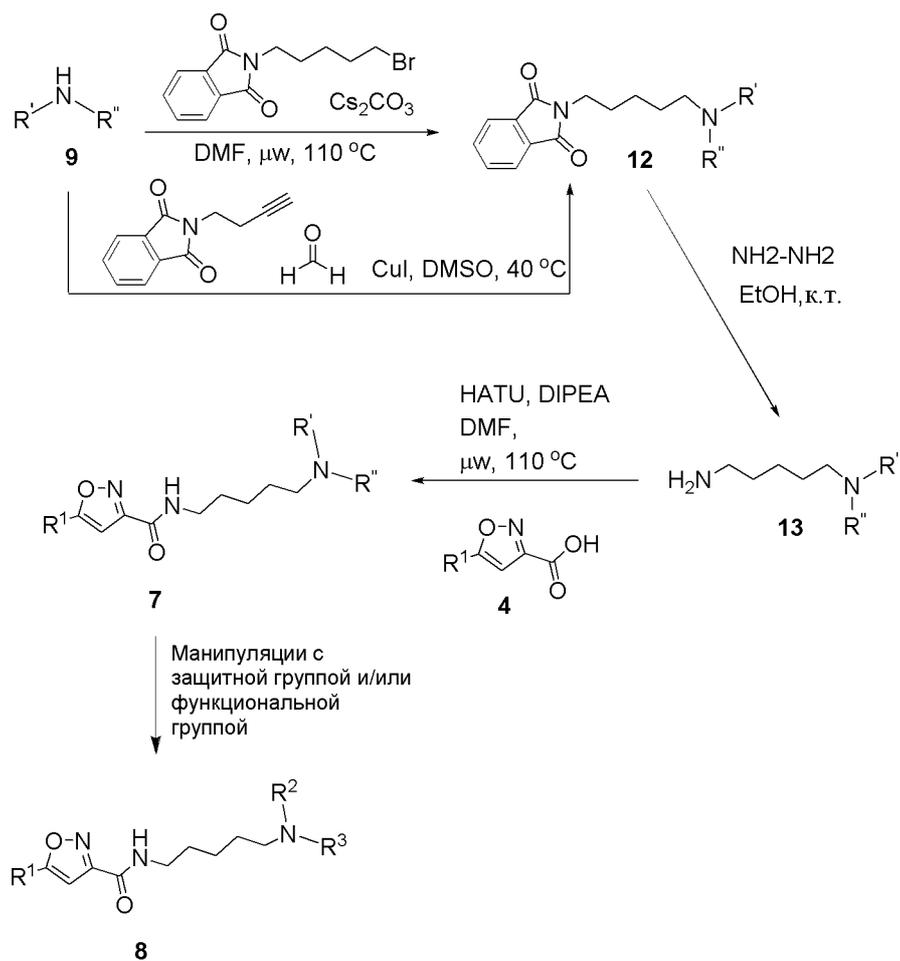
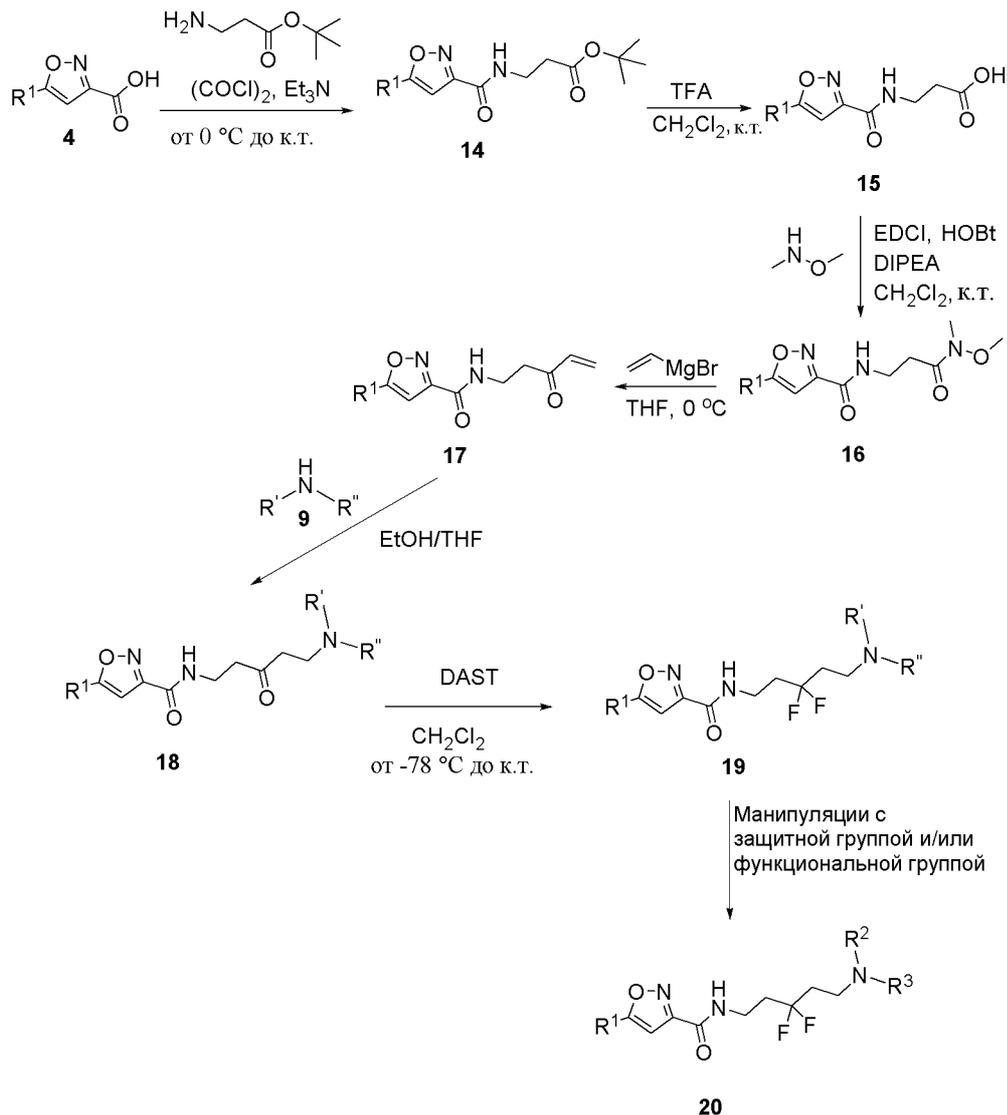


Схема 4



Как показано на схеме 4, кислоту **4** превращают в соответствующий хлорангидрид через оксалилхлорид, который затем соединяется с *трет*-бутил-3-аминопропаноатом с образованием амида **14**, который гидролизуется в кислых условиях (таких как ТФУК) с образованием кислоты **15**. Соединение **15** превращают в амид Weinreb **16** в обычных условиях сочетания амидов (таких как EDCI/HOBt, HATU и т. д.) с *N, O*-диметилгидроксиламин. Соединение **16** подвергают нуклеофильному присоединению с винилом Гриньяра с образованием α,β ненасыщенного кетона **17**, который действует как акцептор Михаэля и может присоединять различные амины **9** (каждый из R' и R'' представляет собой различные заместители на N амина **9**), образуя β -кетиламин **18**. Карбонильную группу соединения **18** фторируют, используя DAST (трифторид диэтиламиносеры), чтобы получить соединение **19**, которое можно преобразовывать, используя защитную группу и/или функциональную группу для получения ди- F -

замещенной целевой молекулы **20**.

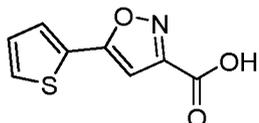
ПРИМЕРЫ

Следующие примеры были подготовлены, выделены и охарактеризованы с использованием способов, раскрытых в данном документе. Следующие примеры иллюстрируют только часть объема раскрытия и не предназначены для ограничения объема раскрытия.

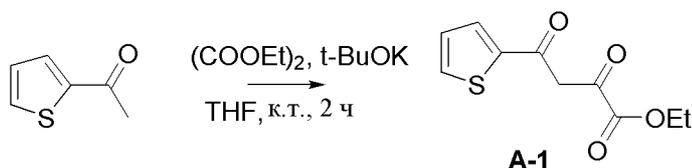
Если не указано иное, исходные материалы обычно можно приобрести у компаний из следующего неограничивающего перечня, таких как TCI Fine Chemicals (Япония), Shanghai Chemhere Co., Ltd. (Шанхай, Китай), Aurora Fine Chemicals LLC (Сан-Диего, Калифорния), FCH Group (Украина), Aldrich Chemicals Co. (Милуоки, Висконсин), Lancaster Synthesis, Inc. (Виндхэм, Нью-Джерси), Acros Organics (Фэрлаун, Нью-Джерси), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Корнуолл, Англия), Tyger Scientific (Принстон, Нью-Джерси), AstraZeneca Pharmaceuticals (Лондон, Англия), Chembridge Corporation (США), Matrix Scientific (США), Conier Chem & Pharm Co., Ltd (Китай), Enamine Ltd (Украина), Combi-Blocks, Inc. (Сан-Диего, США), Oakwood Products, Inc. (США), Apollo Scientific Ltd. (Великобритания), Allichem LLC. (США) и Ukrorgsyntez Ltd (Латвия).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Промежуточное соединение А: 5-(Тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоновая кислота



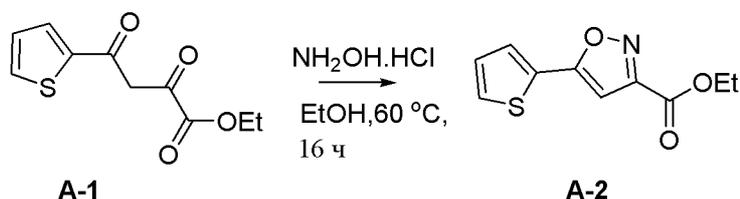
Стадия 1: Этил-2,4-диоксо-4-(тиофен-2-ил)бутаноат



К раствору 1-(тиофен-2-ил)этан-1-она (50 г, 396,2 ммоль, 1,0 экв.) и $(\text{COOEt})_2$ (72,39 г, 495,3 ммоль, 1,25 экв.) в безводном THF (2,0 л) маленькими порциями добавляли *t*-BuOK (57,8 г, 515,1 ммоль, 1,3 экв.) при 15–25°C. Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 2 часов. Смесь затем выливали в воду (800 мл), подкисленную до pH 2 с помощью 1N HCl, и затем смесь экстрагировали этилацетатом (3*500 мл). Органический слой отделяли и промывали соляным раствором (1 л), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением

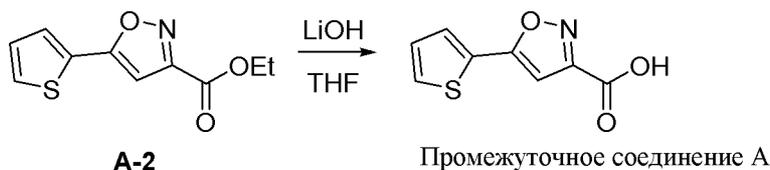
неочищенного продукта, обозначенного в заголовке (100 г), в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали в дальнейшем без дополнительной очистки.

Стадия 2: Этил-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксилат



К раствору соединения **A-1** (89 г, 393,3 ммоль, 1,0 экв.) в безводном этаноле (2 л) добавляли соединение $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (54,64 г, 786,7 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали. Добавляли воду (200 мл) и смесь экстрагировали, используя EtOAc (3 × 200 мл). Органический слой концентрировали в вакууме, получая сырой обозначенный в заголовке продукт (90 г), который использовали без дальнейшей очистки.

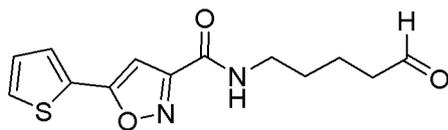
Стадия 3: 5-(Тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоновая кислота



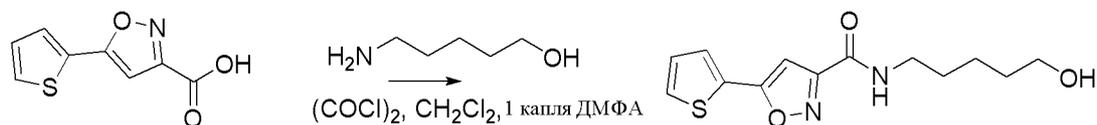
К раствору соединения **A-2** (80 г, 358,3 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (200 мл) добавляли раствор $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (17,16 г, 716,6 ммоль, 2,0 экв.) в воде (358,3 мл). Смесь перемешивали при 15–22°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, чтобы удалить ТГФ. Остаток подкисляли до pH 1, используя 1N HCl , и экстрагировали, используя EtOAc (3 × 300 мл). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Твердое вещество растирали с EtOAc , отфильтровывали и сушили, получая указанное в заголовке соединение (42,6 г, выход 60,9%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400M Гц, CDCl_3) δ ppm 7,60–7,59 (dd, $J=3,6, 1,2$ Гц, 1H), 7,54–7,52 (dd, $J=4,8, 1,2$ Гц, 1H), 7,18–7,16 (dd, $J=4,8, 3,6$ Гц, 1H), 6,84 (s, 1H).

Промежуточное соединение B: N-(5-оксопентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид



Стадия 1: N-(5-гидроксипентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид



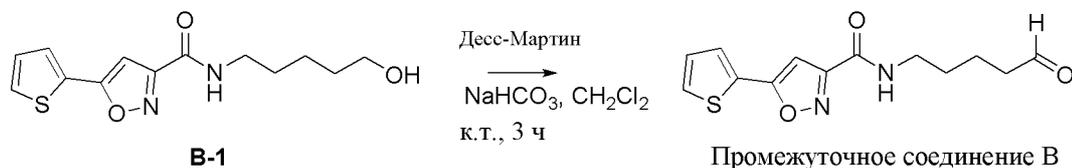
Промежуточное соединение А

В-1

К раствору **промежуточного соединения А** (10 г, 51,23 ммоль, 1,0 экв.) в безводном CH_2Cl_2 (100 мл) по каплям добавляли $(\text{COCl})_2$ (19,5 г, 13,1 мл, 153,6 ммоль, 3,0 экв.) в атмосфере N_2 , затем одну каплю ДМФА добавляли при 0°C . Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 часов. Затем смесь концентрировали в вакууме и остаток разбавляли CH_2Cl_2 (50 мл), затем смесь по каплям прибавляли к раствору 5-аминопентан-1-ола (7,93 г, 76,85 ммоль, 1,5 экв.) и Et_3N (15,5 г, 153,69 ммоль, 3,0 экв.) в CH_2Cl_2 (100 мл) при 0°C . Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Затем реакцию гасили водой (50 мл) и экстрагировали, используя CH_2Cl_2 (3×50 мл). Органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (12,5 г, выход 87,03%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) масса/заряд 302,9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Стадия 2: N-(5-оксопентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид



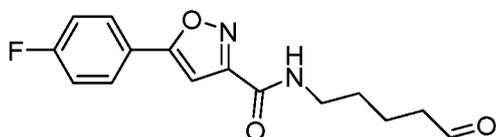
В-1

Промежуточное соединение В

В раствор соединения **В-1** (10 г, 35,67 ммоль, 1,0 экв.) в CH_2Cl_2 (200 мл) вносили NaHCO_3 (13,48 г, 160,5 ммоль, 4,5 экв.), а затем - DMP (22,69 г, 53,5 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 часов. Смесь медленно выливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 (100 мл) и экстрагировали, используя CH_2Cl_2 (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме и остаток очищали хроматографией на

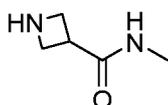
силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc от 100/0 до 1/1, с получением указанного в заголовке соединения (4,5 г, выход 45,3%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 300,9 [M+Na]⁺.

Промежуточное соединение С: 5-(4-фторфенил)-N-(5-оксопентил)изоксазол-3-карбоксамид

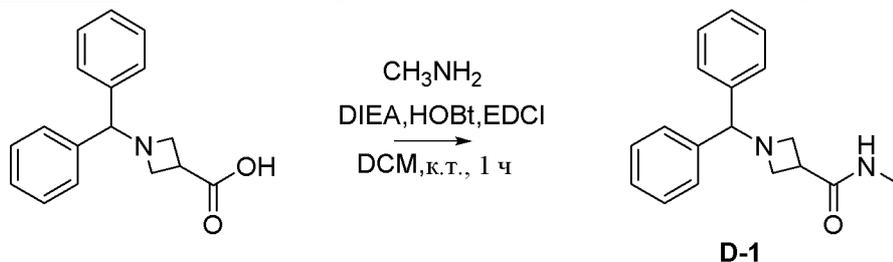


Указанное в заголовке соединение получали, используя процедуру, аналогичную процедуре для **промежуточного соединения В**, заменяя **промежуточное соединение А** на 5-(4-фторфенил)изоксазол-3-карбоновую кислоту (которую получали аналогичным способом, что и **промежуточное соединение А**) с выходом 28% в виде белого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 312,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,81 (t, J=1,2 Гц, 1H), 7,82-7,78 (m, 2H), 7,23-7,16 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 3,50 (q, J=6,4 Гц, 2H), 2,59-2,50 (m, 2H), 1,80-1,64 (m, 4H).

Промежуточное соединение D: N-метилазетидин-3-карбоксамид



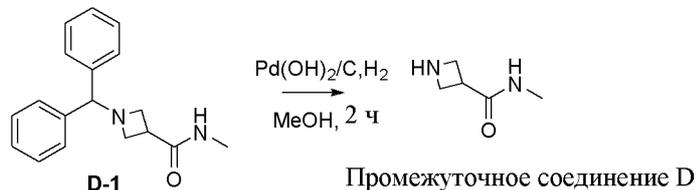
Стадия 1: 1-Бензгидрил-N-метилазетидин-3-карбоксамид



В раствор 1-бензгидрилизетидин-3-карбоновой кислоты (4,0 г, 14,96 ммоль, 1,0 экв.) и CH₃NH₂ (8,98 мл, 17,96 ммоль, 1,2 экв, 2 M в ТГФ) в CH₂Cl₂ (60 мл) последовательно вносили EDCI (5,74 г, 29,93 ммоль, 2,0 экв.), HOBT (3,03 г, 22,44 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (9,89 ммоль, 59,85 ммоль, 4,0 экв.). Смесью перемешивали при 23°C в течение 1 часа. Смесью экстрагировали водой (60 мл), объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (60 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ДХМ/метанол, получая указанное в заголовке соединение (3,70 г, выход 88,2%) в виде белого

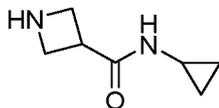
твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,36–7,34 (m, 4H), 7,24–7,22 (m, 4H), 7,18–7,14 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,32 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,25 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,06–2,98 (m, 1H), 2,82 (d, $J=4,8$ Гц, 3H).

Стадия 2: *N*-метилазетидин-3-карбоксамид



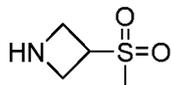
В раствор **промежуточного соединения D-1** (3,0 г, 10,70 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (50 мл) вносили Pd(OH)/C (300 мг, 10% вес.) и полученную смесь перемешивали при 50°C в атмосфере H_2 (50 фунт/кв.дюйм) в течение 12 часов. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали, а неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ДХМ/метанол, получая указанное в заголовке соединение (1,10 г, выход 90,1%) в виде коричневого масла. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400М Гц) δ ppm 6,29 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 3,84 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,65 (t, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,37–3,29 (m, 1H), 2,79 (d, $J=4,8$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение E: *N*-хлорпропилазетидин-3-карбоксамид

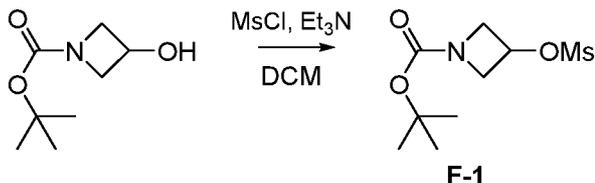


Указанное в заголовке соединение в виде желтого масла получали, используя процедуру, аналогичную процедуре для **промежуточного соединения D**, заменяя метиламин хлорпропанаминном. MS (ESI) масса/заряд 141,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение F: 3-(Метилсульфонил)азетидин



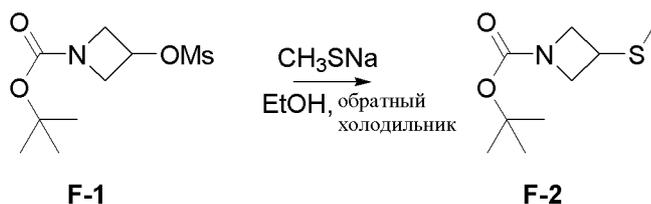
Стадия 1: *трет*-Бутил-3-((метилсульфонил)окси)азетидин-1-карбоксилат



В раствор *трет*-бутил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (3,0 г, 17,32 ммоль, 1,0) в CH_2Cl_2 (40 мл) вносили Et_3N (2,63 г, 25,98

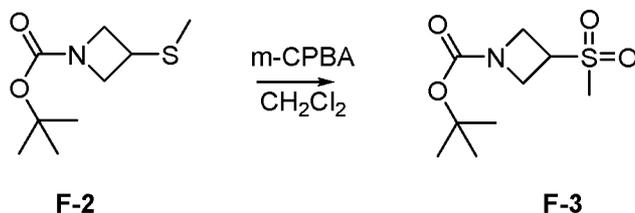
ммоль, 1,5 экв.), а затем – MsCl (2,38 г, 20,78 ммоль, 1,2 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при к.т. в течение 14 часов. Реакционную смесь разбавляли, используя CH_2Cl_2 (40 мл). Органическую фазу последовательно промывали водой (40 мл), 1,0 N HCl (20 мл) и соляным раствором (20 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая сырое соединение (4,2 г, выход 96,5%), указанное в заголовке, в виде светло-желтого масла, которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2: трет-Бутил-3-(метилтио)азетидин-1-карбоксилат



В раствор соединения **F-1** (2,17 г, 8,64 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (12 мл) вносили метантиолат натрия (907,8 мг, 12,9 ммоль, 1,5 экв.). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (30 мл). Водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (3 × 20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/ EtOAc с соотношением от 50/1 до 5/1, с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, выход 68%) в виде светло-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 4,23 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,84–3,81 (m, 2H), 3,58–3,54 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

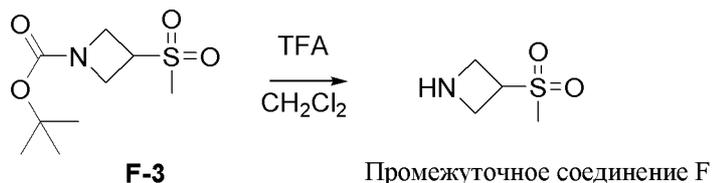
Стадия 3: трет-Бутил-3-(метилсульфонил)азетидин-1-карбоксилат



К охлажденному на льду раствору соединения **F-2** (0,7 г, 3,44 ммоль, 1,0 экв.) в CH_2Cl_2 (10 мл) небольшими порциями добавляли *m*-CPBA (1,54 г, 7,57 ммоль, 2,2 экв.) при 0–5°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов. Смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 (20 мл). Органическую фазу промывали

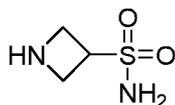
насыщенным водным раствором Na_2SO_3 (2 × 20 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/ EtOAc , получая указанное в заголовке соединение (0,6 г, выход 74%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 4,26–4,19 (m, 4H), 3,91–3,89 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

Стадия 4: 3-(Метилсульфонил)азетидин

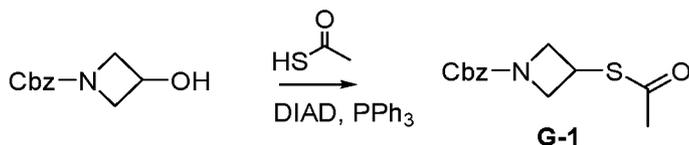


К раствору соединения **F-3** (0,6 г, 2,55 ммоль, 1,0 экв.) в CH_2Cl_2 (4 мл) добавляли ТФУК (1,48 г, 13,0 ммоль, 5,1 экв.) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 14 часов. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, получая сырое соединение, указанное в заголовке, которое сразу использовали на следующей стадии.

Промежуточное соединение G: Азетидин-3-сульфонамид



Стадия 1: Бензил-3-(ацетилтио)азетидин-1-карбоксилат

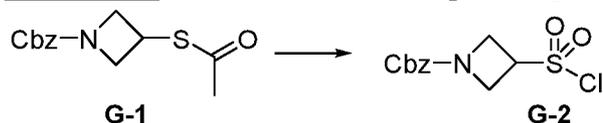


В раствор PPh_3 (7,91 г, 30,16 ммоль, 1,25 экв.) в ТГФ (30 мл) при -78°C вносили DIAD (5,95 г, 29,44 ммоль, 1,22 экв.) в ТГФ (20 мл). После перемешивания в течение 10 минут добавляли тиоуксусную кислоту (2,39 г, 2,24 мл, 31,37 ммоль, 1,3 экв.) в ТГФ (20 мл). Еще через 10 минут добавляли раствор бензил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (5 г, 24,13 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа и затем давали нагреться до 25°C и выдерживали в течение 14 часов. Реакционную смесь гасили соляным раствором (30 мл). Водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (3 × 20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью

петролейный эфир/EtOAc в соотношении от 50/1 до 5/1, получая указанное в заголовке соединение (2,0 г, 31% выход) в виде светло-желтого масла.

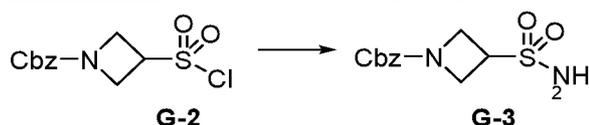
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,38–7,28 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 4,49–4,45 (m, 2H), 4,24–4,21 (m, 1H), 3,94–3,90 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).

Стадия 2: Бензил-3-(хлорсульфонил)азетидин-1-карбоксилат



К раствору соединения **G-1** (1,1 г, 4,15 ммоль, 1,0 экв.) в CH_2Cl_2 (20 мл) добавляли воду (5 мл). Смесь охлаждали до 0°C и газообразный хлор барботировали при $0-5^\circ\text{C}$, перемешивая в течение 1 часа. Слои разделяли и слой ДХМ, содержащий соединение **G-2** (4,15 ммоль), сразу использовали на следующем этапе.

Стадия 3: Бензил-3-сульфамоилазетидин-1-карбоксилат



В раствор $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (40 мл, 0,34 моль, 28% вес., 82,7 экв.) вносили раствор соединения **G-2** (4,15 ммоль, 1,0 экв.) в CH_2Cl_2 (20 мл) при $0-5^\circ\text{C}$. Смесь перемешивали при 26°C в течение 14 часов. Водную фазу экстрагировали, используя CH_2Cl_2 (2×40 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью кислотной препаративной ВЭЖХ (Boston Green ODS 150*30 5 μ , градиент: 22–32% В (A=0,1% ТФУК/вода, B= CH_3CN), расход: 30 мл/мин), получая указанное в заголовке соединение (0,35 г, выход 31,2%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 292,9 $[\text{M}+23]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,36–7,31 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,32–4,22 (m, 4H), 4,02–4,00 (m, 1H).

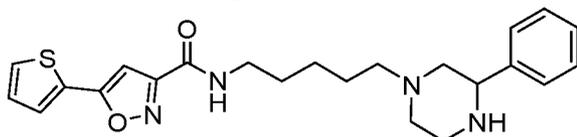
Стадия 4: Азетидин-3-сульфонамид



В раствор соединения **G-3** (0,35 г, 1,29 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (3 мл) вносили Pd/C (0,1 г, 10% вес.). Смесь перемешивали при 25°C в атмосфере водорода (15 фунт/кв.дюйм) в течение 4 часов. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали,

используя MeOH (2 × 5 мл). Фильтрат концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (160 мг, выход 90,7%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 136,9 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 6,90 (brs, 2H), 4,10–4,04 (m, 1H), 3,74–3,70 (m, 2H), 3,60–3,56 (m, 2H).

Пример 1: N-(5-(3-Фенилпиперазин-1-ил)пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид



Стадия 1: Получение *трет*-бутил-4-(5-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пентил)-2-фенилпиперазин-1-карбоксилата

трет-Бутил-2-фенилпиперазин-1-карбоксилат (500 мг, 1,906 ммоль, 1 экв.), карбонат цезия (1863 мг, 5,72 ммоль, 3 экв.) и 2-(5-бромпентил)изоиндолин-1,3-дион (564 мг, 1,906 ммоль, 1 экв.) растворяли в ДМФА (3 мл) в микроволновой ампуле. Реакционную смесь помещали в микроволновую печь на 25 мин при 110°C. Смесь растворяли в EtOAc и воду экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали, и очищали хроматографией на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение (460 мг, выход 50,5%) в виде бесцветного масла.

Стадия 2: Получение *трет*-бутил-4-(5-аминопентил)-2-фенилпиперазин-1-карбоксилата

Раствор *трет*-бутил-4-(5-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пентил)-2-фенилпиперазин-1-карбоксилата (450 мг, 0,942 ммоль, 1 экв.) и гидразина (0,148 мл, 4,71 ммоль, 5 экв.) в EtOH (10 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток растирали с ДХМ, фильтровали и фильтрат концентрировали, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки.

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-2-фенил-4-(5-(5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамидо)пентил)пиперазин-1-карбоксилата

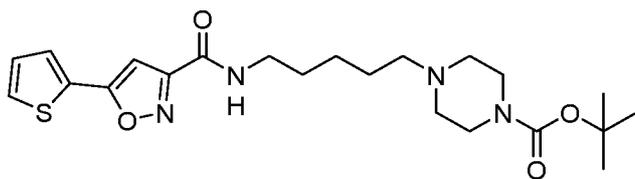
5-(Тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоновую кислоту (172 мг, 0,883 ммоль, 1 экв.) растворяли в ДМФА, к которому был добавлен NATU (403 мг, 1,060 ммоль, 1,2 экв.). Затем вносили DIPEA (617 мкл, 3,53 ммоль, 4 экв.) и *трет*-бутил-4-(5-аминопентил)-2-фенилпиперазин-1-карбоксилат (307 мг, 0,883 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (2 мл). Микроволновую ампулу закупоривали и помещали в

микроволновую печь на 15 мин при 110°C. Реакционную смесь растворяли в EtOAc и несколько раз промывали водой. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали в роторном испарителе, и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гептан/EtOAc, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали без дальнейшей очистки.

Стадия 4: Получение *N*-(5-(3-фенилпиперазин-1-ил)пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид

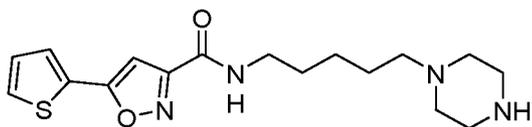
трет-Бутил-2-фенил-4-(5-(5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамидо)пентил)пиперазин-1-карбоксилат (258 мг, 0,492 ммоль, 1 экв.) растворяли в ДХМ (5 мл), к которому была добавлена ТФУК (0,758 мл, 9,83 ммоль, 20 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к.т. несколько часов, затем упаривали в роторном испарителе и очищали, используя нейтральную препаративную ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (98,23 мг, выход 47,1%). MS (ESI) масса/заряд 425,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,53 (t, *J*=5,56 Гц, 1H), 7,84 (dd, *J*=5,05, 1,01 Гц, 1H), 7,75 (dd, *J*=3,79, 1,26 Гц, 1H), 7,39–7,29 (m, 5H), 7,25 (dd, *J*=5,05, 3,54 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,41 (dd, *J*=11,37, 2,78 Гц, 1H), 3,32 (d, *J*=11,62 Гц, 1H), 3,22–3,02 (m, 6H), 2,92–2,83 (m, 1H), 2,42–2,27 (m, 2H), 1,94 (dt, *J* =12,63, 6,32 Гц, 1H), 1,46–1,28 (m, 4H), 1,27–0,99 (m, 2H).

Пример 2: *трет*-бутил-4-(5-(5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамидо)пентил)пиперазин-1-карбоксилата



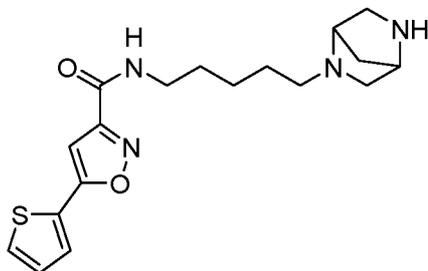
Указанное в заголовке соединение получали, используя процедуру, аналогичную процедуре в Примере 1. MS (ESI) масса/заряд 449,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,59 (brs, 1H), 7,84 (dd, *J*=4,80, 1,26 Гц, 1H), 7,75 (dd, *J*=3,54, 1,01 Гц, 1H), 7,25 (dd, *J*=4,80, 3,79 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,36 (brs, 4H), 3,30–3,23 (m, 2H), 3,16 (brs, 4H), 1,62–1,47 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,37–1,22 (m, 4H).

Пример 3: *N*-(5-(Пиперазин-1-ил)пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид



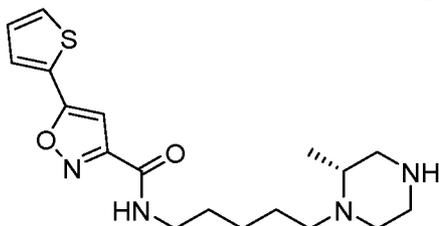
Указанное в заголовке соединение получали, используя процедуру, аналогичную процедуре в Примере 1. MS (ESI) масса/заряд 349,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,61 (t, *J*=5,56 Гц, 1H), 7,84 (dd, *J*=5,05, 1,01 Гц, 1H), 7,75 (dd, *J*=3,54, 1,01 Гц, 1H), 7,25 (dd, *J*=5,05, 3,54 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,27 (q, *J*=6,57 Гц, 2H), 3,22–3,13 (m, 4H), 2,84 (brs, 4H), 2,61 (brs, 2H), 1,55 (tt, *J*=13,96, 7,26 Гц, 4H), 1,41–1,26 (m, 2H).

Пример 4: N-(5-(2,5-Диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали, используя процедуру, аналогичную процедуре в Примере 1. MS (ESI) масса/заряд 361,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,63 (t, *J*=5,56 Гц, 1H), 7,84 (dd, *J*=4,80, 1,26 Гц, 1H), 7,75 (dd, *J*=3,79, 1,26 Гц, 1H), 7,25 (dd, *J*=5,05, 3,54 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,40 (d, *J*=4,55 Гц, 1H), 4,29 (brs, 1H), 3,52 (d, *J*=12,63 Гц, 1H), 3,39–3,22 (m, 4H), 3,15–2,91 (m, 2H), 2,25 (brs, 1H), 1,98 (d, *J*=11,62 Гц, 1H), 1,67–1,52 (m, 4H), 1,47–1,29 (m, 3H), 0,84 (t, *J*=7,33 Гц, 1H).

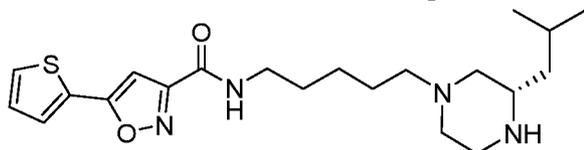
Пример 5: (R)-N-(5-(2-метилпиперазин-1-ил)пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали, используя процедуру, аналогичную процедуре в Примере 1. HRMS: 362,1776. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,58 (t, *J*=5,05 Гц, 1H), 7,84 (dd, *J*=5,05, 1,01 Гц, 1H), 7,75 (dd, *J*=3,79, 1,26 Гц, 1H), 7,25 (dd,

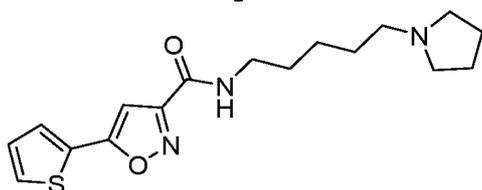
$J=5,05, 3,54$ Гц, 1H), 7,08 (s, 1 H), 3,30–3,22 (m, 2H), 3,04 (dd, $J=19,20, 11,12$ Гц, 2H), 2,92–2,81 (m, 2H), 2,75–2,62 (m, 2H), 2,60–2,52 (m, 2H), 2,38–2,21 (m, 2H), 1,55 (quin, $J=7,07$ Гц, 2H), 1,48–1,37 (m, 2H), 1,36–1,24 (m, 2H), 1,01 (d, $J=6,06$ Гц, 3H).

Пример 6: (S)-N-(5-(3-изобутилпиперазин-1-ил)пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали, используя процедуру, аналогичную процедуре в Примере 1. MS (ESI) масса/заряд 405,3 [M+H]⁺. HRMS: 424,1933. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,60 (t, $J=5,56$ Гц, 1H), 7,84 (dd, $J=5,05, 1,01$ Гц, 1H), 7,75 (dd, $J=3,79, 1,26$ Гц, 1H), 7,25 (dd, $J=5,05, 4,04$ Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,32–3,14 (m, 5H), 3,11–2,92 (m, 4H), 2,47–2,42 (m, 1H), 2,42–2,30 (m, 1H), 2,26–2,08 (m, 1H), 1,70 (dq, $J=13,48, 6,73, 6,73, 6,73, 6,73$ Гц, 1H), 1,61–1,45 (m, 4H), 1,43–1,26 (m, 4H), 0,88 (t, $J=6,32$ Гц, 6H).

Пример 7: N-(5-(пирролидин-1-ил)пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид



Стадия 1: Получение 2-(5-(пирролидин-1-ил)пент-3-ин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона

В 40-миллилитровую емкость с магнитной мешалкой загружали 2-(бут-3-ин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион (1 г, 5,02 ммоль, 1 экв.), а затем вносили CuI (0,019 г, 0,100 ммоль, 0,02 экв.). Колбу вакуумировали и помещали в атмосферу азота. Твердые вещества суспендировали в диметилсульфоксиде (10,04 мл) и к этому добавляли пирролидин (0,498 мл, 6,02 ммоль, 1,2 экв.) и формальдегид (2 мл, 26,9 ммоль, 5,35 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 40°C, после чего зеленый раствор фильтровали через целит и концентрировали. Оставшуюся жидкость растворяли в этилацетате и трижды промывали соляным раствором. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Сырой материал очищали хроматографией на

силикагеле, элюируя смесью 0-10% метанол/дихлорметан, с получением указанного в заголовке соединения (1,42 г, выход 100%). MS (ESI) масса/заряд 283,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,94-7,79 (d, 2 H), 7,80-7,67 (d, 2 H), 3,96-3,81 (t, 2 H), 3,32 (s, 2 H), 2,72-2,56 (t, 2 H), 2,57-2,41 (m, 4 H), 1,79-1,65 (m, 4H)

Стадия 2: Получение (5-(пирролидин-1-ил)пент-3-ин-1-амин

Указанное в заголовке соединение получали, используя процедуру, аналогичную процедуре, описанной для стадии 1 Примера 1, но заменяя трет-бутил-4-(5-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пентил)-2-фенилпиперазин-1-карбоксилат 2-(5-(пирролидин-1-ил)пент-3-ин-1-ил)изоиндолин-1,3-дионом, с выходом 100%. MS (ESI) масса/заряд 153,2 [M+H]⁺.

Стадия 3: Получение N-(5-(пирролидин-1-ил)пент-3-ин-1-ил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамида

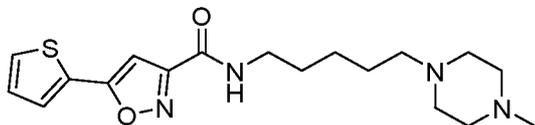
Указанное в заголовке соединение получали, используя процедуру, аналогичную процедуре, описанной для стадии 3 Примера 1, но заменяя трет-бутил-4-(5-аминопентил)-2-фенилпиперазин-1-карбоксилат 5-(пирролидин-1-ил)пент-3-ин-1-амином. MS (ESI) масса/заряд 330,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,69 (ddd, J=9,47, 4,42, 1,26 Гц, 2H), 7,22 (dd, J=5,05, 4,04 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,53 (d, J=13,64 Гц, 3H), 3,38 (d, J=4,55 Гц, 2H), 2,70-2,60 (m, 4H), 2,58-2,47 (m, 2H), 1,79 (dt, J=6,95, 3,35 Гц, 4H).

Стадия 4: Получение N-(5-(пирролидин-1-ил)пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамида

В 30-миллилитровую емкость с магнитной мешалкой загружали N-(5-(пирролидин-1-ил)пент-3-ин-1-ил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид (22 мг, 0,067 ммоль) и этанол (2 мл), емкость продували азотом и вносили палладий на угле (14,21 мг, 0,013 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота, а затем сквозь нее барботировали водород. Реакция завершилась в течение 2 ч, что было подтверждено с помощью ЖХ/МС. Реакционную емкость продували азотом, реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и фильтровали через целит. Летучие вещества удаляли в ротормном испарителе и сырой материал очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой 15-40% смесью ацетонитрил/вода с градиентом 3,5 мин, на колонке Sunfire 30×50мм 5мкм ацетонитрил/вода/ 0,1% муравьиная кислота 75 мл/мин впрыск 1,5 мл с тремя впрысками. MS (ESI) масса/заряд 334,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,67

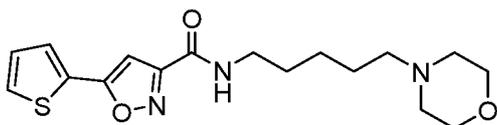
(ddd, $J=10,11$, 4,55, 1,01 Гц, 2H), 7,21 (dd, $J=4,80$, 3,79 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,40 (t, $J=7,07$ Гц, 2H), 2,83 (brs, 4H), 2,77-2,66 (m, 2H), 1,90 (dt, $J=6,69$, 3,47 Гц, 4H), 1,73-1,59 (m, 4H), 1,50-1,36 (m, 2H).

Пример 8: *N*-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид



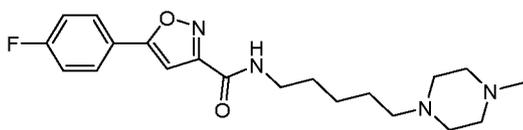
Раствор промежуточного соединения А (1,27 г, 6,51 ммоль, 1,2), 5-(4-метилпиперазин-1-ил)пентан-1-амина гидрохлорида (2,01 г, 7,16 ммоль, 1,1 экв.), DIEA (4,2 г, 32,53 ммоль, 5,0 экв.), НАТУ (4,95 г, 13,01 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФА (40 мл) перемешивали при 15°C в течение 14 часов. Реакционную смесь очищали с помощью щелочной препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini C18 250*50мм*10 мкм, градиент: 25-55% В (А=0,05% гидроксид аммония/вода, В=метанол), расход: 120 мл/мин), получая указанное в заголовке соединение (1,926 г, выход 81,6%) в виде твердого вещества желтого цвета. MS (ESI) масса/заряд 363,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,09 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,16 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,08 (dd, $J=4,0$ Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,56 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 3,55-3,50 (m, 2H), 2,79-2,58 (m, 12H), 2,50 (s, 3H), 1,88-1,71 (m, 4H), 1,59-1,57 (m, 2H).

Пример 9: *N*-(5-морфолинопентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид



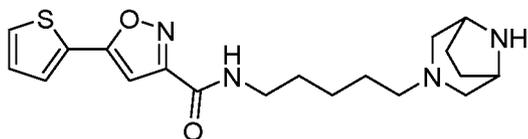
Указанное в заголовке соединение получали, используя процедуру, аналогичную процедуре в Примере 8. MS (ESI) масса/заряд 350,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,63 (t, $J=5,56$ Гц, 1H), 7,84 (dd, $J=5,05$, 1,01 Гц, 1H), 7,75 (dd, $J=3,54$, 1,01 Гц, 1H), 7,25 (dd, $J=5,05$, 3,54 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,94 (brs, 2H), 3,43 (brs, 4H), 3,32-3,25 (m, 2H), 3,12-3,04 (m, 4H), 1,68 (dt, $J=15,66$, 7,83 Гц, 2H), 1,59 (quin, $J=7,20$ Гц, 2H), 1,36 (quin, $J=7,58$ Гц, 2H).

Пример 10: 5-(4-фторфенил)-*N*-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пентил)изоксазол-3-карбоксамид



В раствор 5-(4-фторфенил)изоксазол-3-карбоновой кислоты (150 мг, 0,723 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5 мл) вносили $(\text{COCl})_2$ (186 мг, 1,45 ммоль, 2,0 экв.) и ДМФА (1 каплю). Смесь перемешивали при 7–11°C в течение 1 часа. Растворитель испаряли под N_2 . Остаток растворяли в ДХМ (3 мл) и вносили в раствор 5-(4-метилпиперазин-1-ил)пентан-1-амин гидрохлорида (213 мг, 0,723 ммоль, 1,0 экв.) и Et_3N (438 мг, 4,33 ммоль, 6,0 экв.) в ДХМ (10 мл). Смесь перемешивали при 7–11°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ (Kromasil 150*25 мм*10мкм, градиент: 25–55% В (А=0,05% гидроксид аммония/вода, В=MeCN), расход: 30 мл/мин), получая указанное в заголовке соединение (115,5 мг, 42,6%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 375,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,95–7,89 (m, 2H), 7,31–7,24 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 3,40 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,00–2,00 (m, 13H), 1,68–1,64 (m, 2H), 1,61–1,51 (m, 2H), 1,45–1,36 (m, 2H).

Пример 11: N-(5-(3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид



Стадия 1: Получение трет-бутил-(3-(5-(5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамидо)пентил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата

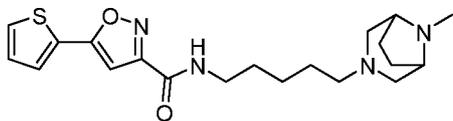
$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (342,67 мг, 1,62 ммоль, 1,5 экв.) вносили в перемешиваемый раствор промежуточного соединения В (300 мг, 1,08 ммоль, 1,0 экв.), трет-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (343,2 мг, 1,62 ммоль, 1,5 экв.) и HOAc (64,73 мг, 1,08 ммоль, 1,0 экв.) в 1,2-дихлорэтаноле (12 мл) при 6°C. Затем смесь перемешивали при 6°C в течение 14 часов. Смесь подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO_3 до pH 8. Водную фазу экстрагировали, используя CH_2Cl_2 (3 × 3 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный

эфир/EtOAc в соотношении от 20/1 до 1/1, получая указанное в заголовке соединение (450 мг, выход 81,2%) в виде бесцветного масла. MS (ESI) масса/заряд 475,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,56 (d, J=3,2Гц, 1H), 7,52 (d, J=4,8Гц, 1H), 7,18-7,16 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,19-4,10 (m, 2H), 3,50-3,45 (m, 2H), 2,64-2,62 (m, 2H), 2,33-2,29 (m, 2H), 2,25-2,18 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 4H), 1,65-1,61 (m, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,44-1,42 (m, 2H).

Стация 2: Получение N-(5-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид

В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(3-(5-(5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамидо)пентил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,25 мг, 0,5267 ммоль, 1,0 экв.) в CH₂Cl₂ (2 мл) вносили ТФУК (0,744 мг, 7,8 ммоль, 6,53 экв.) при 4°C. Смесь перемешивали при 4°C в течение 5 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью щелочной препаративной ВЭЖХ (Kromasil 150*25мм*10мкм, градиент: 22-52% В (A=0,05% гидроксид аммония/вода, B=MeCN), расход: 30 мл/мин), получая указанное в заголовке соединение (34,6 мг, выход 35%) в виде твердого вещества белого цвета. MS (ESI) масса/заряд 375,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,79 (t, J=5,6Гц, 1H), 7,88 (d, J=5,2Гц, 1H), 7,80 (d, J=3,2Гц, 1H), 7,27 (t, J=4,8Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,38-3,34 (m, 3H), 3,25-3,24 (m, 2H), 2,59-2,57 (m, 2H), 2,21-2,19 (m, 2H), 2,06-2,04 (m, 2H), 1,71-1,69 (m, 2H), 1,57-1,51 (m, 4H), 1,41-1,38 (m, 2H), 1,31-1,29 (m, 2H).

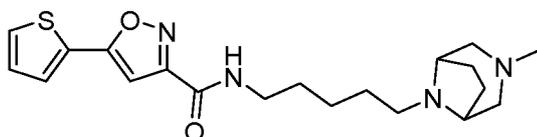
Пример 12: N-(5-(8-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид



К раствору соединения **Примера 11** (103,5 мг, 0,267 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли формальдегид (48 мг, 0,534 ммоль, 2,0 экв.), NaBH₃CN (67 мг, 1,1 ммоль, 4,0 экв.), DIEA (103,5 мг, 0,801 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 7°C в течение 5 часов. Смесь разбавляли водой (5 мл). Водную фазу экстрагировали, используя CH₂Cl₂ (3 × 3 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью щелочной препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge Prep OBD C18 150*30 5μ,

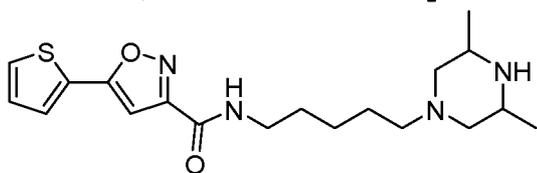
градиент: 38–68% В (А=0,05% гидроксид аммония/вода, В=CH₃CN), расход: 25 мл/мин), получая указанное в заголовке соединение (25,2 мг, выход 24,3%) в виде твердого вещества белого цвета. MS (ESI) масса/заряд 389,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,80 (t, J=5,6Гц, 1H), 7,88 (d, J=4,8Гц, 1H), 7,80 (d, J=3,2Гц, 1H), 7,27 (q, J=4,0Гц, 4,8Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 3,26–3,23 (m, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,47–2,45 (m, 2H), 2,17–2,13 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,09–2,06 (m, 2H), 1,76–1,75 (m, 2H), 1,60–1,58 (m, 2H), 1,51–1,50 (m, 2H), 1,37–1,28 (m, 4H).

Пример 13: *N*-(5-(3-метил-3,8-дизабцикло[3.2.1]октан-8-ил) пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид



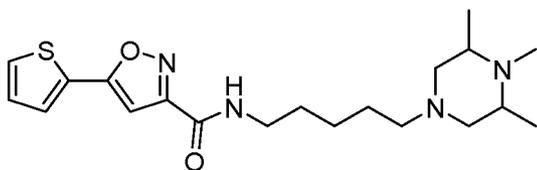
Указанное в заголовке соединение получали, используя процедуру, аналогичную процедуре в Примере 12. MS (ESI) масса/заряд 389,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,80 (t, J=5,2 Гц, 1H), 7,87 (dd, J=4,8 Гц, 0,8 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=4,0 Гц, 0,8 Гц, 1H), 7,28–7,26 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 3,26–3,21 (m, 2H), 3,06 (brs, 2H), 2,46–2,43 (m, 2H), 2,23 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,10–2,05 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,75–1,72 (m, 2H), 1,65–1,57 (m, 2H), 1,56–1,47 (m, 2H), 1,44–1,36 (m, 2H), 1,35–1,25 (m, 2H).

Пример 14: *N*-(5-(3,5-диметилпиперазин-1-ил) пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид



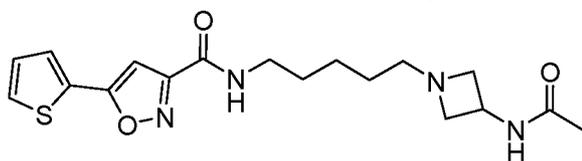
Указанное в заголовке соединение получали, используя процедуру, аналогичную процедуре в Примере 11. MS (ESI) масса/заряд 377,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,80 (t, J=5,6Гц, 1H), 7,88 (d, J=5,2Гц, 1H), 7,80 (d, J=2,8Гц, 1H), 7,28 (t, J=4,8Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,27–3,24 (m, 2H), 2,73–2,66 (m, 4H), 2,22–2,18 (m, 2H), 1,55–1,51 (m, 2H), 1,43–1,36 (m, 4H), 1,29–1,28 (m, 2H), 0,91 (d, J=6,0Гц, 6H).

Пример 15: 5-(тиофен-2-ил)-*N*-(5-(3,4,5-триметилпиперазин-1-ил) пентил)изоксазол-3-карбоксамид

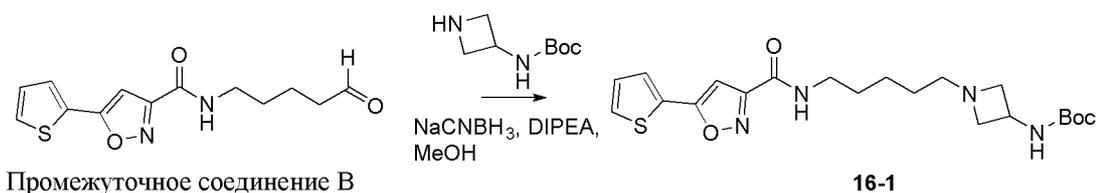


Указанное в заголовке соединение получали, используя процедуру, аналогичную процедуре в Примере 12. MS (ESI) масса/заряд 391,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,80 (t, J=5,6 Гц, 1H), 7,88 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,80 (d, J=3,6 Гц, 1H), 7,27 (dd, J=5,2 Гц, 4,0 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,26-3,21 (m, 2H), 2,67-2,50 (m, 2H), 2,17-2,13 (m, 2H), 2,10-2,06 (m, 5H), 1,65-1,59 (m, 2H), 1,52-1,50 (m, 2H), 1,49-1,41 (m, 2H), 1,29-1,27 (m, 2H), 0,94 (d, J=6,0 Гц, 6H).

Пример 16: N-(5-(3-ацетидазетидин-1-ил) пентил) -5-(тиофен-2-ил) изоксазол-3-карбоксамид

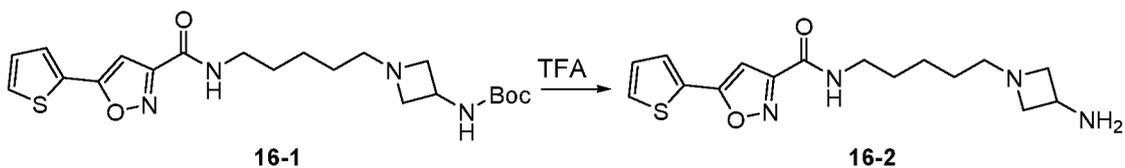


Стадия 1: Получение трет-бутил-(1-(5-(5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамидо) пентил) азетидин-3-ил) карбамата



Указанное в заголовке соединение получали, используя процедуру, аналогичную процедуре, описанной для стадии 1 Примера 11, и которое получали в виде бесцветного масла с выходом 100%. MS (ESI) масса/заряд 435,2 [M+H]⁺.

Стадия 2: Получение N-(5-(3-аминоазетидин-1-ил) пентил) -5-(тиофен-2-ил) изоксазол-3-карбоксамид



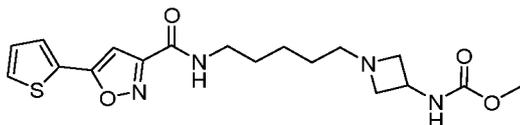
Указанное в заголовке соединение получали, используя процедуру, аналогичную процедуре в примере 11, и которое используют без дальнейшей очистки.

Стадия 3: Получение N-(5-(3-ацетидазетидин-1-ил) пентил) -5-(тиофен-2-ил) изоксазол-3-карбоксамид

К раствору *трет*-бутил-(1-(5-(5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамидо)пентил)азетидин-3-ил)карбамата (246,3 мг, 0,736 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли DIEA (380,7 мг, 2,95 ммоль, 4,0 экв.), НОАс (53,1 мг, 0,883 ммоль, 1,2 экв.), HATU (560 мг, 1,47 ммоль, 2,0 экв.) при 15°C. Смесь перемешивали при 15°C в течение 14 часов. Продукт реакции очищали с помощью щелочной препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge Prep OBD C18 150*30 5μ, градиент: 55–85% В (А=0,05% гидроксид аммония/вода, В=MeOH), расход: 25 мл/мин), получая указанное в заголовке соединение (118,6 мг, выход 42,7%) в виде твердого вещества белого цвета.

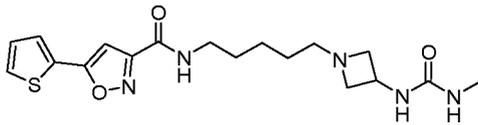
MS (ESI) масса/заряд 377,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,79 (t, J=5,6 Гц, 1H), 8,24 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,86 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,79–7,78 (m, 1H), 7,28–7,26 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,22–4,20 (m, 2H), 3,49–3,33 (m, 2H), 3,25–3,20 (m, 2H), 2,77–2,75 (m, 2H), 2,49–2,35 (m, 2H), 1,77 (s, 3H), 1,51–1,48 (m, 2H), 1,28–1,25 (m, 4H).

Пример 17: Метил (1-(5-(5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамидо)пентил)азетидин-3-ил)карбамат



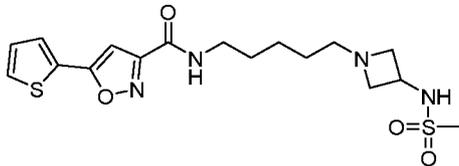
К раствору соединения **16-2** (289 мг, 0,864 ммоль, 1,0 экв.) в CH₂Cl₂ (5 мл) добавляли Et₃N (437,2 мг, 4,32 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 10 мин, затем вносили CDI (1,4 г, 8,64 ммоль, 10,0 экв.). Смесь перемешивали еще 4 часа. Добавляли MeOH (5 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью щелочной препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge Prep OBD C18 150*30 5μ, градиент: 55–85% В (А=0,05% гидроксид аммония/вода, В=MeOH), расход: 25 мл/мин), получая указанное в заголовке соединение (178,4 мг, выход 47,2%) в виде твердого вещества белого цвета. MS (ESI) масса/заряд 393,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,79 (t, J=5,6 Гц, 1H), 7,86 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,78 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,58–7,57 (m, 1H), 7,28–7,25 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,02–4,00 (m, 2H), 3,49–3,41 (m, 4H), 3,22–3,20 (m, 2H), 2,70–2,68 (m, 2H), 2,33–2,29 (m, 2H), 1,50–1,47 (m, 2H), 1,27–1,23 (m, 4H).

Пример 18: N-(5-(3-(3-метилуреидо)азетидин-1-ил)пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид



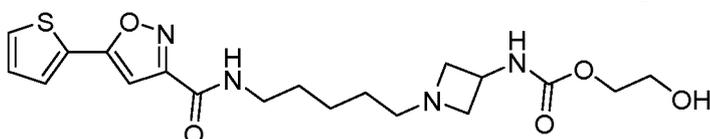
Указанное в заголовке соединение получали, используя процедуру, аналогичную методике Примера 17, заменяя метанол метиламином, с выходом 25,6% в виде белого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 392,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,80 (t, J=6,0 Гц, 1H), 7,86 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,78 (t, J=2,4 Гц, 1H), 7,26 (dd, J=5,2 Гц, 4,0 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,31 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,69–5,67 (m, 1H), 4,12–4,06 (m, 1H), 3,30–3,25 (m, 2H), 3,24–3,21 (m, 2H), 2,65–2,52 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,33–2,31 (m, 2H), 1,51–1,47 (m, 2H), 1,26–1,22 (m, 4H).

Пример 19: N-(5-(3-(метилсульфоамидо)азетидин-1-ил)пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид;



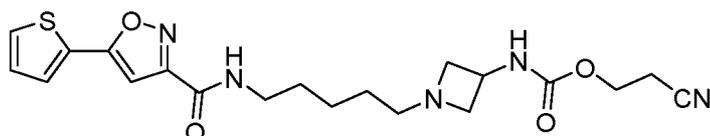
К раствору соединения **16-2** (97 мг, 0,29 ммоль, 1,0 экв.) в пиридине (3 мл) добавляли MsCl (49,8 г, 0,435 ммоль, 1,5 экв.) при 0–5°C. Смеси давали нагреться до 25°C и перемешивали в течение 14 часов. Смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток распределяли между водой (5 мл) и EtOAc (5 мл). Водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (3 × 5 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали щелочной препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge Prep OBD C18 150 * 30 5μ, градиент: 30–60% В (A=0,05% гидроксид аммония/вода, B=CH₃CN), расход: 25 мл/мин), получая указанное в заголовке соединение (17,6 мг, выход 14,7%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 413,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,72–10,69 (m, 1H), 8,85 (t, J=5,6 Гц, 1H), 8,12 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,87–7,78 (m, 2H), 7,28–7,18 (m, 3H), 4,46–3,90 (m, 5H), 3,27–2,90 (m, 4H), 2,96 (s, 3H), 1,50–1,47 (m, 4H), 1,32–1,29 (m, 2H).

Пример 20: 2-гидроксиэтил-(1-(5-(5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамидо)пентил)азетидин-3-ил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной методике примера 17, заменяя метанол этан-1,2-диолам, и которое получали в виде белого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 423,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,71–7,68 (m, 2H), 7,22 (t, J=4,8 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,26–4,25 (m, 1H), 4,10–4,09 (m, 2H), 3,71–3,68 (m, 4H), 3,41–3,38 (m, 2H), 2,97–2,95 (m, 2H), 2,53–2,50 (m, 2H), 1,67–1,63 (m, 2H), 1,43–1,40 (m, 4H).

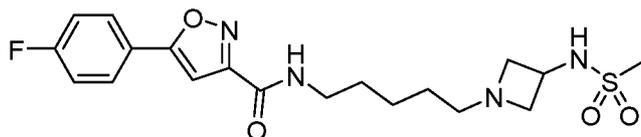
Пример 21: 2-цианоэтил-(1-(5-(5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамидо) пентил) азетидин-3-ил) карбамат



Указанное в заголовке соединение получали, используя процедуру, аналогичную методике Примера 17, заменяя метанол 3-гидроксипропаннитрилом, и которое получали в виде белого твердого вещества.

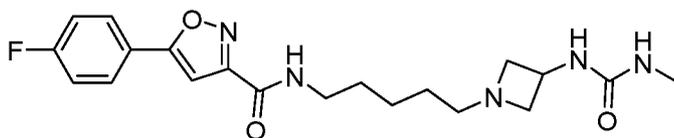
MS (ESI) масса/заряд 432,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,69–7,66 (m, 2H), 7,21 (t, J=3,6 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,26–4,19 (m, 3H), 3,70–3,68 (m, 2H), 3,40–3,38 (m, 2H), 2,97–2,95 (m, 2H), 2,80–2,77 (m, 2H), 2,51–2,49 (m, 2H), 1,65–1,61 (m, 2H), 1,43–1,40 (m, 4H).

Пример 22: 5-(4-фторфенил)-N-(5-(3-(метилсульфонамидо) азетидин-1-ил) пентил) изоксазол-3-карбоксамид



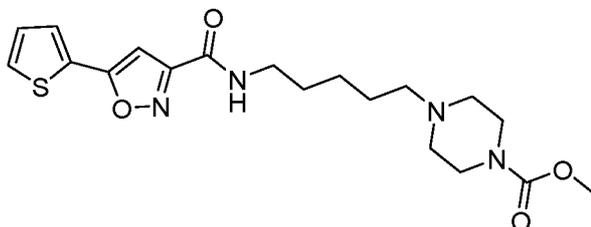
Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения С, используя процедуру, аналогичную методике Примера 19, и которое получали в виде твердого вещества белого цвета. MS (ESI) масса/заряд 425,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,97–7,93 (m, 2H), 7,32–7,28 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 4,08–4,03 (m, 1H), 3,76–3,72 (m, 2H), 3,43–3,39 (m, 2H), 2,98–2,94 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,54–2,50 (m, 2H), 1,67–1,64 (m, 2H), 1,44–1,42 (m, 4H).

Пример 23: 5-(4-фторфенил)-N-(5-(3-(3-метилуреидо) азетидин-1-ил) пентил) изоксазол-3-карбоксамид



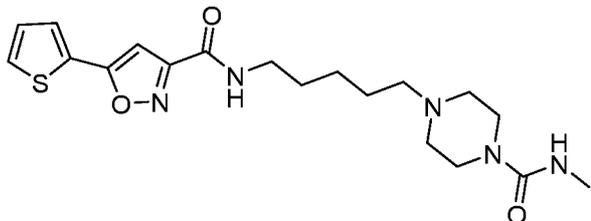
Указанное в заголовке соединение получали из **промежуточного соединения С**, используя процедуру, аналогичную методике Примера 18, и которое получали в виде твердого вещества грязно-белого цвета. MS (ESI) масса/заряд 404,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,97–7,93 (m, 2H), 7,32–7,28 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 4,34–4,32 (m, 1H), 3,68–3,66 (m, 2H), 3,43–3,39 (m, 2H), 2,93–2,91 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,51–2,47 (m, 2H), 1,67–1,64 (m, 2H), 1,44–1,42 (m, 4H).

Пример 24: Метил-(4-(5-(5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамидо)пентил)пиперазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали, используя процедуру, аналогичную процедуре в Примере 11 и Примере 17, заменяя 5-(4-метилпиперазин-1-ил)пентан-1-амин гидрохлорид *трет*-бутил-пиперазин-1-карбоксилатом, и которое получали в виде твердого вещества белого цвета. MS (ESI) масса/заряд 407,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆+2 капли D₂O) δ ppm 8,80 (t, *J*=5,6 Гц, 1 H), 7,87 (d, *J*=4,8 Гц, 1 H), 7,79 (d, *J*=2,8 Гц, 1 H), 7,27 (t, *J*=4,0 Гц, 1 H), 7,17 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,31 (s, 4H), 3,23 (q, *J*=6,4 Гц, 2 H), 2,28–2,23 (m, 6H), 1,54–1,48 (m, 2H), 1,47–1,40 (m, 2H), 1,32–1,27 (m, 2H).

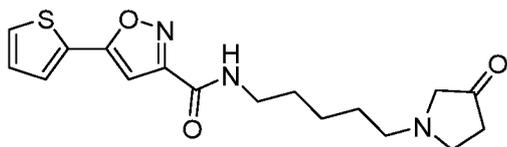
Пример 25: *N*-(5-(4-(метилкарбамоил)пиперазин-1-ил)пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид



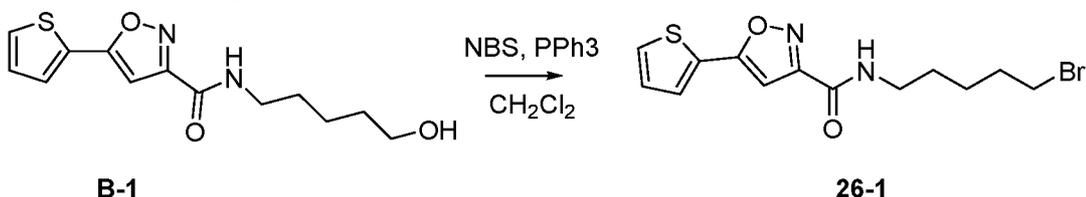
Указанное в заголовке соединение получали, используя процедуру, аналогичную процедуре в Примере 11 и Примере 18, заменяя 5-(4-метилпиперазин-1-ил)пентан-1-амин гидрохлорид *трет*-бутил-пиперазин-1-карбоксилатом, и которое получали в виде

твёрдого вещества белого цвета. MS (ESI) масса/заряд 406,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,80 (t, J=6,0 Гц, 1 H), 7,87 (dd, J=4,8, 0,8 Гц, 1 H), 7,79 (dd, J=4,0, 1,2 Гц, 1 H), 7,26 (dd, J=4,8, 3,6 Гц, 1 H), 7,17 (s, 1H), 6,38 (d, J=4,4 Гц, 1 H), 3,31–3,26 (m, 6H), 2,54 (d, J=4,4 Гц, 3 H), 2,27–2,22 (m, 6 H), 1,56–1,48 (m, 2H), 1,47–1,40 (m, 2H), 1,32–1,24 (m, 2H).

Пример 26: *N*-(5-(3-оксопирролидин-1-ил)пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид

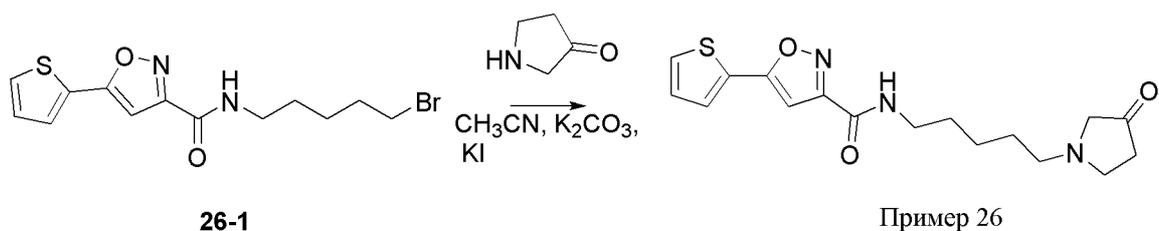


Стадия 1: Получение *N*-(5-бромпентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид



К смеси соединения **B-1** (1,0 г, 3,57 ммоль, 1,0 экв.) в безводном CH₂Cl₂ (50 мл) добавляли PPh₃ (1,12 г, 4,28 ммоль, 1,2 экв.) и NBS (716,8 мг, 4,28 ммоль, 1,2 экв.) при 0–5°C в атмосфере азота. Смеси давали нагреться до 25°C и перемешивали в течение 14 часов. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (50 мл). Водную фазу экстрагировали, используя CH₂Cl₂ (3 × 20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc в соотношении от 20/1 до 5/1, получая указанное в заголовке соединение (0,64 г, выход 52,4%) в виде светло-желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,55 (d, J=3,6 Гц, 1H), 7,50 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,14 (dd, J=5,2 Гц, 3,6 Гц, 1H), 6,87–6,86 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,49–3,40 (m, 4H), 1,93–1,89 (m, 2H), 1,68–1,64 (m, 2H), 1,58–1,54 (m, 2H).

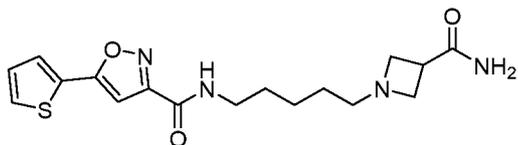
Стадия 2: Получение *N*-(5-(3-оксопирролидин-1-ил)пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид



В раствор соединения **26-1** (0,1 г, 0,291 ммоль, 1,0 экв.) в CH_3CN (2 мл) вносили KI (58 мг, 0,349 ммоль, 1,2 экв.), пирролидин-3-она гидрохлорид (70,8 мг, 0,582 ммоль, 2,0 экв.), K_2CO_3 (120,8 мг, 0,874 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 14 часов. К реакционной смеси добавляли гидрохлорид пирролидин-3-она (71 мг, 0,582 ммоль, 2,0 экв.) и K_2CO_3 (121 мг, 0,874 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 14 часов. Затем вносили еще одну порцию пирролидин-3-она гидрохлорида (71 мг, 0,582 ммоль, 2,0 экв.) и K_2CO_3 (121 мг, 0,874 ммоль, 3,0 экв.) и смесь перемешивали при 25°C в течение 62 часов. Смесь разбавляли водой (5 мл), экстрагировали, используя EtOAc (3 × 10 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали щелочной препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge Prep OBD C18 150 * 30 5μ, градиент: 50–80% В (А=0,05% гидроксид аммония/вода, В=MeOH), расход: 25 мл/мин), получая указанное в заголовке соединение (9,7 г, выход 9,58%) в виде светло-желтого твердого вещества.

MS (ESI) масса/заряд 347,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,81 (s, 1H), 7,88 (d, $J=4,8$ Гц, 0,8 Гц, 1H), 7,80 (d, $J=4,4$ Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,28 (t, $J=4,8$ Гц, 3,6 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,34–3,26 (m, 2H), 2,86 (s, 2H), 2,83–2,80 (m, 2H), 2,49–2,48 (m, 2H), 2,33–2,29 (m, 2H), 1,55–1,46 (m, 4H), 1,35–1,34 (m, 2H).

Пример 27: N-(5-(3-карбамоилазетидин-1-ил)пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид



К смеси **промежуточного соединения В** (283,1 мг, 2,07 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли Et_3N (230,7 мг, 2,28 ммоль, 1,1 экв.) при 8°C . Смесь перемешивали при 8°C в течение 5 минут, затем одной порцией добавляли азетидин-3-карбоксамид гидрохлорид (0,577 г, 2,07 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 8°C в

течение 1,5 часов. К смеси добавляли NaBH_3CN (260,5 мг, 4,15 ммоль, 2,0 экв.) при 8°C. Смесь перемешивали при 8°C в течение 14 часов. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и MeOH удаляли при пониженном давлении. Водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (3 × 10 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью кислотной препаративной ВЭЖХ (Phenomenex luna C18 250*50мм*10 мкм, градиент: 10–40% В (A=0,1% ТФУК/вода, B=MeCN), расход: 120 мл/мин). Полученную фракцию подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO_3 до pH 8 и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (3 × 20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток сушили сублимацией, получая указанное в заголовке соединение (350 мг, выход 22,4%) в виде твердого вещества белого цвета. MS (ESI) масса/заряд 363,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,79 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,26 (t, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,30–3,21 (m, 4H), 3,02–2,98 (m, 3H), 2,32–2,28 (m, 2H), 1,49–1,47 (m, 2H), 1,28–1,23 (m, 4H).

Следующие соединения, приведенные в Таблице 1, были получены, следуя обычным процедурам, а также процедурам из примеров, описанных выше, с использованием соответствующих исходных материалов и реагентов.

Таблица 1

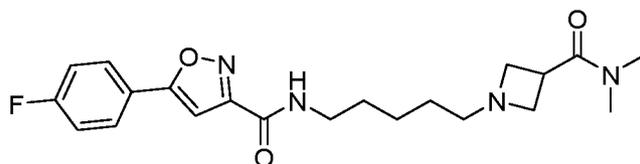
Пример

№

Структура

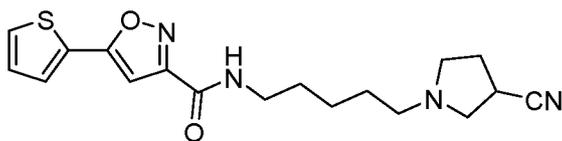
МС/ЯМР

28



MS (ESI)
масса/заряд 403,1
 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР
(400 МГц, CD_3OD) δ
ppm 7,97–7,89 (m,
2H), 7,28 (t,
 $J=8,8$ Гц, 2H),
7,05 (s, 1H),
3,66–3,55 (m,
3H), 3,39 (t,
 $J=7,2$ Гц, 2H),
3,30–3,24 (m,

29



2H), 2,92 (s,
6H), 2,54-2,47
(m, 2H), 1,69-
1,59 (m, 2H),
1,48-1,35 (m,
4H).

MS (ESI)

масса/заряд 359,1

[M+H]⁺. ¹H ЯМР

(400 МГц, DMSO-d₆)

δ ppm 8,80 (t,

J=6,0 Гц, 1H),

7,87 (d, J=6,0

Гц, 1H), 7,79 (d,

J=3,6 Гц, 1H),

7,26 (dd,

J=4,8 Гц, 4,0 Гц,

1H), 7,17 (s,

1H), 3,35-3,21

(m, 3H), 2,66-

2,52 (m, 3H),

2,79-2,37 (m,

3H), 2,40-2,20

(m, 1H), 1,90-

1,60 (m, 1H),

1,57-1,43 (m,

4H), 1,32-1,30

(m, 2H).

MS (ESI)

масса/заряд 403,1

[M+ H]⁺. ¹H ЯМР

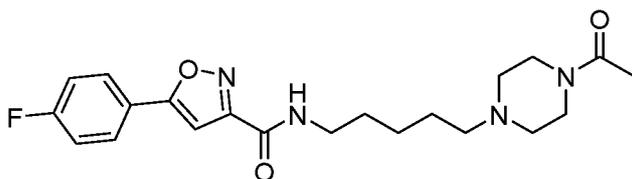
(400 МГц, CD₃OD) δ

ppm 7,96-7,89 (m,

2H), 7,32-7,24

(m, 2H), 7,05 (s,

30



1H), 3,67-3,52
 (m, 4H), 3,41 (t,
 $J=7,2$ Гц, 2H),
 2,63-2,40 (m,
 6H), 2,09 (s,
 3H), 1,74-1,54
 (m, 4H), 1,48-
 1,38 (m, 2H).

MS (ESI)

масса/заряд 384,1

$[M+H]^+$. ^1H ЯМР

(400M Гц, DMSO- d_6)

δ ppm 8,80 (t,

$J=6,0$ Гц, 1H),

7,86 (dd, $J=4,8$

Гц, 0,8Гц, 1H),

7,79 (dd, $J=3,6$

Гц, 0,8Гц, 1H),

7,26 (dd, $J=4,4$

Гц, 3,6Гц, 1H),

7,17 (s, 1H),

5,24-5,07 (m,

1H), 3,27-3,21

(m, 2H), 2,45-

2,43 (m, 4H),

2,31 (t, $J=7,2$

Гц, 2H), 1,96-

1,86 (m, 4H),

1,57-1,48 (m,

2H), 1,46-1,40

(m, 2H), 1,33-

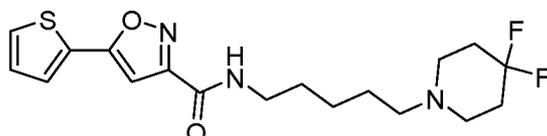
1,22 (m,

2H). ^{19}F ЯМР (400M

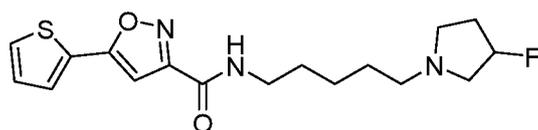
Гц, DMSO- d_6) δ ppm

-95,84.

31



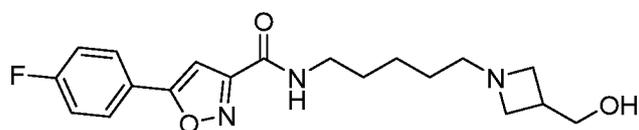
32



MS (ESI)
 масса/заряд 352,0
 $[M+H]^+$. 1H ЯМР
 (400М Гц, DMSO- d_6)
 δ ppm 8,80 (t,
 $J=5,2$ Гц, 1H),
 7,87 (dd, $J=4,8$
 Гц, 0,4 Гц, 1H),
 7,79 (dd, $J=3,6$
 Гц, 0,8 Гц, 1H),
 7,26 (dd, $J=4,8$
 Гц, 3,6 Гц, 1H),
 7,17 (s, 1H),
 5,24-5,07 (m,
 1H), 3,27-3,21
 (m, 2H), 2,80-
 2,66 (m, 2H),
 2,59-2,54 (m,
 1H), 2,37 (t,
 $J=7,2$ Гц, 2H),
 2,26-2,20 (m,
 1H), 2,17-2,01
 (m, 1H), 1,90-
 1,75 (m, 1H),
 1,57-1,40 (m,
 4H), 1,56-1,46
 (m, 3H), 1,34-
 1,26 (m, 2H).

^{19}F ЯМР (400М Гц,
 DMSO- d_6) δ ppm -
 166,16

33



MS (ESI)
 масса/заряд 362,0
 $[M+H]^+$. 1H ЯМР
 (400 МГц, CD₃OD)

δ ppm 7,96-7,89
 (m, 2H), 7,31-
 7,24 (m, 2H),
 7,05 (s, 1H),
 3,63 (d, $J=6,4$
 Гц, 2H), 3,50 (t,
 $J=8,4$ Гц, 2H),
 3,39 (t, $J=6,8$
 Гц, 2H), 3,18-
 3,11 (m, 2H),
 2,76-2,64 (m,
 1H), 2,61-2,54
 (m, 2H), 1,71-
 1,58 (m, 2H),
 1,50-1,35 (m,
 4H).

MS (ESI)

масса/заряд 362,0

$[M+H]^+$. 1H ЯМР

(400 МГц, CD_3OD) δ

ppm 7,71-7,67 (m,

2H), 7,29-7,18

(m, 1H), 6,92 (s,

1H), 4,74 (s,

4H), 3,43 (s,

4H), 3,40 (t,

$J=6,8$ Гц, 2H),

2,46 (t, $J=6,8$

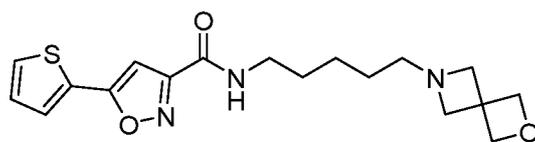
Гц, 2H), 1,73-

1,57 (m, 2H),

1,50-1,33 (m,

4H).

34

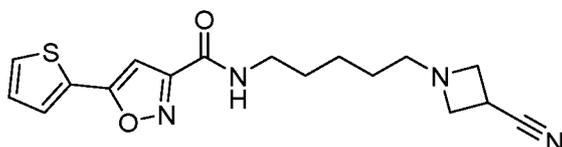


MS (ESI)

масса/заряд 344,9

$[M+H]^+$. 1H ЯМР

35



(400 МГц, CD₃OD) δ
ppm 7,77-7,63 (m,
2H), 7,22 (t,
J=4,0 Гц, 1H),
6,92 (s, 1H),
3,64-3,51 (m,
2H), 3,47-3,35
(m, 5H), 2,49
(brs, 2H), 1,72-
1,56 (m, 2H),
1,41 (brs, 4H).

MS (ESI)

масса/заряд 349,9

[M+H]⁺. ¹H ЯМР

(400 МГц, CD₃OD) δ

ppm 7,71-7,67 (m,

2H), 7,23 (dd,

J=5,2, 4,0 Гц,

1H), 6,93 (s,

1H), 4,40-4,35

(m, 1H), 3,41 (t,

J=7,2 Гц, 2H),

2,90-2,87 (m,

1H), 2,82-2,73

(m, 1H), 2,69-

2,48 (m, 4H),

2,21-2,09 (m,

1H), 1,80-1,56

(m, 5H), 1,49-

1,38 (m, 2H).

MS (ESI)

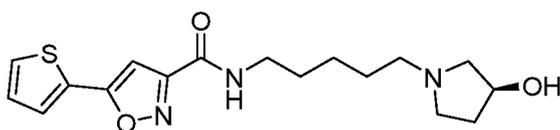
масса/заряд 362,9

[M+H]⁺. ¹H ЯМР

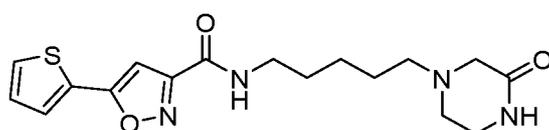
(400 МГц, CD₃OD) δ

ppm 7,71-7,67 (m,

36



37



ppm 7,71-7,67 (m,

2H), 7,22 (t, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,42 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,37-3,33 (m, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,70 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,52-2,44 (m, 2H), 1,76-1,55 (m, 4H), 1,50-1,39 (m, 2H).

MS (ESI)

масса/заряд 376,9

$[M+H]^+$. 1H ЯМР

(400 МГц, CD_3OD) δ

ppm 7,71-7,67 (m,

2H), 7,28-7,18

(m, 1H), 6,92 (s,

1H), 3,46-3,35

(m, 4H), 3,12 (s,

2H), 2,99-2,92

(m, 3H), 2,74 (t,

$J=5,6$ Гц, 2H),

2,51-2,40 (m,

2H), 1,74-1,54

(m, 4H), 1,51-

1,38 (m, 2H).

MS (ESI)

масса/заряд 363,9

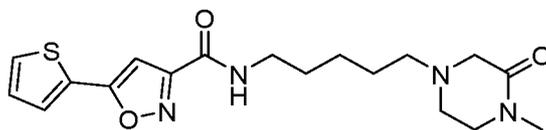
$[M+H]^+$. 1H ЯМР

(400 МГц, CD_3OD) δ

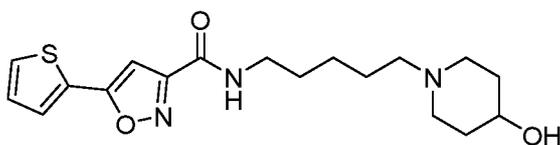
ppm 7,71-7,67 (m,

2H), 7,23 (dd,

38



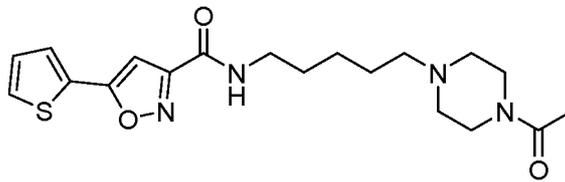
39



$J=5,2, 4,0$ Гц,
 1H), 6,92 (s,
 1H), 3,65 (brs,
 1H), 3,41 (t,
 $J=6,8$ Гц, 2H),
 2,85 (brs, 2H),
 2,40 (t, $J=8,0$
 Гц, 2H), 2,21
 (brs, 2H), 1,92-
 1,86 (mz, 2H),
 1,74-1,51 (m,
 6H), 1,44-1,38
 (m, 2H).

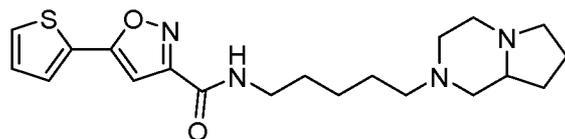
MS (ESI)
 масса/заряд 391,0
 $[M+H]^+$. 1H ЯМР
 (400 МГц, CD_3OD) δ
 ppm 7,70-7,63 (m,
 2H), 7,23-7,17
 (m, 1H), 6,90 (s,
 1H), 3,63-3,48
 (m, 4H), 3,39 (t,
 $J=7,2$ Гц, 2H),
 2,53-2,35 (m,
 6H), 2,08 (s,
 3H), 1,71-1,54
 (m, 4H), 1,46-
 1,37 (m, 2H).

40



MS (ESI)
 масса/заряд 389,1
 $[M+H]^+$. 1H ЯМР
 (400 МГц, CD_3OD) δ
 ppm 7,70-7,63 (m,
 2H), 7,20 (t,
 $J=4,0$ Гц, 1H),

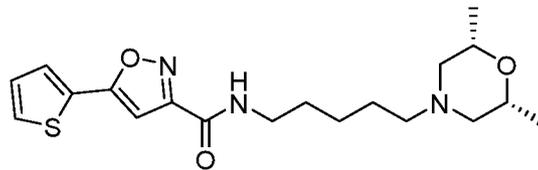
41



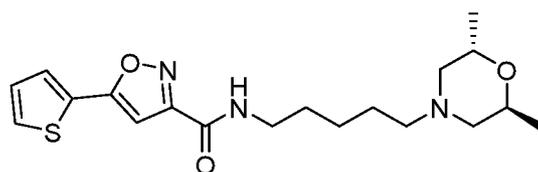
6,90 (s, 1H),
 3,39 (t, $J=7,2$
 Гц, 2H), 3,09–
 2,97 (m, 3H),
 2,89 (d, $J=10,8$
 Гц, 1H), 2,50–
 2,37 (m, 2H),
 2,34–2,08 (m,
 4H), 1,91–1,72
 (m, 4H), 1,70–
 1,53 (m, 4H),
 1,45–1,33 (m,
 3H).

MS (ESI)
 масса/заряд 378,1
 $[M+H]^+$. 1H ЯМР
 (400 МГц, CD_3OD) δ
 ppm 7,74–7,66 (m,
 2H), 7,26–7,20
 (m, 1H), 6,93 (s,
 1H), 3,75–3,63
 (m, 2H), 3,41 (t,
 $J=6,8$ Гц, 2H),
 2,83 (d, $J=11,2$
 Гц, 2H), 2,43–
 2,33 (m, 2H),
 1,78–1,56 (m,
 6H), 1,50–1,38
 (m, 2H), 1,15 (s,
 3H), 1,13 (s,
 3H).

42



43

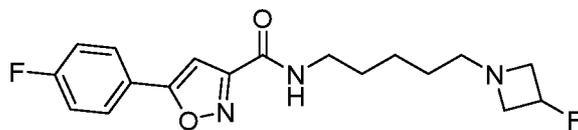


MS (ESI)
 масса/заряд 378,0
 $[M+H]^+$. 1H ЯМР
 (400 МГц, D_2O) δ

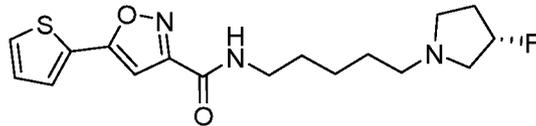
ppm 7,64 (d,
 $J=4,0$ Гц, 2H),
 7,18-7,16 (m,
 1H), 6,86 (d,
 $J=5,2$ Гц, 1H),
 4,38-4,32 (m,
 1H), 4,23-4,11
 (m, 1H), 3,50-
 3,32 (m, 4H),
 3,20-3,06 (m,
 3H), 2,72 (t,
 $J=12,0$ Гц, 1H),
 1,83-1,56 (m,
 4H), 1,46-1,31
 (m, 5H), 1,21-
 1,09 (m, 3H).

MS (ESI)
 масса/заряд 350,2
 $[M+H]^+$. 1H ЯМР
 (400 МГц, CD_3OD) δ
 ppm 7,95-7,90 (m,
 2H), 7,31-7,25
 (m, 2H), 7,05 (s,
 1H), 5,22-5,01
 (m, 1H), 3,68-
 3,58 (m, 2H),
 3,39 (t, $J=7,2$
 Гц, 2H), 3,29-
 3,24 (m, 1H),
 3,23-3,19 (m,
 1H), 2,54 (t,
 $J=6,8$ Гц, 2H),
 1,67-1,61 (m,
 2H), 1,48-1,32
 (m, 4H).

44

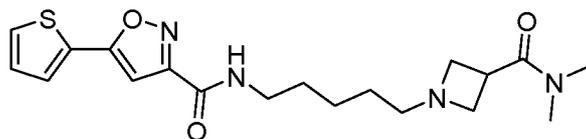


45



MS (ESI)
 масса/заряд 352,0
 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР
 (400М Гц, DMSO- d_6)
 δ ppm 8,80 (t,
 $J=6,0$ Гц, 1H),
 7,86 (d, $J=3,6$
 Гц, 1H), 7,79 (d,
 $J=3,6$ Гц, 1H),
 7,26 (t, $J=4,0$
 Гц, 1H), 7,17 (s,
 1H), 5,24-5,07
 (m, 1H), 3,27-
 3,21 (m, 2H),
 2,81-2,71 (m,
 2H), 2,59-2,55
 (m, 1H), 2,37 (t,
 $J=7,2$ Гц, 2H),
 2,27-2,21 (m,
 1H), 2,17-2,01
 (m, 1H), 1,90-
 1,76 (m, 1H),
 1,56-1,49 (m,
 2H), 1,48-1,40
 (m, 2H), 1,34-
 1,26 (m, 2H).
 ^{19}F ЯМР (400М Гц,
 DMSO- d_6) δ ppm -
 166,22

46

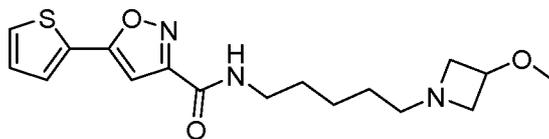


MS (ESI)
 масса/заряд 391,1
 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР:
 (400 МГц, DMSO- d_6)
 (t=80 °C) δ ppm
 10,80 (brs, 1H),

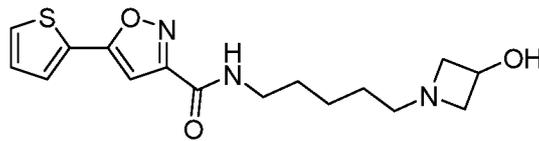
8,52 (s, 1H),
 7,84-7,83 (m,
 1H), 7,74 (d,
 $J=3,6$ Гц, 1H),
 7,26 (t, $J=4,0$
 Гц, 1H), 7,07 (s,
 1H), 4,27-4,19
 (m, 4H), 3,99-
 3,80 (m, 1H),
 3,30-3,16 (m,
 2H), 3,10-3,00
 (m, 2H), 2,87 (s,
 6H), 1,60-1,55
 (m, 4H), 1,39-
 1,37 (m, 2H).

MS (ESI)
 масса/заряд 349,9
 $[M+H]^+$. 1H ЯМР
 (400 МГц, CD_3OD) δ
 ppm 7,73-7,62 (m,
 2H), 7,21 (dd,
 $J=4,0$, 4,4 Гц,
 1H), 6,92 (s,
 1H), 4,55-4,46
 (m, 1H), 4,35-
 4,11 (m, 3H),
 3,96-3,87 (m,
 1H), 3,41 (t,
 $J=6,8$ Гц, 2H),
 3,35 (d, $J=8,0$
 Гц, 3H), 3,28-
 3,18 (m, 2H),
 1,72-1,59 (m,
 4H), 1,49-1,40
 (m, 2H).

47

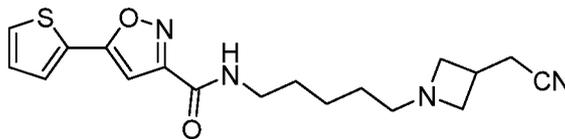


48



MS (ESI)
 масса/заряд 336,0
 $[M+H]^+$. 1H ЯМР:
 (400 МГц, DMSO- d_6)
 δ ppm 8,80 (t,
 $J=6,0$ Гц, 1H),
 7,87 (d, $J=5,2$
 Гц, 1H), 7,79 (d,
 $J=3,2$ Гц, 1H),
 7,27 (t, $J=4,8$
 Гц, 1H), 7,17 (s,
 1H), 5,21 (d,
 $J=6,4$ Гц, 1H),
 4,14-4,10 (m,
 1H), 3,47-3,44
 (m, 2H), 3,23-
 3,19 (m, 2H),
 2,60-2,56 (m,
 2H), 2,33-2,30
 (m, 2H), 1,51-
 1,47 (m, 2H),
 1,31-1,21 (m,
 4H).

49

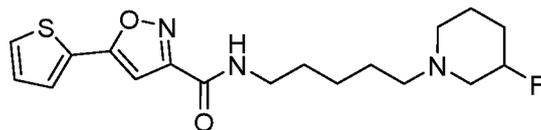


MS (ESI)
 масса/заряд 359,1
 $[M+H]^+$. 1H ЯМР:
 (400 МГц, DMSO- d_6)
 δ ppm 8,84 (t,
 $J=6,0$ Гц, 1H),
 7,87 (d, $J=6,0$
 Гц, 1H), 7,79 (d,
 $J=4,4$ Гц, 1H),
 7,27 (dd,
 $J=5,2$ Гц, 3,6 Гц,
 1H), 7,18 (s,

1H), 6,54 (s,
 1H), 4,17-4,09
 (m, 2H), 3,88-
 3,79 (m, 2H),
 3,26-3,22 (m,
 2H), 3,18-3,07
 (m, 4H), 2,90-
 2,80 (m, 1H),
 1,54-1,47 (m,
 4H), 1,32-1,30
 (m, 2H).

MS (ESI)
 масса/заряд 366,1
 [M+H]⁺. ¹HЯМР (400
 МГц, DMSO-d₆) δ
 ppm 8,80 (t,
 J=5,6 Гц, 1H),
 7,87 (dd, J=4,8
 Гц, 0,8 Гц, 1H),
 7,79 (dd, J=3,6
 Гц, 0,8 Гц, 1H),
 7,27 (dd, J=4,4
 Гц, 3,6 Гц, 1H),
 7,17 (s, 1H),
 4,67-4,49 (m,
 1H), 3,26-3,21
 (m, 2H), 2,71-
 2,64 (m, 1H),
 2,40-2,36 (m,
 1H), 2,29-2,22
 (m, 3H), 2,17-
 2,12 (m, 1H),
 1,86-1,76 (m,
 1H), 1,71-1,63
 (m, 1H), 1,56-

50

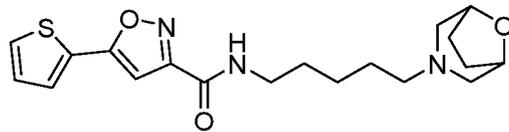


1,46 (m, 3H),
1,45-1,39 (m,
3H), 1,31-1,23
(m, 2H).

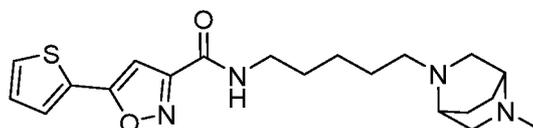
^{19}F ЯМР (400 МГц,
DMSO- d_6) δ ppm -
178,26

MS (ESI)
масса/заряд 376,0
[M+H] $^+$. ^1H ЯМР
(400 МГц, DMSO- d_6)
 δ ppm 8,79 (t,
 $J=5,6$ Гц, 1H),
7,87 (d, $J=4,8$
Гц, 1H), 7,79 (d,
 $J=3,2$ Гц, 1H),
7,27 (d, $J=4,4$
Гц, 1H), 7,17 (s,
1H), 4,16 (s,
2H), 3,26-3,21
(m, 2H), 2,53 (s,
2H), 2,20 (t,
 $J=6,4$ Гц, 2H),
2,07-2,04 (m,
2H), 1,79-1,74
(m, 2H), 1,65-
1,63 (m, 2H),
1,56-1,48 (m,
2H), 1,42-1,35
(m, 2H), 1,32-
1,27 (m, 2H).

51



52

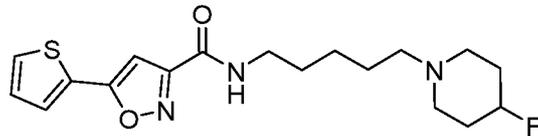


MS (ESI)
масса/заряд 389,1
[M+H] $^+$. ^1H ЯМР
(400 МГц, DMSO- d_6)

δ ppm 8,80 (t, $J=6,0$ Гц, 1H),
 7,86 (dd, $J=4,8$,
 0,8 Гц 1H), 7,78
 (dd, $J=3,6$, 1,2
 Гц, 1H), 7,28-
 7,23 (m, 1H),
 7,17 (s, 1H),
 3,22 (m, 2H),
 2,81-2,74 (m,
 2H), 2,59-2,55
 (m, 2H), 2,48-
 2,44 (m, 1H),
 2,43-2,30 (m,
 3H), 2,21 (s,
 3H), 1,81-1,72
 (m, 2H), 1,55-
 1,26 (m, 8H).

MS (ESI)
 масса/заряд 366,0
 [M+H]⁺. ¹H ЯМР
 (400 МГц, CDCl₃) δ
 ppm 7,54 (dd,
 $J=3,6$, 0,8 Гц,
 1H), 7,48 (dd,
 $J=5,2$, 1,2 Гц,
 1H), 7,17-7,11
 (m, 1H), 6,88
 (br, 1H), 6,81
 (s, 1H), 4,74-
 4,70 (m, 0,5H),
 4,62-4,57 (m,
 0,5H), 3,48-3,43
 (m, 2H), 2,63-
 2,51 (m, 2H),

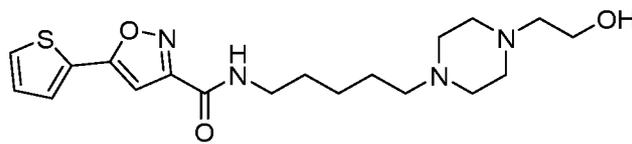
53



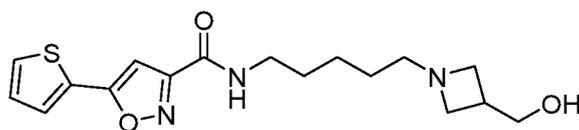
2,43-2,23 (m, 4H), 1,94-1,84 (m, 4H), 1,70-1,59 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 2H), 1,45-1,32 (m, 2H).

MS (ESI) масса/заряд 393,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСА-d₆+1 капля D₂O) δ ppm 8,81-8,79 (m, 1H), 7,84 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,77 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,25 (t, J=4,0 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,53-3,47 (m, 2H), 3,44 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,22 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,41-2,31 (m, 8H), 2,20 (t, J=7,2 Гц, 2H), 1,54-1,47 (m, 2H), 1,47-1,36 (m, 2H), 1,29-1,21 (m, 2H).

54



55



MS (ESI) масса/заряд 349,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ

ppm 7,72-7,63 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,63 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,57-3,49 (m, 2H), 3,39 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,23-3,15 (m, 2H), 2,78-2,66 (m, 1H), 2,64-2,57 (m, 2H), 1,69-1,57 (m, 2H), 1,50-1,35 (m, 4H).

MS (ESI)

масса/заряд 373,1

$[M+H]^+$. 1H ЯМР:

(400 МГц, $CDCl_3$) δ

ppm 7,54 (dd,

$J=4,0$, 1,2 Гц,

1H), 7,49 (dd,

$J=4,8$, 0,8 Гц,

1H), 7,20-7,30

(m, 1H), 7,16-

7,12 (m, 1H),

6,86 (t, $J=4,8$

Гц, 1H), 6,81 (s,

1H), 3,47-3,42

(m, 2H), 2,71-

2,55 (m, 3H),

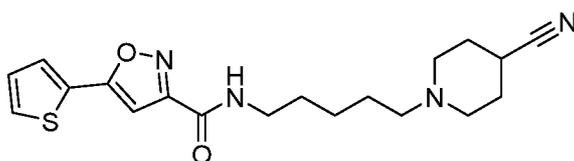
2,35-2,31 (m,

4H), 1,93-1,85

(m, 4H), 1,65-

1,62 (m, 2H),

56



1,53-1,48 (m, 2H), 1,41-1,36 (m, 2H).

MS (ESI)

масса/заряд 364,1

[M+H]⁺. ¹H ЯМР:

(400 МГц, CDCl₃) δ

ppm 7,54 (dd,

J=4,0, 1,2 Гц,

1H), 7,49 (dd,

J=4,8, 0,8 Гц,

1H), 7,15-7,13

(m, 1H), 6,86

(br, 1H), 6,81

(s, 1H), 3,89-

3,79 (m, 1H),

3,48-3,43 (m,

2H), 2,52-2,43

(m, 3H), 2,33 (t,

J=7,2 Гц, 2H),

2,28-2,24 (m,

1H), 1,81-1,77

(m, 1H), 1,68-

1,60 (m, 3H),

1,56-1,50 (m,

4H), 1,42-1,37

(m, 2H).

MS (ESI)

масса/заряд

355,9 [M+H]⁺. ¹H

ЯМР (400 МГц,

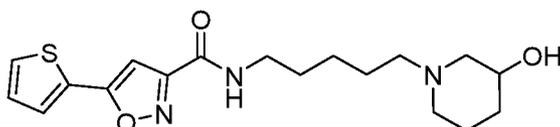
MeOD) δ ppm 7,71-

7,67 (m, 2H),

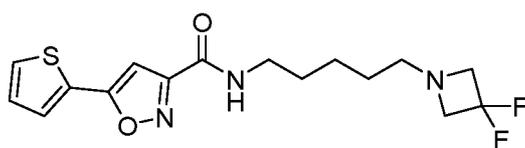
7,23 (t, J=5,2

Гц, 1H), 6,92 (s,

57



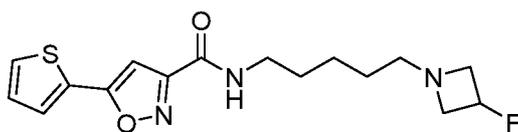
58



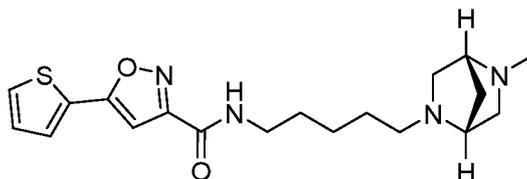
1H), 3,63 (t, $J=12,0$ Гц, 4H), 3,41 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,64-2,60 (m, 2H), 1,69-1,62 (m, 2H), 1,53-1,37 (m, 4H).

MS (ESI) масса/заряд 337,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,70-7,66 (m, 2H), 7,22 (t, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,22-5,03 (m, 1H), 3,72-3,54 (m, 2H), 3,40 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,30-3,16 (m, 2H), 2,54 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,68-1,61 (m, 2H), 1,51-1,34 (m, 4H).

59



60

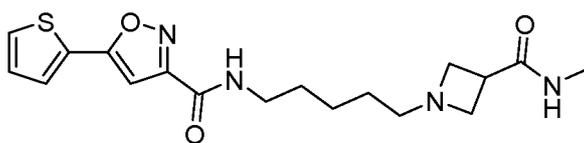


MS (ESI) масса/заряд 375,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) (t=80 °C) δ ppm 8,50 (t, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J=2,8$

Гц, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,47-4,39 (m, 2H), 4,07-3,92 (m, 2H), 3,51-3,37 (m, 2H), 3,36-3,21 (m, 6H), 2,88 (s, 3H), 1,85-1,71 (m, 2H), 1,64-1,57 (m, 2H), 1,44-1,37 (m, 2H).

MS (ESI) масса/заряд 377,0 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400M Гц, DMSO-d₆) δ ppm 8,80 (t, J=5,6 Гц, 1H), 7,87 (dd, J=4,8 Гц, 0,8 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=3,6 Гц, 0,8 Гц, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,26 (dd, J=4,8 Гц, 3,6 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 3,29 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,22 (q, J=6,4 Гц, 2H), 3,08-3,03 (m, 1H), 3,01-2,96 (m, 2H), 2,55 (d,

61



$J=4,8$ Гц, 3H),
 2,28 (t, $J=6,0$
 Гц, 2H), 1,51-
 1,46 (m, 2H),
 1,26-1,24 (m,
 4H).

MS (ESI)
 масса/заряд 403,1
 $[M+H]^+$. $^1\text{H ЯМР}$

(400M Гц, DMSO- d_6)
 (t=80 °C) δ ppm

8,51 (s, 1H),

8,08 (s, 1H),

7,83 (dd, $J=4,8$

Гц, 0,8 Гц, 1H),

7,74 (dd, $J=3,6$

Гц, 0,8 Гц, 1H),

7,27-7,24 (m,

1H), 7,07 (s,

1H), 4,17-4,01

(m, 4H), 3,49-

3,40 (m, 1H),

3,31-3,26 (m,

2H), 3,13-3,11

(m, 2H), 2,71-

2,65 (m, 1H),

1,61-1,53 (m,

4H), 1,40-1,32

(m, 2H), 0,67-

0,62 (m, 2H),

0,47-0,42 (m,

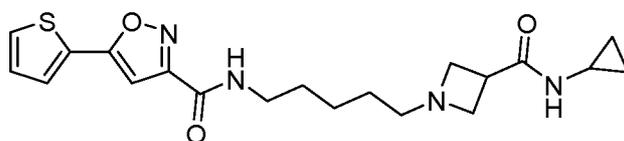
2H).

MS (ESI)

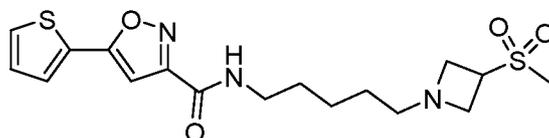
масса/заряд 398,0

$[M+H]^+$. $^1\text{H ЯМР}$:

62



63



(400 МГц, DMSO- d_6)
 δ ppm 11,26-11,23
 (m, 0,5H), 10,52-
 10,38 (m, 0,5H),
 8,85 (d, $J=5,2$
 Гц, 1H), 7,88-
 7,78 (m, 2H),
 7,35-7,09 (m,
 3H), 4,52-4,43
 (m, 5H), 3,27-
 3,06 (m, 7H),
 1,52-1,47 (m,
 4H), 1,33-1,30 (m,
 2H).

MS (ESI)

масса/заряд 357,1

$[M+H]^+$. 1H ЯМР

(400 МГц, CD $_3$ OD) δ

ppm 7,95-7,89 (m,

2H), 7,27 (t,

$J=8,8$ Гц, 2H),

7,05 (s, 1H),

3,56 (t, $J=6,8$

Гц, 2H), 3,44-

3,32 (m, 5H),

2,51-2,44 (m,

2H), 1,68-1,58

(m, 2H), 1,45-

1,34 (m, 4H).

MS (ESI)

масса/заряд 375,0

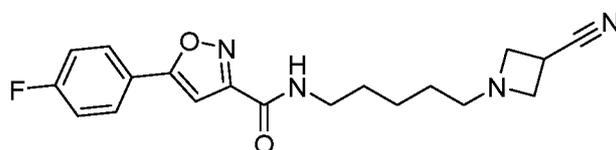
$[M+H]^+$. 1H ЯМР

(400 МГц, CD $_3$ OD) δ

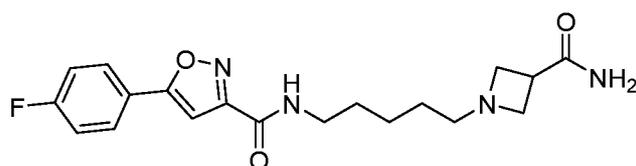
ppm 7,98-7,91 (m,

2H), 7,34-7,26

64



65



(m, 2H), 7,07 (s, 1H), 3,68-3,60 (m, 2H), 3,45-3,36 (m, 5H), 2,59 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,72-1,62 (m, 2H), 1,51-1,37 (m, 4H).

MS (ESI)

масса/заряд 371,2

$[M+H]^+$. 1H ЯМР

(400 МГц, CD_3OD) δ

ppm 7,95-7,90 (m, 2H), 7,28 (t, $J=8$

Гц, 2H), 7,05 (s, 1H), 3,49 (t, $J=8$

Гц, 2H), 3,39 (t, $J=7,2$

Гц, 2H), 2,98 (t, $J=7,6$

Гц, 2H), 2,82-

2,75 (m, 1H), 2,69 (d, $J=6,8$

Гц, 2H), 2,49 (t, $J=6,8$

Гц, 2H), 1,65-1,60 (m, 2H), 1,44-1,36

(m, 4H).

MS (ESI)

масса/заряд 348,2

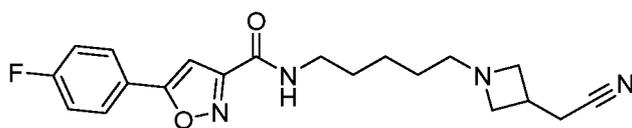
$[M+H]^+$. 1H ЯМР

(400 МГц, MeOD) δ

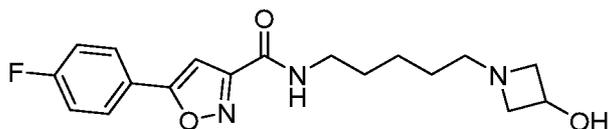
ppm 7,96-7,89 (m, 2H), 7,27 (t, $J=8,8$

Гц, 2H),

66



67



MS (ESI)

масса/заряд 348,2

$[M+H]^+$. 1H ЯМР

(400 МГц, MeOD) δ

ppm 7,96-7,89 (m, 2H), 7,27 (t, $J=8,8$

Гц, 2H),

7,05 (s, 1H),
 4,36-4,31 (m,
 1H), 3,71-3,66
 (m, 2H), 3,39 (t,
 $J=6,8$ Гц, 2H),
 2,95-2,90 (m,
 2H), 2,54 (t,
 $J=6,4$ Гц, 2H),
 1,66-1,62 (m,
 2H), 1,48-1,35
 (m, 4H).

MS (ESI)

масса/заряд 362,2

$[M+H]^+$. 1H ЯМР

(400 МГц, CD_3OD) δ

ppm 7,94-7,90 (m,

2H), 7,27 (t,

$J=8,8$ Гц, 2H),

7,05 (s, 1H),

4,05-4,02 (m,

1H), 3,61-3,56

(m, 2H), 3,39 (t,

$J=6,8$ Гц, 2H),

3,24 (s, 3H),

2,98-2,93 (m,

2H), 2,50 (t,

$J=6,8$ Гц, 2H),

1,65-1,61 (m,

2H), 1,47-1,34

(m, 4H).

MS (ESI)

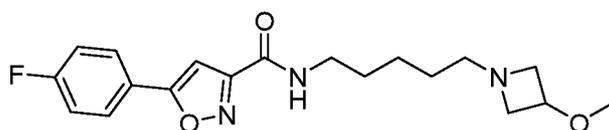
масса/заряд 374,2

$[M+H]^+$. 1H ЯМР

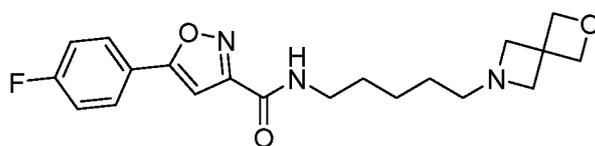
(400 МГц, CD_3OD) δ

ppm 7,95-7,90 (m,

68



69



2H), 7,28 (t, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,05 (s, 1H), 4,72 (s, 4H), 3,41-3,36 (m, 6H), 2,43 (t, $J=6$ Гц, 2H), 1,67-1,58 (m, 2H), 1,44-1,34 (m, 4H).

MS (ESI)

масса/заряд 411,2

$[M+H]^+$. 1H ЯМР

(400 МГц, CD_3OD) δ

ppm 7,96-7,93 (m,

2H), 7,32-7,28

(m, 2H), 7,07 (s,

1H), 4,07-4,05

(m, 1H), 3,67-

3,65 (m, 2H),

3,49-3,47 (m,

2H), 3,41-3,39

(m, 2H), 2,58-

2,55 (m, 2H),

1,68-1,64 (m,

2H), 1,44-1,40

(m, 4H).

MS (ESI)

масса/заряд 398,2

$[M+H]^+$. 1H ЯМР

(400 МГц, CD_3OD) δ

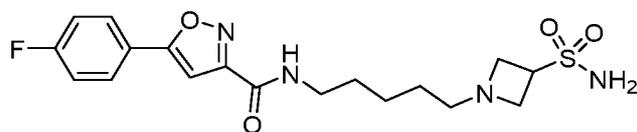
ppm 7,94-7,91 (m,

2H), 7,30-7,26

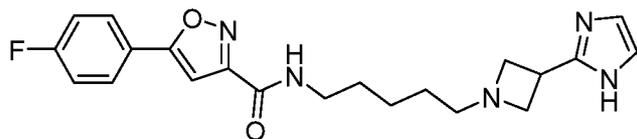
(m, 2H), 7,05 (s,

1H), 6,96 (s,

70



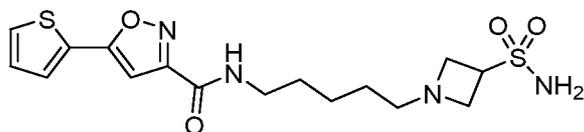
71



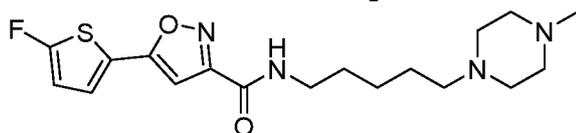
2H), 3,77–3,74
(m, 3H), 3,40–
3,38 (m, 2H),
3,37–3,32 (m,
2H), 2,60–2,57
(m, 2H), 1,67–
1,63 (m, 2H),
1,45–1,42 (m,
4H).

MS (ESI)
масса/заряд 399,2
[M+H]⁺. ¹H ЯМР
(400 МГц, DMSO-d₆)
δ ppm 7,69–7,66
(m, 2H), 7,21
(dd, J=3,6 Гц,
8,8 Гц, 1H), 6,91
(s, 1H), 4,05–
4,03 (m, 1H),
3,65–3,63 (m,
2H), 3,47–3,45
(m, 2H), 3,39–
3,38 (m, 2H),
2,56–2,53 (m,
2H), 1,65–1,60
(m, 2H), 1,42–
1,38 (m, 4H).

72



Пример 73: 5-(5-фтортиофен-2-ил)-N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил) пентил) изоксазол-3-карбоксамид



Стадия 1: Получение 5-фтор-N-метокси-N-метилтиофен-2-карбоксамид

К раствору 5-фтортиофен-2-карбоновой кислоты (3,0 г, 20,4 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (300 мл) добавляли гидрохлорид N, O-

диметилгидроксиламина (3,99 г, 40,8 ммоль, 2,0 экв.), HOBT (4,11 г, 30,6 ммоль, 1,5 экв.), DIEA (10,5 г, 81,6 ммоль, 4,0 экв.) и EDCI (7,83 г, 40,8 ммоль, 2,0 экв.) в атмосфере N₂ при 0°C. Смеси давали нагреться до 20°C в течение примерно 8 часов. Затем смесь гасили, используя H₂O (100 мл), экстрагировали, используя EtOAc. Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая сырой продукт, который очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 15%-ным EtOAc в гексане, получая указанное в заголовке соединение (3,5 г, выход 90%) в виде желтого масла. MS (ESI) масса/заряд 189,8 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm δ 7,60 (t, J=4,4 Гц, 1H), 7,95 (d, J=7,2 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,26 (s, 3H).

Стадия 2: Получение 1-(5-фтортиофен-2-ил)этан-1-она

К перемешиваемому раствору 5-фтор-N-метокси-N-метилтиофен-2-карбоксамид (3,5 г, 18,5 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (30 мл) добавляли соединение MeMgCl (3 М раствор в ТГФ, 9,25 мл, 27,75 ммоль, 1,5 экв.) за 25-минутный период при 0°C в атмосфере N₂, поддерживая внутреннюю температуру ниже 10°C. Охлаждающую баню убирали и раствору давали нагреться до комнатной температуры в течение 1 часа. Затем реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (30 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Смесь экстрагировали, используя EtOAc, и объединенные экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая сырой продукт в виде желтого масла, которое очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 15%-ным EtOAc в гексане, с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, выход 75%) в виде желтого масла. MS (ESI) масса/заряд 144,8 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm δ 7,67 (t, J=4,0 Гц, 1H), 7,95 (dd, J=1,2 Гц, 4,4 Гц, 1H), 2,48 (s, 3H).

Стадия 3: Получение этил 4-(5-фтортиофен-2-ил)-2,4-диоксобутаноата

В раствор 1-(5-фтортиофен-2-ил)этан-1-она (1,5 г, 10 ммоль, 1,0 экв.) и (CO₂Et)₂ (1,75 г, 12 ммоль, 1,2 экв.) в толуоле (30 мл) вносили t-BuOK (1,35 г, 12 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 4 часов. Смесь гасили 1N HCl до pH 4. Раствор переносили в делительную воронку. Органический слой промывали H₂O, затем соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая сырое соединение, которое очищали с помощью ВЭЖХ,

получая соединение (1,5 г, выход 60%) в виде твердого вещества желтого цвета. MS (ESI) масса/заряд 244,8 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,15 (s, 1H), 7,05 (br s, 1H), 7,02 (d, J=3,2 Гц, 1H), 4,30 (q, J=6,8 Гц, 2H), 1,30 (t, J=6,8 Гц, 3H).

Стадия 4: Получение этил-5-(5-фтортиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксилата

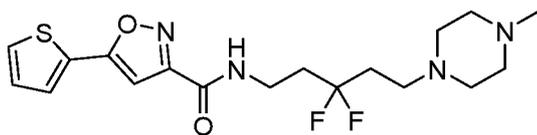
К раствору этил-4-(5-фтортиофен-2-ил)-2,4-диоксобутаноата (500 мг, 5,10 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (60 мл) добавляли NH₂OH.HCl (285 мг, 8,2 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в EtOAc (30 мл). Смесь промывали H₂O (30 мл) и соляным раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 6%-ным EtOAc в гексане, получая указанное в заголовке соединение (400 мг, выход 81%) в виде желтого масла. MS (ESI) масса/заряд 241,8 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,60 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,98 (dd, J=2,0 Гц, 4,0 Гц, 1H), 4,38 (q, J=6,8 Гц, 2H), 1,33 (t, J=7,2 Гц, 3H).

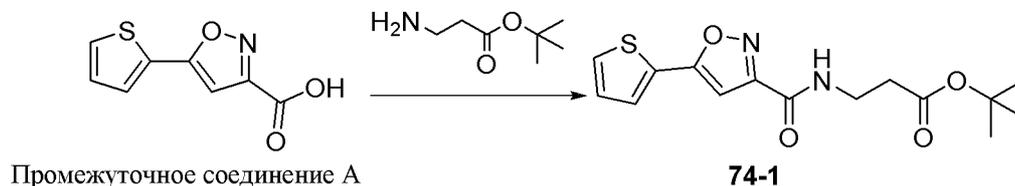
Стадия 5: Получение 5-(5-фтортиофен-2-ил)-N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пентил)изоксазол-3-карбоксамид

К раствору этил-5-(5-фтортиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксилата (500 мг, 2,07 ммоль, 1,0 экв.) и 5-(4-метилпиперазин-1-ил)пентан-1-амина (382,6 мг, 2,07 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (30 мл) добавляли ТФУК (626,3 мг, 6,21 ммоль, 3,0 экв.). Смесь охлаждали до 0°C, по каплям добавляли Me₃Al (2M в толуоле, 10 мл, 20,7 ммоль, 10,0 экв.), затем смесь перемешивали при 22-29°C в течение 16 часов. Смесь гасили, используя H₂O (30 мл), и фильтровали через подушку из целита. Фильтрат концентрировали, получая неочищенный продукт, который очистили препаративной ВЭЖХ и получили указанное в заголовке соединение (261 мг, выход 33%) в виде твердого вещества белого цвета. MS (ESI) масса/заряд 241,8 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,17 (t, J=4,0 Гц, 1H), 6,81 (br s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,56 (dd, J=1,2 Гц, 4,0 Гц, 1H), 3,44 (q, J=6,4 Гц, 2H), 2,48-2,33 (m, 10H), 2,29 (s, 3H), 1,67-1,60 (m, 2H), 1,58-1,51 (m, 2H), 1,43-1,36 (m, 2H).

Пример 74: N-(3,3-дифтор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид



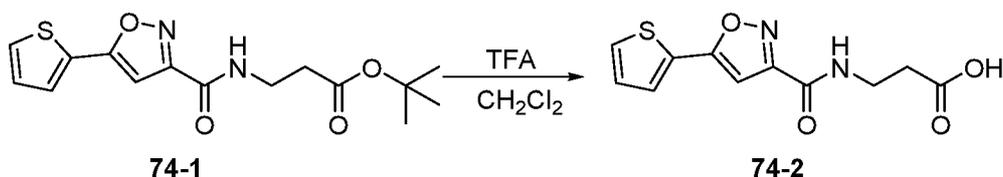
Стадия 1: Получение трет-бутил-3-(5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамидо)пропаноата



К раствору **промежуточного соединения А** (1,0 г, 5,12 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10 мл, безводный) добавляли $(\text{COCl})_2$ (779,2 мг, 6,14 ммоль, 1,2 экв.) и ДМФА (0,1 мл, безводный, каталитическое количество). Затем смесь перемешивали при 18°C в течение 1 часа и смесь концентрировали с получением твердого вещества желтого цвета. Затем твердое вещество растворяли в ДХМ (5,0 мл, безводный) и смесь по каплям за 3 минуты вносили в раствор трет-бутил-3-аминопропаноата (743,4 мг, 5,12 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламина (1,04 г, 10,24 ммоль, 2,0 экв.) в ДХМ (5,0 мл, безводный). После этого смесь перемешивали при 18°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 20%-ным EtOAc в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, выход 90,9%) в виде твердого вещества желтого цвета. MS (ESI) масса/заряд 344,9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,53 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,35 (br, 1H), 7,13 (t, $J=4,0$ Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,71–3,66 (m, 2H), 2,56 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,46 (s, 9H).

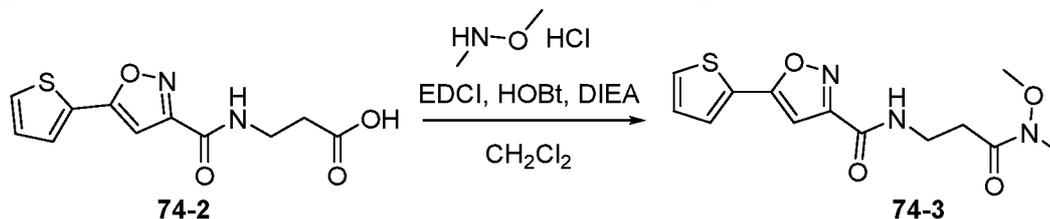
Стадия 2: Получение 3-(5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамидо)пропионовой кислоты



К раствору соединения **74-1** (500 мг, 1,55 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (6,0 мл, безводный) добавляли ТФУК (2,0 мл) и смесь перемешивали при 15°C в течение 1,5 часов. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (412,8 мг, выход 100%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое

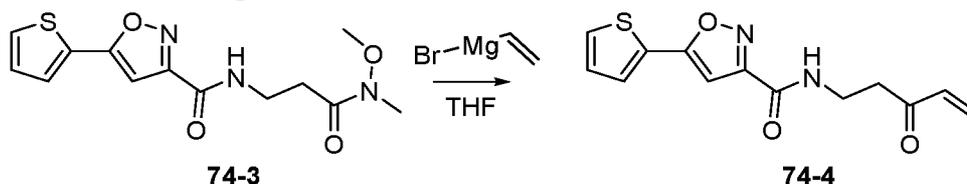
использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) масса/заряд 267,0 [M+H]⁺.

Стадия 3: Получение *N*-(3-(метокси(метил)амино)-3-оксопропил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид



В раствор соединения **74-2** (825,5 мг, 3,1 ммоль, 1,0 экв.), *N*, *O*-диметилгидроксиламина гидрохлорида (362,7 мг, 3,72 ммоль, 1,2 экв.) и DIEA (2,0 г, 15,5 ммоль, 5,0 экв.) в ДХМ (30 мл, безводный) вносили EDCI (892,8 мг, 4,65 ммоль, 1,5 экв.) и HOBT (628,2 мг, 4,65 ммоль, 1,5 экв.). Затем смесь перемешивали при 15°C в течение 16 часов. Смесь гасили водой (20 мл) и органическую фазу отделяли, промывали соляным раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая сырой продукт, который очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 1%-ным метанолом в ДХМ, с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, выход 76,4%) в виде твердого вещества желтого цвета. MS (ESI) масса/заряд 309,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,53–7,47 (m, 3H), 7,13 (t, *J*=4,0 Гц, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,78–3,73 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,77 (brs, 2H).

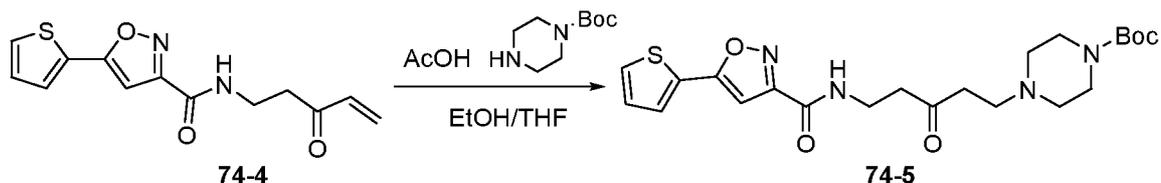
Стадия 4: Получение *N*-(3-оксопент-4-ен-1-ил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид



К раствору соединения **74-3** (1,1 г, 3,56 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл, безводный) по каплям за 5 минут добавляли винилмагния бромид (14,2 мл, 14,2 ммоль, 4,0 экв., 1,0 М в тетрагидрофуране) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl (20 мл, водн.) при 0°C и экстрагировали, используя EtOAc (2 × 30 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали хроматографией на

силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc в соотношении от 6/1 до 3/1, с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, выход 457%) в виде твердого вещества желтого цвета. MS (ESI) масса/заряд 276,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,53 (dd, J=3,6 Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,48 (dd, J=5,2 Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,32 (brs, 1H), 7,15–7,12 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,39–6,34 (m, 1H), 6,26 (dd, J=18,0 Гц, 1,2 Гц, 1H), 5,91 (dd, J=10,4 Гц, 1,2 Гц, 1H), 3,79–3,74 (m, 2H), 2,97 (t, J=5,6 Гц, 2H).

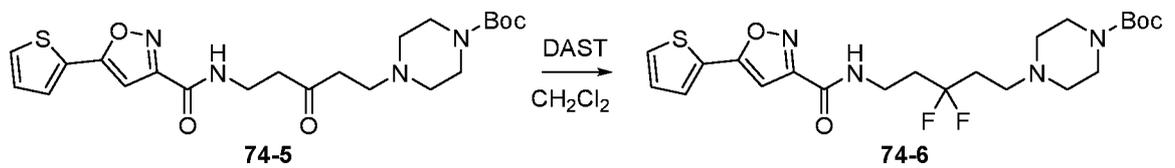
Стадия 5: Получение *трет*-бутил-4-(3-оксо-5-(5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамидо)пентил)пиперазин-1-карбоксилата



К раствору соединения **74-4** (2,69 мг, 14,45 ммоль, 5,0 экв.), AcOH (0,5 мл, каталитическое количество) в ТГФ (10,0 мл, безводный) и этанола (10,0 мл, безводный) по каплям за 3 минуты добавляли раствор *трет*-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (800 мг, 2,89 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (10,0 мл, безводный). После этого смесь перемешивали при 30°C в течение 3 часов. Смесь концентрировали и остаток растворяли в EtOAc (40 мл), промывали бикарбонатом натрия (20 мл, насыщенный), соляным раствором (40 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ДХМ/MeOH в соотношении от 200/1 до 50/1, с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, выход 90,2%) в виде твердого вещества желтого цвета. MS (ESI) масса/заряд 463,1 [M+H]⁺.

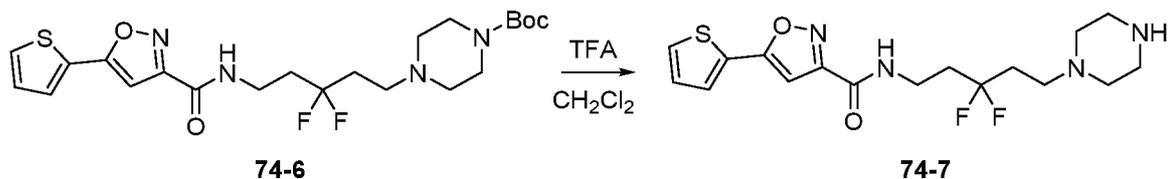
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,53 (dd, J=4,0 Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,48 (dd, J=5,2 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,27 (brs, 1H), 7,15–7,12 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,72–3,67 (m, 2H), 3,38 (t, J=4,8 Гц, 4H), 2,81 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,70–2,68 (m, 2H), 2,63–2,59 (m, 2H), 2,38–2,36 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).

Стадия 6: Получение *трет*-бутил-4-(3,3-дифтор-5-(5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамидо)пентил)пиперазин-1-карбоксилата



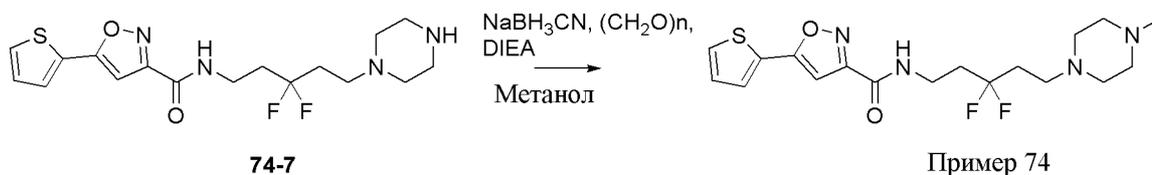
В раствор соединения **74-5** (130 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10,0 мл, безводный) вносили DAST (902,7 мг, 5,6 ммоль, 20,0 экв.) при -78°C и смесь перемешивали при температуре от -78°C до 24°C в течение 16 часов. Смесь выливали в ледяной NaHCO_3 (насыщ. водный, 200 мл) и фильтровали. После этого органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали, используя ДХМ (2×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая сырой продукт, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Kromasil $150 \times 25 \text{ мм} \times 10 \text{ мкм}$, градиент: 50–60% В (A=0,05% гидроксид аммония/вода, B=ацетонитрил)), получая указанное в заголовке соединение (18 мг, выход 13,2%) в виде твердого вещества желтого цвета. MS (ESI) масса/заряд 485,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,55 (dd, $J=3,6$ Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,50 (dd, $J=5,2$ Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,16–7,14 (m, 1H), 7,05 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,72–3,67 (m, 2H), 3,44–3,42 (m, 4H), 2,58 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,42–2,40 (m, 4H), 2,27–2,05 (m, 4H), 1,45 (s, 9H). ^{19}F ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm $-97,54$.

Стадия 7: Получение N-(3,3-дифтор-5-(пиперазин-1-ил)пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамида



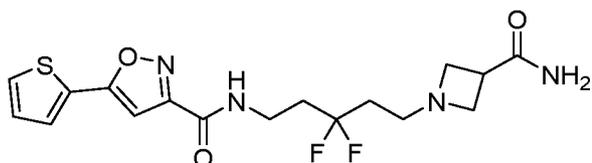
К раствору соединения **74-6** (100 мг, 0,20 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (3,0 мл, безводный) добавляли ТФУК (1,5 мл) и смесь перемешивали при 32°C в течение 30 минут. Смесь концентрировали, получая сырое указанное в заголовке соединение (76,8 мг, выход 100%) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) масса/заряд 385,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 8: N-(3,3-дифтор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамида

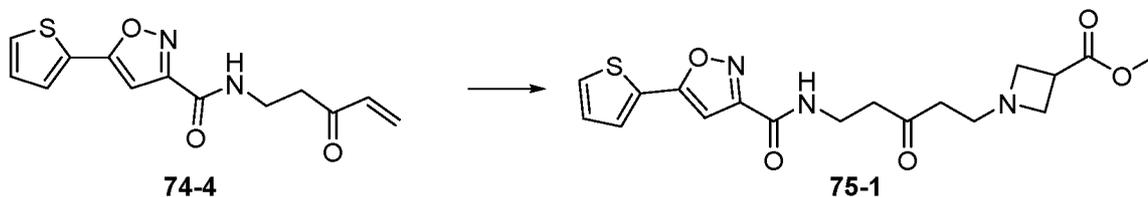


К раствору соединения **74-7** (76,8 мг, 0,20 ммоль, 1,0 экв.), параформальдегида (30 мг, 1,0 ммоль, 5,0 экв.) и DIEA (77,5 мг, 0,6 ммоль, 3,0 экв.) в MeOH (5,0 мл, безводный) добавляли цианоборогидрид натрия (62,8 мг, 1,0 ммоль, 5,0 экв.) и смесь перемешивали при 32°C в течение 1 часа. Смесь гасили водой (5,0 мл) и экстрагировали, используя ДХМ (2 × 20 мл). Объединенную органическую фазу концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 150*25мм*5мкм, градиент: 25-55% В (A=0,05% гидроксид аммония/вода, B=ацетонитрил)), получая указанное в заголовке соединение (34,2 мг, выход 42,9%) в виде твердого вещества желтого цвета. MS (ESI) масса/заряд 399,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,54 (dd, J=4,0 Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,49 (dd, J=5,2 Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,16-7,14 (m, 1H), 7,06 (t, J=6,0 Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,72-3,67 (m, 2H), 2,58-2,40 (m, 10H), 3,29 (s, 3H), 2,27-2,04 (m, 4H). ¹⁹F ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm -94,41.

Пример 75: *N*-(5-(3-карбамоилазетидин-1-ил)-3,3-дифторпентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид



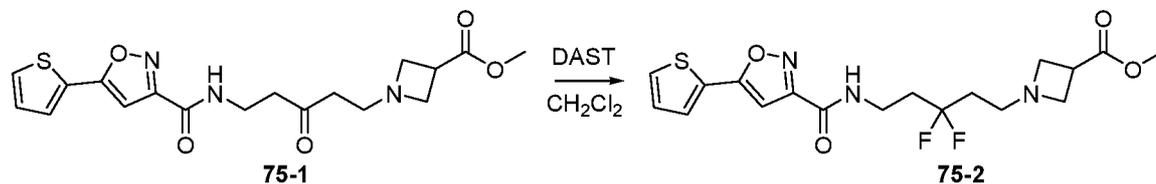
Стадия 1: Получение метил-1-(3-оксо-5-(5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамидо)пентил)пиперазин-3-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение в виде желтого масла получали, используя процедуру, аналогичную процедуре получения соединения **74-5**, заменяя трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилат метил-азетидин-3-карбоксилата гидрохлоридом. MS (ESI) масса/заряд 392,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,53 (dd, J=3,6 Гц, 0,8 Гц, 1H), 7,48 (dd, J=5,2 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,42

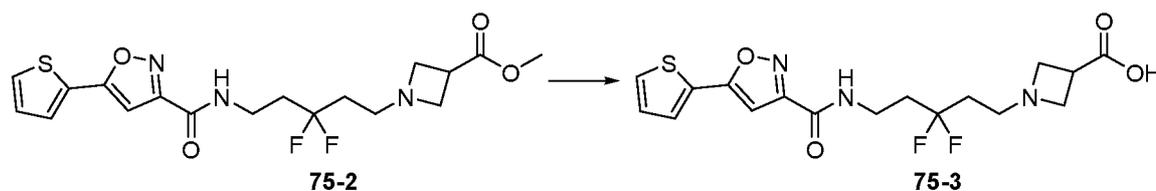
(brs, 1H), 7,15–7,13 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,72–3,68 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,54–3,50 (m, 2H), 3,33–3,24 (m, 3H), 2,79–2,72 (m, 4H), 2,46 (t, $J=6,8$ Гц, 2H).

Стадия 2: Получение метил-1-(3,3-дифтор-5-(5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамидо)пентил)пиперазин-3-карбоксилата



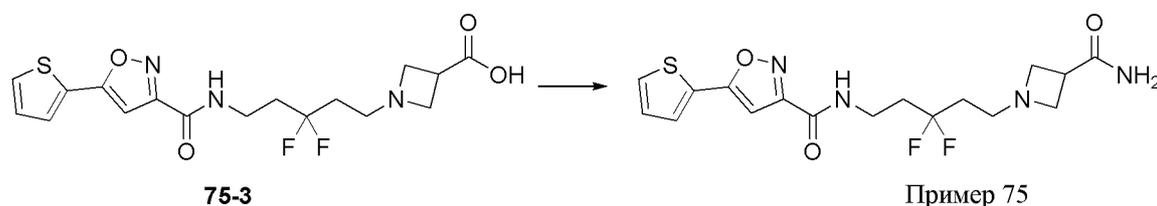
Указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета получали, используя процедуру, аналогичную процедуре получения соединения **74-6**, заменяя соединение **74-5** соединением **75-1**. MS (ESI) масса/заряд 414,0 [M+H]⁺.

Стадия 3: Получение 1-(3,3-дифтор-5-(5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамидо)пентил)пиперазин-3-карбоновой кислоты



Смесь соединения **75-2** (50 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) в гидроксиде аммония (3,0 мл, 25%–28% вес.) перемешивали в режиме микроволнового облучения при 60°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали, получая сырое указанное в заголовке соединение (40 мг, выход 83,6%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) масса/заряд 400,1 [M+H]⁺.

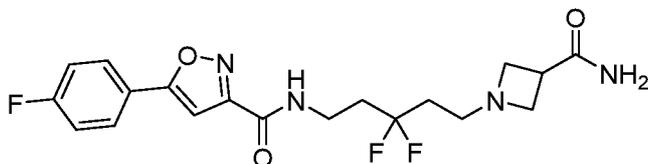
Стадия 4: Получение N-(5-(3-карбамоилазетидин-1-ил)-3,3-дифторпентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид



К раствору соединения **75-3** (40 мг, 0,10 ммоль, 1,0 экв.), NH₄Cl (16,0 мг, 0,30 ммоль, 3,0 экв.) и DIEA (38,7 мг, 0,30 ммоль, 3,0 экв.) в ДМФА (3,0 мл, безводный) добавляли NATU (57,3 мг, 0,15 ммоль, 1,5 экв.) и смесь перемешивали при 34°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали и остаток очищали препаративной

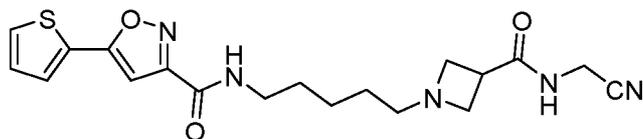
ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 150*25мм*5мкм, градиент: 23-53% В (А=0,05% гидроксид аммония/вода, В=ацетонитрил)), получая указанное в заголовке соединение (8,8 мг, выход 22,1%) в виде твердого вещества белого цвета. MS (ESI) масса/заряд 399,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,90 (t, J=4,8 Гц, 1H), 7,87 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,80 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,28-7,26 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,84 (br, 1H), 3,45-3,41 (m, 2H), 3,28 (br, 2H), 3,05-3,01 (m, 3H), 2,46-2,44 (m, 2H), 2,25-2,05 (m, 2H), 1,98-1,82 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 94,48.

Пример 76: N-(5-(3-карбамоилазетидин-1-ил)-3,3-дифторпентил)-5-(4-фторфенил)изоксазол-3-карбоксамид

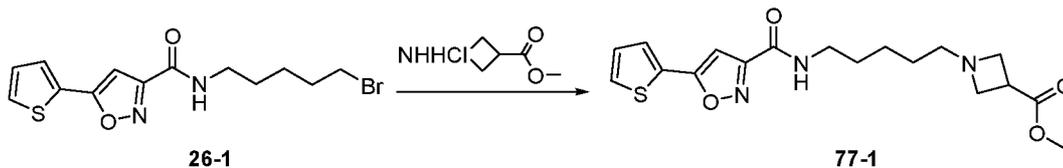


Указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета получали, используя процедуру, аналогичную процедуре получения соединения **74-4** и Примера 75, заменяя 5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоновую кислоту 5-(4-фторфенил)изоксазол-3-карбоновой кислотой. MS (ESI) масса/заряд 411,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,81-7,77 (m, 2H), 7,21-7,13 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 6,19 (br, 1H), 5,30 (br, 1H), 3,72-3,67 (m, 2H), 3,46-3,42 (m, 2H), 3,40-3,36 (m, 2H), 3,13-3,06 (m, 1H), 2,66 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,28-2,16 (m, 2H), 2,00-1,89 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm -108,36, 97,18.

Пример 77: N-(5-(3-(цианометил)карбамоил)азетидин-1-ил)пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид



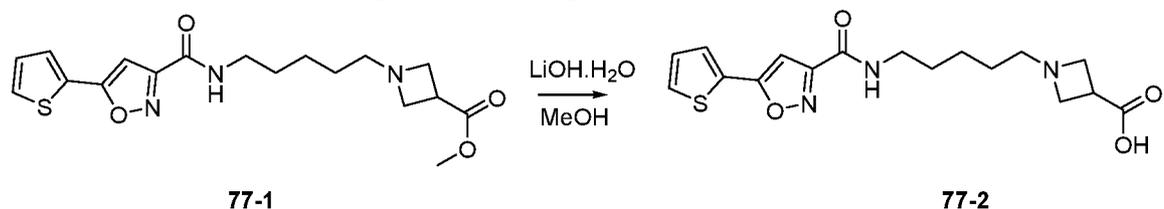
Стадия 1: Получение метил-1-(5-(5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамидо)пентил)пиперазин-3-карбоксилата



В суспензию соединения **26-1** (2 г, 5,83 ммоль, 1 экв.) в CH₃CN (20 мл) вносили K₂CO₃ (2,42 г, 17,48 ммоль, 3 экв.) и KI (968 мг, 5,83 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. После этого внесения добавляли азетидин-3-карбоксилата гидрохлорид (1,80 г, 11,65

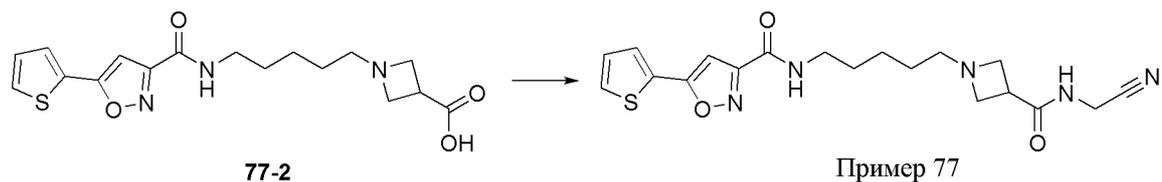
ммоль, 2,0 экв.) и смесь перемешивали при 30°C в течение 18 часов. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая сырое указанное в заголовке соединение (2,41 г) в виде светло-желтого масла. MS (ESI) масса/заряд 378,0 [M+H]⁺.

Стадия 2: Получение 1-(5-(5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамидо)пентил)пиперазин-3-карбоновой кислоты



В перемешиваемый раствор соединения **77-1** (2,38 г, 6,31 ммоль, 1,0 экв.) в H₂O/MeOH (8 мл/16 мл) вносили LiOH • H₂O (529 мг, 12,61 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 28°C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь подкисляли, добавляя при перемешивании 14 мл 1N HCl до pH 5-6, а затем экстрагировали, используя EtOAc (3 × 25 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая сырое указанное в заголовке соединение (1,8 г, выход 78,55%) в виде желтой смолы, которую использовали без дополнительной очистки. MS (ESI) масса/заряд 364,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,71-7,68 (m, 2H), 7,23 (dd, J=3,6 Гц, 4,8 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,23-4,21 (m, 4H), 3,45-3,34 (m, 3H), 3,20-3,18 (m, 2H), 1,71-1,61 (m, 4H), 1,47-1,44 (m, 2H).

Стадия 3: Получение N-(5-(3-(цианометил)карбамоил)азетидин-1-ил)пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид

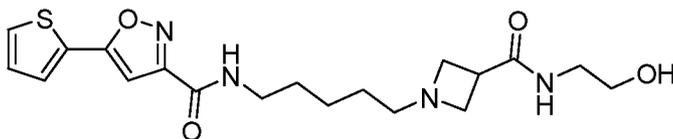


К раствору **77-2** (70 мг, 0,192 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли соединение 2-аминоацетонитрил (53,5 мг, 0,577 ммоль, 3,0 экв.), DIEA (124,5 мг, 0,963 ммоль, 5,0 экв.), NATU (146,4 мг, 0,385 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 27°C в течение 14 часов. Смесь фильтровали и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (Xtimate C18 150*25мм*5мкм, градиент: 20-50% В (A=0,05% HCl/вода, B=CH₃CN), расход: 25 мл/мин), получая

указанное в заголовке соединение (23,2 мг, выход 30%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

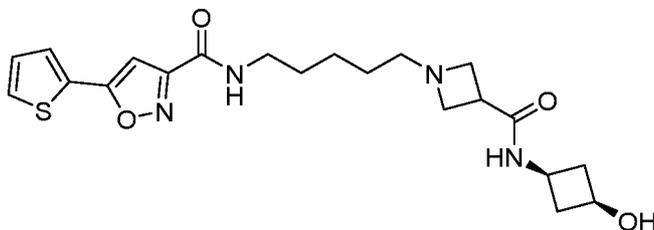
MS (ESI) масса/заряд 402,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,71–7,68 (m, 2H), 7,24–7,22 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,55–3,54 (m, 2H), 3,42–3,40 (m, 2H), 3,33–3,29 (m, 3H), 2,53–2,49 (m, 2H), 1,67–1,63 (m, 2H), 1,433–1,40 (m, 4H).

Пример 78: N-(5-(3-(2-гидроксиэтил)карбамоил)азетидин-1-ил)пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали в виде светло-желтого твердого вещества, используя процедуру, аналогичную методике **Примера 77**, заменяя 2-аминоацетонитрил 2-аминоэтан-1-олом. MS (ESI) масса/заряд 407,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,55 (dd, J=1,6 Гц, 4 Гц, 1H), 7,50 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,16 (d, J=5,2 Гц, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 3,78–3,75 (m, 2H), 3,47–3,45 (m, 4H), 3,35–3,33 (m, 4H), 3,07–3,05 (m, 1H), 2,46–2,42 (m, 2H), 1,43–1,41 (m, 2H) 1,40–1,39 (m, 2H).

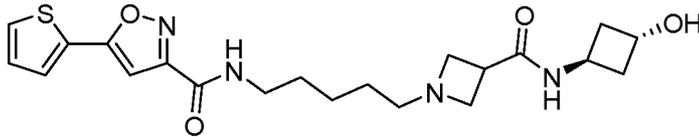
Пример 79: N-(5-(3-((1,3-цис)-3-гидроксициклобутил)карбамоил)азетидин-1-ил)пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества, используя процедуру, аналогичную методике **Примера 77**, заменяя 2-аминоацетонитрил (1,3-цис)-3-аминоциклобутан-1-олом. MS (ESI) масса/заряд 433,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,55 (dd, J=1,2 Гц, 4 Гц, 1H), 7,51 (dd, J=0,8 Гц, 4,8 Гц, 1H), 7,15 (dd, J=1,2 Гц, 4,8 Гц, 1H), 6,95 (brs, 1H), 6,84 (brs, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,08–4,06 (m, 1H), 3,96–3,95 (m, 1H), 3,58–3,42 (m, 2H), 3,34–3,30 (m, 4H), 2,95–2,90 (m, 1H) 2,84–2,81 (m, 2H), 2,47–2,44 (m, 2H), 1,89–1,87 (m, 2H), 1,63–1,60 (m, 2H), 1,42–1,40 (m, 4H).

Пример 80: N-(5-(3-((1,3-транс)-3-гидроксициклобутил)карбамоил)азетидин-1-ил)пентил)-5-(тиофен-2-

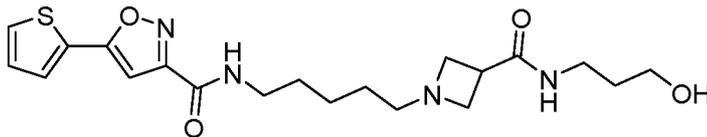
ил) изоксазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества, используя процедуру, аналогичную методике **Примера 77**, заменяя 2-аминоацетонитрил (1,3-транс)-3-аминоциклобутан-1-олом.

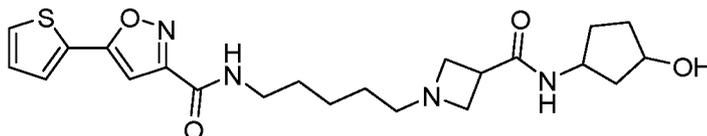
MS (ESI) масса/заряд 433,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,55 (dd, J=1,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,51 (dd, J=1,2 Гц, 5,2 Гц, 1H), 7,15 (dd, J=1,2 Гц, 5,2 Гц, 1H), 6,92 (brs, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,59 (brs, 1H), 4,54-4,44 (m, 2H), 3,48-3,43 (m, 2H), 3,38-3,36 (m, 2H), 3,29-3,26 (m, 2H), 3,02-2,98 (m, 1H), 2,44-2,34 (m, 4H), 2,28-2,24 (m, 2H), 1,51-1,50 (m, 2H) 1,42-1,38 (m, 4H).

Пример 81: N-(5-(3-((3S)-3-гидроксипропил)карбамоил)азетидин-1-ил) пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали в виде светло-желтого твердого вещества, используя процедуру, аналогичную методике **Примера 77**, заменяя 2-аминоацетонитрил 3-аминопропан-1-олом. MS (ESI) масса/заряд 421,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,69-7,66 (m, 2H), 7,20 (dd, J=4,0 Гц, 4,8 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,58-3,54 (m, 2H), 3,53-3,49 (m, 2H), 3,32-3,31 (m, 2H), 3,30-3,29 (m, 5H), 2,50-2,46 (m, 2H), 1,71-1,61 (m, 4H), 1,40-1,39 (m, 4H).

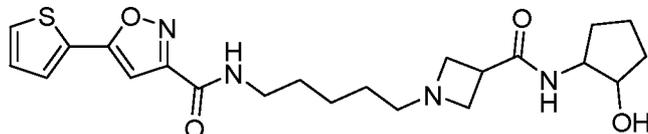
Пример 82: N-(5-(3-((3S)-3-гидроксициклопентил)карбамоил)азетидин-1-ил) пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали в виде красного твердого вещества, используя процедуру, аналогичную методике **Примера 77**, заменяя 2-аминоацетонитрил 3-аминоциклопентан-1-олом. MS (ESI) масса/заряд 447,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,71-7,68 (m, 2H), 7,24-7,22 (dd, J=3,6 Гц, 4,8 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,34-4,13 (m, 2H), 3,59-3,31 (m, 2H), 3,40-3,38

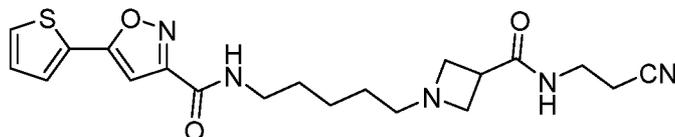
(m, 2H), 3,30-3,29 (m, 3H), 2,55-2,51 (m, 2H), 2,27-2,15 (m, 1H), 2,00-1,96 (m, 1H), 1,67-1,55 (m, 5H), 1,44-1,41 (m, 5H).

Пример 83: *N*-(5-(3-((2-гидроксициклопентил) карбамоил) азетидин-1-ил) пентил)-5-(тиофен-2-ил) изоксазол-3-карбоксамид



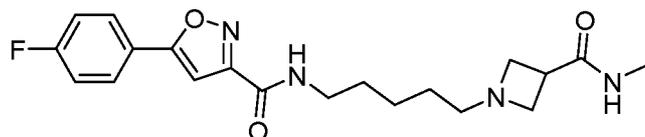
Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого твердого вещества, используя процедуру, аналогичную методике **Примера 77**, заменяя 2-аминоацетонитрил 2-аминоциклопентан-1-олом. MS (ESI) масса/заряд 447,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,71-7,67 (m, 2H), 7,24-7,22 (dd, *J*=3,6 Гц, 5,2 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,95-3,93 (m, 2H), 3,53-3,50 (m, 2H), 3,42-3,40 (m, 2H), 3,29-3,24 (m, 3H), 2,53-2,49 (m, 2H), 2,10-2,08 (m, 1H), 1,95-1,90 (m, 1H), 1,78-1,59 (m, 5H), 1,47-1,41 (m, 5H).

Пример 84: *N*-(5-(3-((2-цианоэтил) карбамоил) азетидин-1-ил) пентил)-5-(тиофен-2-ил) изоксазол-3-карбоксамид

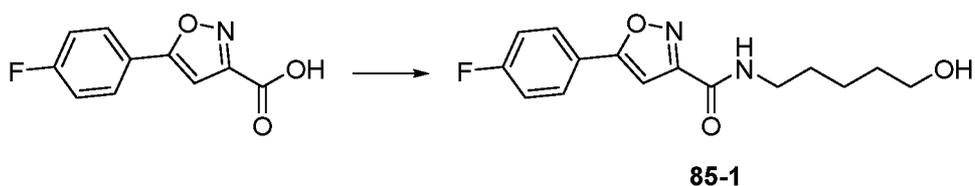


Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества, используя процедуру, аналогичную методике **Примера 77**, заменяя 2-аминоацетонитрил 3-аминопропаннитрилом. MS (ESI) масса/заряд 416,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,55 (dd, *J*=1,2 Гц, 4 Гц, 1H), 7,51 (dd, *J*=1,2 Гц, 5,2 Гц, 1H), 7,21 (brs, 1H), 7,15 (dd, *J*=5,2 Гц, 4 Гц, 1H), 6,97 (brs, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,57-3,52 (m, 2H), 3,47-3,42 (m, 2H), 3,36-3,32 (m, 4H), 3,04 (m, 1H), 2,67-2,65 (m, 2H), 2,45-2,42 (m, 2H), 1,64-1,59 (m, 2H), 1,41-1,39 (m, 4H).

Пример 85: 5-(4-фторфенил)-*N*-(5-(3-(метилкарбамоил) азетидин-1-ил) пентил) изоксазол-3-карбоксамид

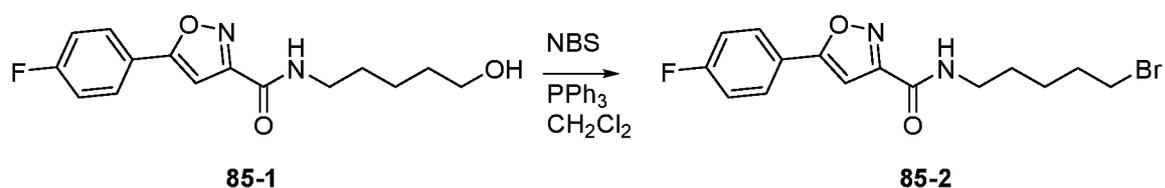


Стадия 1: Получение 5-(4-фторфенил)-*N*-(5-гидроксициклопентил) изоксазол-3-карбоксамида



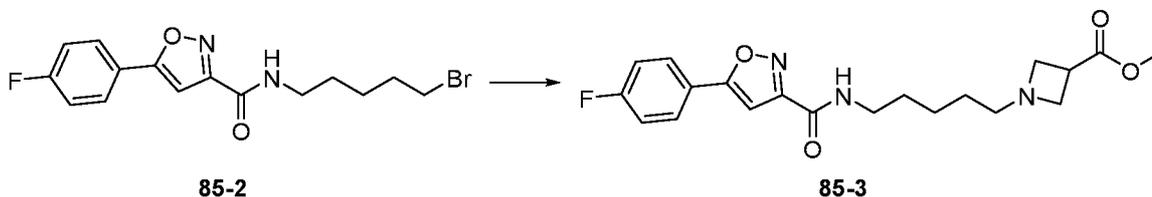
Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества, используя методику, аналогичную процедуре получения **промежуточного соединения В-1**, заменяя промежуточное соединение **А** 5-(4-фторфенил)изоксазол-3-карбоновой кислотой. MS (ESI) масса/заряд 293,0 [M+H]⁺.

Стадия 2: Получение N-(5-бромпентил)-5-(4-фторфенил)изоксазол-3-карбоксамид



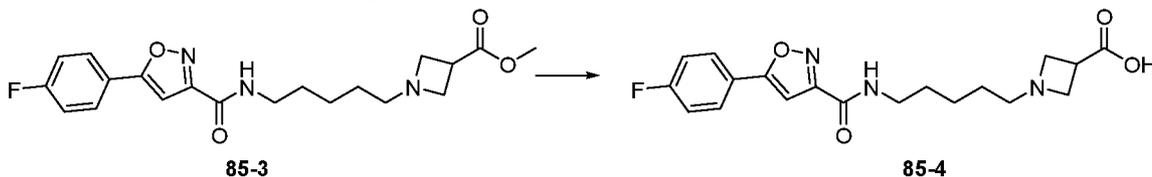
Указанное в заголовке соединение получали в виде грязно-белого твердого вещества, используя процедуру, аналогичную методике получения **26-1**. MS (ESI) масса/заряд 355,0 [M+H]⁺.

Стадия 3: Получение метил-1-(5-(5-(4-фторфенил)изоксазол-3-карбоксамидо)пентил)пиперазин-3-карбоксилата



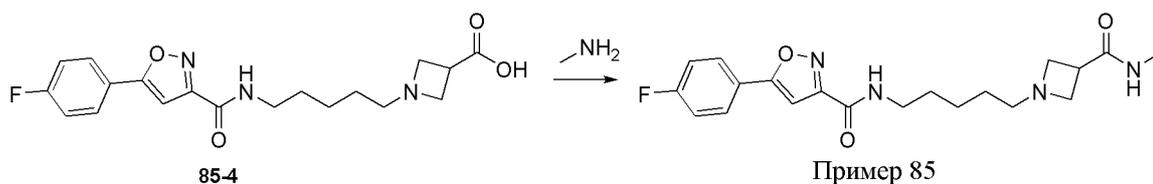
Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества, используя процедуру, аналогичную методике получения **77-1**. MS (ESI) масса/заряд 390,2 [M+Na]⁺.

Стадия 4: Получение 1-(5-(5-(4-фторфенил)изоксазол-3-карбоксамидо)пентил)пиперазин-3-карбоновой кислоты



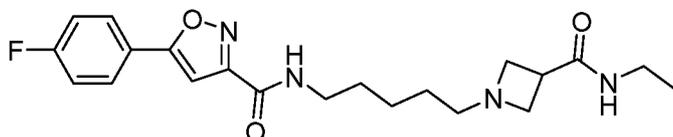
Указанное в заголовке соединение получали, используя процедуру, аналогичную процедуре получения соединения **77-2**.

Стадия 5: Получение 5-(4-фторфенил)-N-(5-(3-(метилкарбамоил)азетидин-1-ил)пентил)изоксазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества, используя процедуру, аналогичную методике **Примера 77**, заменяя 2-аминоацетонитрил метиламином. MS (ESI) масса/заряд 389,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,94–7,91 (m, 2H), 7,27 (t, J=8,8 Гц, 2H), 7,04 (s, 1H), 3,51–3,50 (m, 2H), 3,41–3,39 (m, 2H), 3,24–3,23 (m, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,48–2,46 (m, 2H), 1,63–1,62 (m, 2H), 1,41–1,39 (m, 4H).

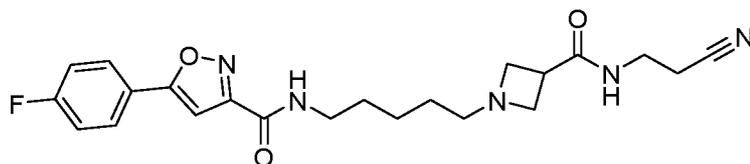
Пример 86: N-(5-(3-(этилкарбамоил)азетидин-1-ил)пентил)-5-(4-фторфенил)изоксазол-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета получали, используя процедуру, аналогичную процедуре в **Примере 85**, заменяя соединение метиламин этиламином. MS (ESI) масса/заряд 403,2 [M+H]⁺.

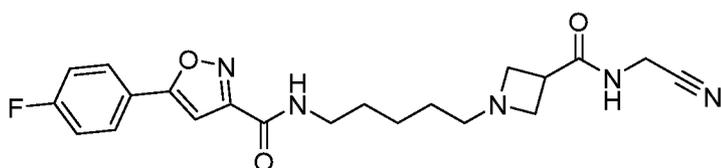
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,97–7,93 (m, 2H), 7,30 (t, J=8,8 Гц, 2H), 7,07 (s, 1H), 3,55–3,54 (m, 2H), 3,42–3,41 (m, 2H), 3,30–3,25 (m, 3H), 3,22–3,20 (m, 2H), 2,52–2,50 (m, 2H), 1,67–1,64 (m, 2H), 1,43–1,42 (m, 4H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 87: N-(5-(3-(цианоэтил)карбамоил)азетидин-1-ил)пентил)-5-(4-фторфенил)изоксазол-3-карбоксамид



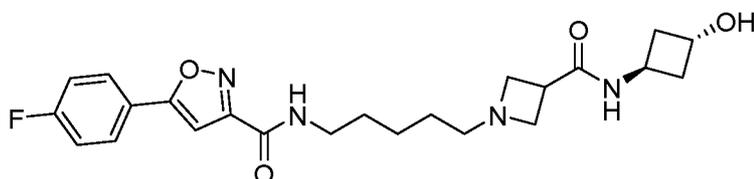
Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества, используя процедуру, аналогичную методике **Примера 85**, заменяя метиламин 3-аминопропаннитрилом. MS (ESI) масса/заряд 428,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,96–7,93 (m, 2H), 7,30 (t, J=8,8 Гц, 2H), 7,07 (s, 1H), 3,55–3,54 (m, 2H), 3,44–3,39 (m, 4H), 3,29–3,28 (m, 3H), 2,70–2,67 (m, 2H), 2,51–2,49 (m, 2H), 1,67–1,64 (m, 2H), 1,43–1,41 (m, 4H).

Пример 88: N-(5-(3-(цианометил)карбамоил)азетидин-1-ил)пентил)-5-(4-фторфенил)изоксазол-3-карбоксамид



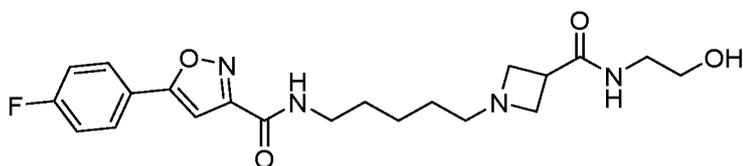
Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества, используя процедуру, аналогичную методике **Примера 85**, заменяя метиламин 2-аминоацетонитрилом. MS (ESI) масса/заряд 436,3 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,94–7,90 (m, 2H), 7,27 (t, J=8,8 Гц, 2H), 7,04 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,54–3,50 (m, 2H), 3,40–3,37 (m, 2H), 3,30–3,29 (m, 3H), 2,51–2,48 (m, 2H), 1,65–1,61 (m, 2H), 1,41–1,39 (m, 4H).

Пример 89: 5-(4-фторфенил)-N-(5-(3-((1,3-транс)-3-гидроксициклобутил)карбамоил)азетидин-1-ил)пентил)изоксазол-3-карбоксамид



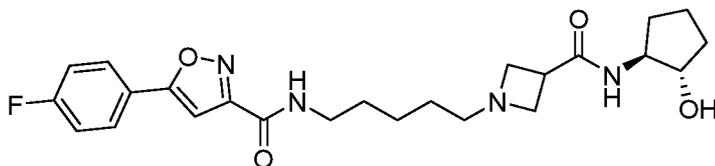
Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества, используя процедуру, аналогичную методике **Примера 85**, заменяя метиламин (1,3-транс)-3-аминоциклобутан-1-ола гидрохлоридом. MS (ESI) масса/заряд 445,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,93–7,90 (m, 2H), 7,26 (t, J=8,8 Гц, 2H), 7,04 (s, 1H), 4,35–4,28 (m, 2H), 3,54–3,53 (m, 2H), 3,42–3,39 (m, 2H), 3,27–3,26 (m, 3H), 2,48–2,46 (m, 2H), 2,24–2,20 (m, 4H), 1,62–1,60 (m, 2H), 1,40–1,38 (m, 4H).

Пример 90: 5-(4-фторфенил)-N-(5-(3-((2-гидроксиэтил)карбамоил)азетидин-1-ил)пентил)изоксазол-3-карбоксамид



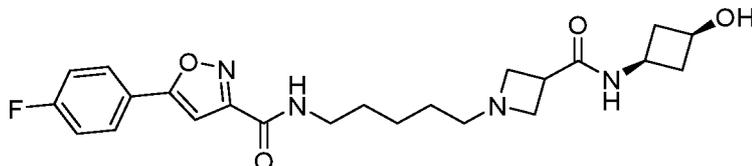
Указанное в заголовке соединение получали в виде грязно-белого твердого вещества, используя процедуру, аналогичную методике **Примера 85**, заменяя метиламин 2-аминоэтан-1-олом. MS (ESI) масса/заряд 419,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,93–7,90 (m, 2H), 7,26 (t, J=8,8 Гц, 2H), 7,04 (s, 1H), 3,58–3,56 (m, 4H), 3,41–3,32 (m, 5H), 3,29–3,28 (m, 2H), 2,55–2,52 (m, 2H), 1,64–1,61 (m, 2H), 1,41–1,39 (m, 4H).

Пример 91: 5-(4-фторфенил)-N-(5-(3-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)карбамоил)азетидин-1-ил)пентил)изоксазол-3-карбоксамид



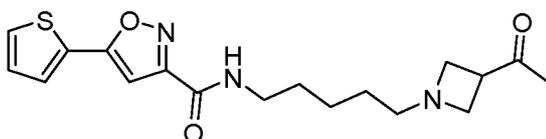
Указанное в заголовке соединение получали в виде грязно-белого твердого вещества, используя процедуру, аналогичную методике **Примера 85**, заменяя метиламин (1S,2S)-2-аминоциклопентан-1-ола гидрохлоридом. MS (ESI) масса/заряд 459,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,97-7,93 (m, 2H), 7,30 (t, J=8,8 Гц, 2H), 7,08 (s, 1H), 4,27-4,20 (m, 4H), 3,98-3,93 (m, 2H), 3,58-3,55 (m, 1H), 3,46-3,42 (m, 2H), 3,23-3,19 (m, 2H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,98-1,94 (m, 1H), 1,78-1,60 (m, 7H), 1,48-1,45 (m, 3H).

Пример 92: 5-(4-фторфенил)-N-(5-(3-((1,3-цис)-3-гидроксициклобутан-1-ола)карбамоил)азетидин-1-ил)пентил)изоксазол-3-карбоксамид



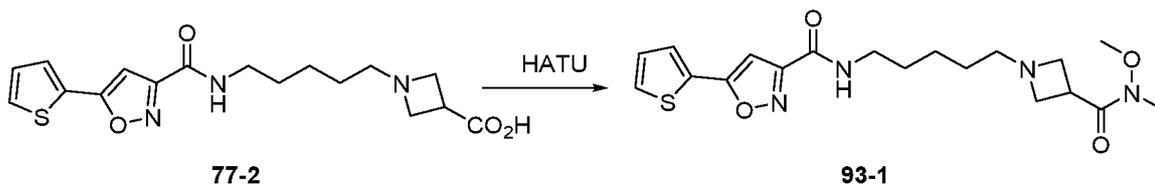
Указанное в заголовке соединение получали в виде грязно-белого твердого вещества, используя процедуру, аналогичную методике **Примера 85**, заменяя метиламин (1,3-цис)-3-аминоциклобутан-1-ола гидрохлоридом. MS (ESI) масса/заряд 445,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,81-7,78 (m, 2H), 7,19 (t, J=8,8 Гц, 2H), 7,00-6,95 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,84-6,78 (m, 1H), 4,10-3,97 (m, 2H), 3,51-3,46 (m, 2H), 3,30-3,28 (m, 4H), 2,85-2,84 (m, 1H), 2,82-2,81 (m, 2H), 2,72-2,71 (m, 1H), 2,45-2,42 (m, 2H), 1,90-1,87 (m, 2H), 1,66-1,63 (m, 2H), 1,45-1,37 (m, 4H).

Пример 93: N-(5-(3-ацетилазетидин-1-ил)пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид



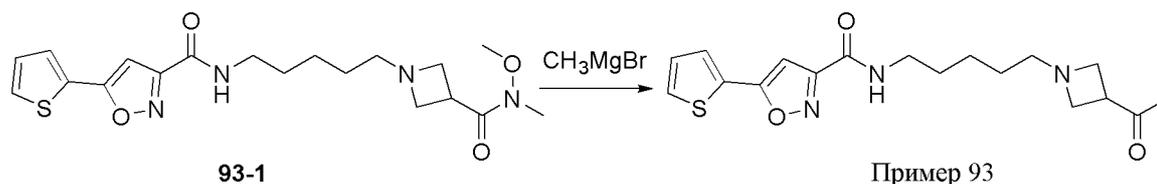
Стадия 1: Получение N-(5-(3-(метокси(метил)карбамоил)азетидин-1-ил)пентил)-5-(тиофен-2-

ил) изоксазол-3-карбоксамид



К раствору соединения **77-2** (0,2 г, 0,55 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли *N*, *O*-диметилгидроксиламина гидрохлорид (161 мг, 1,65 ммоль, 3,0 экв.), HATU (419 мг, 1,1 ммоль, 2,0 экв.) и DIEA (356 мг, 2,75 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 14 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл), водную фазу экстрагировали, используя ДХА (3 × 10 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ДХМ/MeOH в соотношении от 30/1 до 10/1, с получением указанного в заголовке соединения (0,2 г, выход 89,4%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 407,1 [M+H]⁺.

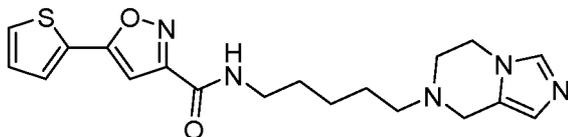
Стадия 2: Получение *N*-(5-(3-ацетилазетидин-1-ил)пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид



К раствору соединения **93-1** (0,15 г, 0,369 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (2 мл) добавляли CH₃MgBr (1,23 г, 3,69 ммоль, 10 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 4 часов. Реакционную смесь выливали в 10 мл насыщенного водного раствора NaN₄Cl. Водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (3 × 10 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью щелочной препаративной ВЭЖХ (Kromasil 150*25мм*10мкм, градиент: 25-55% В (A=0,05% гидроксид аммония/вода, B=CH₃CN), расход: 30 мл/мин), получая указанное в заголовке соединение (14,5 мг, выход 10,8%) в виде твердого вещества белого цвета. MS (ESI) масса/заряд 362,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,78 (t, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,86 (dd, *J*=1,2 Гц, 5,2 Гц, 1H), 7,79 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 7,26 (dd, *J*=4,0 Гц, 5,2 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 3,30-3,29 (m, 3H), 3,23-3,21 (m, 2H), 3,07-3,06 (m, 2H), 2,28-2,26 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,51-1,47

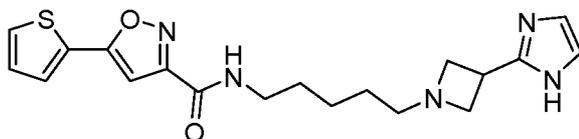
(m, 2H), 1,26-1,24 (m, 4H).

Пример 94: *N*-(5-(5,6-дигидроимидазо[1,5-а]пиазин-7(8H)-ил) пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид



К раствору промежуточного соединения В (150 мг, 0,54 ммоль, 1,0 экв.) в $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ (10 мл) добавляли имидазо[1,5-а]пиазин, 5,6,7,8-тетрагидро-(9Cl) (132,7 г, 1,07 ммоль, 2,0 экв.), $\text{NaBH}(\text{OAc})$ (685,3 мг, 3,24 ммоль, 6,0 экв.), уксусную кислоту (97,1 мг, 1,62 ммоль, 3,0 экв.). Затем смесь перемешивали при 15°C в течение 12 часов. Смесь гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали, используя ДХМ. Объединенную органическую фазу концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 150*25мм*5мкм, градиент: 33-63% В (А=0,05% гидроксид аммония/вода, В=ацетонитрил), получая указанное в заголовке соединение (95 мг, выход 45,7%) в виде твердого вещества желтого цвета. MS (ESI) масса/заряд 386,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,80 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,86 (dd, $J=5,2, 0,8$ Гц, 1H), 7,78 (dd, $J=4,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,97 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,28-3,23 (m, 2H), 2,73 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,45 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,58-1,48 (m, 4H), 1,36-1,30 (m, 2H).

Пример 95: *N*-(5-(3-(1H-имидазол-2-ил)азетидин-1-ил) пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид



Стадия 1: Получение *трет*-бутил-3-(1H-имидазол-2-ил)азетидин-1-карбоксилата

Газообразный аммиак барботировали через смесь *трет*-бутил-3-формилазетидин-1-карбоксилата (1,0 г, 5,4 ммоль, 1,0 экв.) и глиоксала (10,9 г, 40 (вес.%) в воде, 75,59 ммоль, 14 экв.) при 0°C в течение 10 мин, пока вес раствора не увеличился до 1,84 г (примерно 107,98 ммоль NH_3). Смеси давали нагреться до 26°C и перемешивали в течение 14 часов. Водные слои экстрагировали, используя CH_2Cl_2 . Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 70%-ным EtOAc в гексане, с получением указанного в заголовке соединения (0.51 г, выход 42%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 224,0 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,01 (s, 2H), 4,28 (t, J=8,8 Гц, 2H), 4,16-4,11 (m, 2H), 3,88-3,86 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

Стадия 2: Получение 2-(азетидин-3-ил)-1H-имидазола

К раствору трет-бутил-3-(1H-имидазол-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (0,3 г, 1,34 ммоль, 1,0 экв.) в CH₂Cl₂ (2 мл) добавляли ТФУК (0,5 мл). Смесь перемешивали в течение 48 часа при 27°C. Летучие удаляли при пониженном давлении, получая сырое соединение, указанное в заголовке (0,5 г, выход 100%), в виде светло-желтого масла, которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3: Получение N-(5-(3-(1H-имидазол-2-ил)азетидин-1-ил)пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества, используя процедуру, аналогичную методике **Примера 94**, заменяя имидазо[1,5-a]пиразин, 5,6,7,8-тетрагидро-(9Cl) 2-(азетидин-3-ил)-1H-имидазолом, выход 13%. MS (ESI) масса/заряд 386,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,71-7,68 (m, 2H), 7,23 (dd, J=4 Гц, 5,2 Гц, 1H), 6,79 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 3,79-3,76 (m, 3H), 3,41-3,33 (m, 4H), 2,62-2,58 (m, 2H), 1,69-1,65 (m, 2H), 1,48-1,43 (m, 4H).

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И КОМБИНАЦИИ

Соединения настоящего раскрытия, как правило, применяют в виде фармацевтической композиции (например, соединение настоящего раскрытия и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель). "Фармацевтически приемлемый носитель (разбавитель или формообразующее)" относится к среде, в целом принятой в области техники для доставки биологически активных средств животным, в частности, млекопитающим, включая обычно считающиеся безопасными (GRAS) растворители, дисперсионные среды, оболочки, ПАВ, антиоксиданты, консерванты (например, антибактериальные и противогрибковые средства), изотонические и замедляющие абсорбцию средства, соли, консерванты, стабилизаторы лекарств, связующие, буферные вещества (например, малеиновая кислота, винная кислота, молочная кислота, лимонная кислота, уксусная кислота, бикарбонат натрия, фосфат натрия и т.п.), разрыхляющие средства, смазывающие вещества, подсластители,

вкусовые добавки, красители и т.п. и их комбинации, как это известно специалистам в данной области техники (см., например, Allen, L.V., Jr. et al., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (2 Volumes), 22nd Edition, Pharmaceutical Press (2012)).

В одном аспекте в настоящем раскрытии предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель. В дополнительном варианте осуществления композиция содержит по меньшей мере два фармацевтически приемлемых носителя, таких как описаны в данном документе. Для целей настоящего раскрытия, если не обозначено иным образом, сольваты и гидраты обычно подразумевают композиции. Предпочтительно фармацевтически приемлемые носители являются стерильными. Фармацевтическая композиция может быть составлена для конкретных путей введения, таких как пероральное введение, парентеральное введение и ректальное введение и т. д. Кроме того, фармацевтические композиции настоящего раскрытия можно изготавливать в твердой форме (в том числе без ограничения в капсулах, таблетках, пилюлях, гранулах, порошках или суппозиториях) или в жидкой форме (в том числе без ограничения в растворах, суспензиях или эмульсиях). Фармацевтические композиции можно подвергать традиционным фармацевтическим технологическим операциям, таким как стерилизация, и/или они могут содержать традиционные инертные разбавители, смазывающие средства или буферные средства, а также вспомогательные средства, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие средства, эмульгаторы и буферы и т.д. Как правило, фармацевтические композиции представляют собой таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент вместе с одним или несколькими

- a) разбавителями, например, лактозой, декстрозой, сахарозой, маннитом, сорбитом, целлюлозой и/или глицином;
- b) смазывающими веществами, например, диоксидом кремния, тальком, стеариновой кислотой, ее магниевой или кальциевой солью и/или полиэтиленгликолем; в случае таблеток также со
- c) связующими средствами, например, алюмосиликатом магния, крахмальной пастой, желатином, трагакантом, метилцеллюлозой, натрий-карбоксиметилцеллюлозой и/или поливинилпирролидоном; при необходимости,
- d) разрыхлителями, например, крахмалами, агаром, альгиновой

кислотой или ее натриевой солью, или шипучими смесями; и

е) абсорбентами, красителями, ароматизаторами и подсластителями.

Таблетки могут быть либо покрыты оболочкой, либо покрыты энтеросолюбильным покрытием в соответствии со способами, известными из уровня техники.

Подходящие композиции для перорального введения включают эффективное количество соединения настоящего раскрытия в форме таблеток, пастилок для рассасывания, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул, или сиропов, или эликсиров. Композиции, предназначенные для перорального применения, получают в соответствии с любым способом, известным из уровня техники, для изготовления фармацевтических композиций, причем такие композиции могут содержать одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из подслащающих средств, вкусоароматических средств, красящих средств и консервирующих средств, с целью обеспечения препаратов, которые являются фармацевтически оригинальными и имеют привлекательный вкус. Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми формообразующими, которые подходят для изготовления таблеток. Такие формообразующие представляют собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и разрыхляющие средства, например, кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связывающие средства, например, крахмал, желатин или аравийская камедь; и смазывающие средства, например, стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки являются непокрытыми или покрытыми посредством известных методик для замедления распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте и тем самым обеспечивают устойчивое действие в течение более длительного периода. Например, можно использовать вещество для обеспечения замедленного действия, такое как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Составы для перорального применения могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, где активный ингредиент смешивают с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, где активный ингредиент смешивают с водой или масляной средой, например, арахисовым

маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Некоторые композиции для инъекции представляют собой водные изотонические растворы или суспензии, и суппозитории преимущественно получают из жировых эмульсий или суспензий. Указанные композиции можно стерилизовать и/или они могут содержать вспомогательные средства, такие как консерванты, стабилизирующие, смачивающие или эмульгирующие средства, ускорители растворения, соли для регуляции осмотического давления и/или буферы. Кроме того, они также могут содержать другие терапевтически полезные вещества. Указанные композиции получают в соответствии с традиционными способами смешивания, гранулирования или нанесения покрытия соответственно, и они содержат приблизительно 0,1–75% или содержат приблизительно 1–50% активного ингредиента.

Подходящие композиции для трансдермального применения включают эффективное количество соединения настоящего раскрытия с подходящим носителем. Носители, подходящие для трансдермальной доставки, включают абсорбируемые фармакологически приемлемые растворители для обеспечения прохождения через кожу хозяина. Например, трансдермальные устройства находятся в форме перевязочного материала, содержащего поддерживающий элемент, резервуар, содержащий соединение, необязательно с носителями, необязательно перегородку, контролирующую скорость, для доставки соединения через кожу хозяина с контролируемой и заданной скоростью в течение длительного периода времени, а также средства для прикрепления устройства к коже.

Подходящие композиции для местного применения, например в отношении кожи и глаз, включают водные растворы, суспензии, мази, кремы, гели или распыляемые составы, например, для доставки посредством аэрозоля или т. п. Такие системы для местной доставки будут, в частности, подходящими для нанесения на кожу, например, для профилактического применения в солнцезащитных кремах, лосьонах, аэрозолях и т.п. Таким образом, они являются особенно подходящими для применения в составах для местного применения, в том числе косметических, что хорошо известно из уровня техники. Таковые могут содержать солибилизаторы, стабилизаторы, средства для увеличения тоничности, буферы и консерванты.

В данном контексте, местное применение может также относиться к ингаляционному или интраназальному применению. Их

можно удобно доставлять в форме сухого порошка (либо отдельно, в качестве смеси, например сухой смеси с лактозой, либо частицы смешанных компонентов, например с фосфолипидами) из ингалятора сухого порошка или подачи распыляемого аэрозоля из контейнера под давлением, насоса, спрея, распылителя или небулайзера с применением подходящего распыляющего вещества или без него.

В настоящем изобретении дополнительно предложены безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, содержащие соединения настоящего раскрытия в качестве активных ингредиентов, поскольку вода может способствовать разрушению некоторых соединений.

Безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы настоящего раскрытия можно получать, используя безводные ингредиенты или ингредиенты с низким содержанием влаги и условия с минимальным содержанием влаги или низкой влажностью. Безводную фармацевтическую композицию можно получать и хранить таким образом, чтобы сохранялась ее безводная природа. Соответственно, безводные композиции упаковывают с применением материалов, которые, как известно, предотвращают воздействие воды, так чтобы их можно было включать в подходящие рецептурные наборы. Примеры подходящей упаковки включают без ограничения герметично закрытые виды фольги, пластиковые материалы, контейнеры с однократной дозой (например, ампулы), блистерные упаковки и контурные безъячейковые упаковки.

В настоящем раскрытии дополнительно предложены фармацевтические композиции и лекарственные формы, которые содержат одно или несколько средств, которые снижают скорость, с которой будет разрушаться соединение настоящего изобретения, используемое в качестве активного ингредиента. Такие средства, которые упоминаются в данном документе как "стабилизаторы", включают без ограничения антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, буферы для регулирования pH или солевые буферы и т.д.

Соединение настоящего раскрытия, как правило, составляют в фармацевтические лекарственные формы для обеспечения легко контролируемого дозирования лекарственного средства и обеспечения пациента простым и легким в обращении продуктом. Схема дозирования для соединений настоящего раскрытия будет, конечно же, варьироваться в зависимости от известных факторов, таких как фармакодинамические характеристики конкретного средства и его метод и путь введения; вид, возраст, пол,

состояние здоровья, заболевание и вес реципиента; характер и степень симптомов; вид одновременного лечения; частота лечения; путь введения, почечная и печеночная функция пациента и желаемый эффект. Соединения этого раскрытия можно вводить в виде однократной суточной дозы, или общую суточную дозировку можно вводить дробными дозами два, три или четыре раза в сутки.

В настоящем раскрытии дополнительно предложены фармацевтические композиции, доставка которых субъекту может осуществляться местным образом, включая введение в твердой, полутвердой, жидкой, гелевой формах и в виде микросфер и т.д., во внешнее ухо, среднее ухо или внутреннее ухо. Композиции настоящего раскрытия могут вводиться рядом способов, пригодных для доставки композиции во внутреннее ухо. Такие способы включают, но не ограничиваются ими, введение в ушную полость (например, с помощью транстимпанальных турундочек или катетеров), внутриушное введение, внутритимпанальное введение, внутрикохлеарное введение, внутривестибулярное введение и внутрилабиринтное введение.

Используемый здесь термин «введение в ушную полость» относится к способу использования катетера или устройства с турундочкой для введения композиции через барабанную перепонку во внутреннее ухо субъекта. Чтобы облегчить введение турундочки или катетера, барабанную перепонку можно проколоть, используя шприц подходящего размера. Устройства также могут быть вставлены с использованием любых других способов, известных специалистам в данной области техники, например, хирургической имплантации устройства. В конкретных вариантах осуществления устройство с турундочкой или катетером может представлять собой автономное устройство, это означает, что его вставляют в ухо субъекта, а затем композиция высвобождается во внутреннее ухо контролируемым образом. В других конкретных вариантах устройство с турундочкой или катетером может быть присоединено к насосу или связано с ним или с другим устройством, которое позволяет вводить дополнительные композиции. Насос может быть автоматически запрограммирован для доставки стандартных единиц или может контролироваться субъектом или медицинским работником.

Используемый здесь термин «внутриушное введение» относится к введению композиции во внешнее, среднее или внутреннее ухо субъекта путем непосредственной инъекции композиции. «Внутритимпанальное» введение относится к инъекции или перфузии

композиции через барабанную перепонку в среднее ухо так, чтобы композиция могла диффундировать через мембрану круглого окна во внутреннее ухо. «Внутрикохлеарное» введение относится к прямой доставке композиции в улитку. «Внутривестибулярное» введение относится к прямой доставке композиции в вестибулярные органы. «Внутрилабиринтное» введение относится к прямой доставке композиции в полость с жидкостью во внутреннем ухе, чтобы обеспечить воздействие композиции на внутреннее ухо, включая полукружные каналы, преддверие лабиринта и улитку.

В одном варианте осуществления шприц и устройство с иглой используют для введения композиций субъекту при введении в ушную полость. Игла подходящего размера используется для прокалывания барабанной перепонки, и турундочка или катетер, содержащие композицию, вводятся через проколотую барабанную перепонку и в среднее ухо субъекта. Устройство может быть вставлено так, чтобы оно находилось в контакте с круглым окном или непосредственно прилегало к круглому окну. Типичные устройства, используемые для введения в ушную полость, включают, но не ограничиваются ими, транстимпанальные турундочки, транстимпанальные катетеры, транстимпанальные насосы, микрокатетеры круглого окна (маленькие катетеры, доставляющие лекарство к круглому окну) и Silverstein Microwicks™ (маленькая трубка с проходящей через нее к круглому окну «турундочкой», что может регулироваться субъектом или медицинским работником).

В другом варианте осуществления предложены шприц и устройство с иглой, которые используют для введения композиций субъекту в среднее и/или внутреннее ухо. Композицию можно вводить непосредственно на мембрану круглого окна с помощью внутритимпанальной инъекции или можно вводить непосредственно в улитку с помощью внутрикохлеарной инъекции или непосредственно в вестибулярные органы посредством интравестибулярной инъекции или непосредственно в полукружные каналы, преддверие лабиринта и улитку путем внутрилабиринтной инъекции.

В еще одном варианте осуществления устройство доставки может быть аппаратом, сконструированным для введения композиций в среднее и/или внутреннее ухо. Исключительно в качестве примера: GYRUS Medical GmbH предлагает микро-отоскопы для визуализации доставки лекарства в нишу окна улитки; Arenberg дает описание медицинского лечебного устройства для доставки жидкостей в структуры внутреннего уха в патентах США №№ 5421818;

5474529 и 5476446, каждый из которых включен ссылкой в данное раскрытие. Публикация заявки на патент США 2007/0167918, которая включена в данное раскрытие посредством ссылки, дополнительно описывает комбинированный отический аспиратор и дозатор лекарственного средства для отбора проб транстимпанальной жидкости и применения лекарственного средства.

В одном варианте осуществления композиции можно вводить субъекту наружно. В другом варианте осуществления композиции можно вводить субъекту в ушную полость. В еще одном варианте осуществления композиции можно вводить субъекту внутрь уха. В еще одном варианте осуществления композиции можно вводить субъекту внутритимпанально. В еще одном варианте осуществления композиции можно вводить субъекту интракохлеарно. В еще одном варианте осуществления композиции можно вводить субъекту внутривестибулярно. В еще одном варианте осуществления композиции можно вводить субъекту внутрь лабиринта.

В одном варианте осуществления композиции содержат один или несколько компонентов, которые увеличивают доступность активных ингредиентов композиции в улитке, и/или обеспечивает замедленное или немедленное высвобождение активных ингредиентов композиции во внутреннее ухо. В одном варианте осуществления один или несколько компонентов представляют собой фармацевтически приемлемые носители.

В другом варианте осуществления композиции содержат один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, которые будут способствовать доставке композиции через биологические барьеры, которые разделяют среднее и внутреннее ухо, например, круглое окно, тем самым эффективно доставляя терапевтически эффективное количество композиции во внутреннее ухо. Требуется эффективная доставка к улитке, кортиеvu органу, вестибулярным органам и/или перилимфе или эндолимфе внутреннего пространства внутреннего уха, потому что эти ткани/органы содержат поддерживающие клетки, которые способствуют регенерации сенсорных волосковых клеток при лечении или контакте с композициями настоящего раскрытия.

Внутриимпанальную доставку во внутреннее ухо можно осуществлять инъекцией или перфузией композиции в среднее ухо с целью диффузии композиции через мембрану круглого окна во внутреннее ухо. Системы доставки, подходящие для внутритимпанального введения, хорошо известны и могут быть

найжены, например, в Liu et al., Acta Pharmaceutica Sinica B 2013; 3 (2): 86-96; Kechai et al., International Journal of Pharmaceutics 2015; 494: 83-101; и Ayoob et al., Expert Opinion on Drug Delivery, 2015;12(3): 465-479.

В некоторых случаях может быть предпочтительно вводить соединение настоящего изобретения в комбинации с одним или несколькими терапевтически активными агентами, например, такими терапевтически активными агентами, которые имеют отношение к соответствующим сигнальным путям развития/регенерации волосковых клеток, включая, но не ограничиваясь ими, сигнальный путь Notch, сигнальный путь FGF, сигнальный путь Wnt, сигнальный путь Shh, клеточный цикл/старение стволовых клеток, miRNA и эпигенетические регуляторы.

Термин "комбинированная терапия" относится к введению двух или более терапевтических средств для лечения терапевтического заболевания, расстройства или состояния, описанного в настоящем раскрытии. Такое введение охватывает совместное введение этих терапевтических средств практически одновременно, например, в одной капсуле, имеющей фиксированное отношение активных ингредиентов. В качестве альтернативы, такое введение охватывает совместное введение в нескольких или в отдельных контейнерах (например, в капсулах, порошках и жидкостях) для каждого активного ингредиента. Соединение настоящего раскрытия и дополнительные терапевтические средства можно вводить одним и тем же путем введения или разными путями введения. Порошки и/или жидкости могут быть восстановлены или разбавлены до требуемой дозы перед введением. Кроме того, такое введение также охватывает применение каждого типа терапевтического средства последовательным образом, либо приблизительно в одно и то же время, либо в разное время. В любом случае схема лечения будет обеспечивать полезные эффекты комбинации лекарственных средств при лечении болезней, состояний или нарушений, описанных в данном документе.

В одном варианте осуществления настоящее раскрытие относится к фармацевтическим композициям, содержащим, по меньшей мере, одно соединение настоящего раскрытия или его фармацевтически приемлемую соль вместе с фармацевтически приемлемым носителем, подходящим для введения человеку или животному, само по себе или вместе с одним или несколькими другими терапевтически активными агентами, относящимися к таким

соответствующим сигнальным путям развития/регенерации волосковых клеток, которые описаны выше.

В другом варианте осуществления настоящее раскрытие относится к способам лечения субъекта-человека или животного в случае потери слуха или нарушения равновесия, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими терапевтически активными агентами, относящимися к таким соответствующим путям развития/регенерации волосковых клеток, которые описаны выше.

В частности, композиции будут либо составлены вместе в виде комбинированного терапевтического средства, либо вводиться отдельно.

При комбинированной терапии для лечения потери слуха или нарушения равновесия соединение настоящего раскрытия и другое (ие) терапевтически активное (ые) средство (а) можно вводить одновременно, параллельно, либо последовательно без конкретных промежуточных временных пределов, где такое введение обеспечивает терапевтически эффективные уровни двух соединений в организме пациента.

В предпочтительном варианте осуществления соединение настоящего изобретения и другой (ие) терапевтически активный (ые) агент (ы) обычно вводят последовательно в любом порядке путем инфузии, перорально или местно. Схема дозирования может варьироваться в зависимости от стадии заболевания, физического состояния пациента, профилей безопасности отдельных лекарственных средств и переносимости отдельных лекарственных средств, а также от других критериев, хорошо известных лечащему врачу и медицинскому (-им) работнику (-ам), вводящему (-им) эту комбинацию. Соединение настоящего изобретения и другой (ие) терапевтически активный (ые) агент (ы) можно вводить с интервалом между ними, составляющим минуты, часы, дни или даже недели, в зависимости от определенного цикла, применяемого в лечении. Кроме того, цикл может включать более частое введение одного лекарственного средства по сравнению с другим в ходе цикла лечения и в различных дозах на одно введение лекарственного средства.

В другом аспекте настоящего раскрытия предложен набор, содержащий две или более отдельные фармацевтические композиции,

по меньшей мере одна из которых содержит соединение настоящего изобретения. В одном варианте осуществления набор содержит средства для отдельного содержания указанных композиций, такие как контейнер, разделенная бутылка или разделенный пакет из фольги. Примером такого набора является блистерная упаковка, как правило, применяемая для упаковки таблеток, капсул и т. п.

Набор согласно настоящему раскрытию можно применять для введения различных лекарственных форм, например, для перорального и парентерального приема, для введения отдельных композиций с различными интервалами между дозами или для титрования отдельных композиций одна относительно другой. Для содействия соблюдению режима приема набор согласно настоящему изобретению, как правило, содержит инструкции по применению.

При комбинированной терапии согласно настоящему раскрытию соединение настоящего раскрытия и другое терапевтическое средство могут быть изготовлены и/или составлены одним и тем же или разными производителями. Более того, соединение настоящего раскрытия и другое терапевтическое (или фармацевтическое) средство можно совмещать в комбинированной терапии: (i) до того, как комбинированный продукт попадает к лечащим врачам (например, в случае набора, содержащего соединение настоящего раскрытия и другое терапевтическое средство); (ii) самими лечащими врачами (или под наблюдением лечащего врача) незадолго до введения; (iii) в самих пациентах, например, в ходе последовательного введения соединения настоящего раскрытия и другого терапевтического средства.

Фармацевтическая композиция (или состав) для применения может быть упакована различным образом в зависимости от способа введения лекарственного средства. Как правило, изделие для распространения включает контейнер, в который помещен фармацевтический состав в соответствующей форме. Подходящие контейнеры хорошо известны специалисту в данной области техники и включают такие материалы, как бутылки (пластиковые и стеклянные), саше, ампулы, пластиковые пакеты, металлические цилиндры и т. п. Контейнер также может включать сборку с индикацией вскрытия для предотвращения несанкционированного доступа к содержимому упаковки. Кроме того, на контейнер нанесена этикетка, которая описывает содержимое контейнера. Этикетка также может содержать соответствующие предупреждения.

Фармацевтическая композиция или комбинация согласно

настоящему раскрытию может быть представлена в стандартной дозировке, составляющей примерно 1–10000 мг активного(-ых) ингредиента(-ов) для субъекта весом примерно 50–70 кг, или примерно 1–500 мг, или примерно 1–250 мг, или примерно 1–150 мг, или примерно 0,5–100 мг, или примерно 1–50 мг активных ингредиентов. Терапевтически эффективная доза соединения, фармацевтической композиции или их комбинаций зависит от вида субъекта, веса тела, возраста и индивидуального состояния, нарушения или заболевания, лечение которых осуществляют, или их тяжести. Лечащий врач, клиницист или ветеринар обычной квалификации может легко определить эффективное количество каждого из активных ингредиентов, необходимое для предупреждения, лечения или подавления прогрессирования нарушения или заболевания.

Вышеупомянутые параметры дозировки можно продемонстрировать в испытаниях *in vitro* и *in vivo*, в которых предпочтительно используются млекопитающие, например, мыши, крысы, собаки, нечеловекообразные обезьяны, или выделенные органы, ткани и их препараты. Соединения настоящего изобретения могут применяться *in vitro* в форме растворов, например водных растворов, и *in vivo* энтерально, парентерально, предпочтительно внутривенно, например, в виде суспензии или в водном растворе. Молярные концентрации при дозировании *in vitro* могут быть в пределах от примерно 10^{-3} моль/л до 10^{-9} моль/л. Терапевтически эффективное количество *in vivo* в зависимости от пути введения может быть в интервале примерно 0,1–500 мг/кг или примерно 1–100 мг/кг.

ФАРМАКОЛОГИЯ И ПОЛЕЗНОСТЬ

Настоящее описание относится в основном к соединениям, композициям и способам лечения потери слуха и нарушения равновесия, связанных с повреждением или потерей чувствительных волосковых клеток во внутреннем ухе, путем увеличения, способствования, стимуляции или индуцирования регенерации чувствительных волосковых клеток во внутреннем ухе. Поэтому, краткий обзор анатомии уха может быть полезен для понимания настоящего раскрытия.

Анатомия уха хорошо известна специалистам в данной области (см., например, *Gray's Anatomy, Revised American Edition (1977)*, стр. 859–867). Ухо обычно делится на три части: наружное ухо, среднее ухо и внутреннее ухо. Наружное ухо состоит из ушной раковины (ушной раковины), слухового канала и обращенной наружу

части барабанной перепонки (барабанной перепонки). Функция внешнего уха, в частности, состоит в том, чтобы воспринимать и направлять звуковые волны через слуховой канал в направлении барабанной перепонки и среднего уха.

Среднее ухо представляет собой заполненную воздухом полость, которая включает в себя барабанную полость, три ушные кости (слуховые косточки): молоточек, наковальню и стремечко, овальное окно и круглое окно, которое соединяет среднее ухо с внутренним ухом. Слуховые косточки расположены так, чтобы обеспечить механическую связь между барабанной перепонкой и овальным окном с заполненной жидкостью внутренним ухом, где звук преобразуется и передается во внутреннее ухо для дальнейшей обработки.

Внутреннее ухо содержит органы чувств для слуха и равновесия. Улитка воспринимает звук; орган равновесия содержит полукружные каналы, которые воспринимают угловое ускорение; и отолитические органы (перепончатый и сферический мешочки ушного лабиринта), которые воспринимают линейное ускорение. Круглое окно, которое соединяет улитку со средним ухом. В каждой из этих сенсорных частей специализированные сенсорные волосковые клетки располагаются на одном или нескольких слоях клеток, поддерживающих внутреннее ухо. Поддерживающие клетки лежат в основе, по крайней мере, частично окружают и физически поддерживают сенсорные волосковые клетки во внутреннем ухе. Стереоцилии на чувствительных волосковых клетках физически отклоняются в ответ на звук или движение, и их отклонение передается нервам, которые посылают нервные импульсы в мозг для обработки и интерпретации.

В частности, улитка содержит Кортиев орган, который в первую очередь отвечает за восприятие звука. Кортиев орган включает в себя базальную мембрану, на которой расположены различные поддерживающие клетки, в том числе пограничные клетки, внутренние столбовые клетки, внешние столбовые клетки, внутренние фаланговые клетки, клетки Дитера и клетки Хенсена. Поддерживающие клетки окружают и отделяют внутренние волосковые клетки и наружные волосковые клетки. Покровная мембрана расположена над внутренними волосковыми клетками и наружными волосковыми клетками.

Потеря слуха и нарушения равновесия в основном вызваны повреждением или утратой чувствительных волосковых клеток в

улитке. У млекопитающих утрата или повреждение чувствительных волосковых клеток приводит к постоянной тугоухости или нарушениям равновесия, потому что они формируются только во время эмбрионального развития и самопроизвольно не восстанавливаются при повреждении или потере клеток в течение жизни. Считается, что хотя клетки, способные сформировать сенсорные волосковые клетки, и присутствуют во внутреннем ухе, естественная регенерация сенсорных волосковых клеток во внутреннем ухе является низкой (Li et al., *Trends Mol. Med.*, 10, 309–315 (2004); Li et al., *Nat. Med.*, 9, 1293–1299 (2003); Rask-Andersen et al., *Hear. Res.*, 203, 180–191 (2005)). В результате, потерянные или поврежденные сенсорные волосковые клетки не могут быть адекватно заменены путем естественных физиологических процессов (например, дифференцировки клеток), и волосковые клетки утрачиваются. У многих людей такая потеря чувствительных волосковых клеток может привести, например, к нейросенсорной потере слуха и нарушению равновесия. Следовательно, терапевтические стратегии, которые увеличивают количество чувствительных волосковых клеток во внутреннем ухе, принесут пользу пациенту, у которого выявлена утрата или повреждение чувствительных волосковых клеток.

Развитие сенсорных волосковых клеток во внутреннем ухе обусловлено определенными генами и сигнальными путями. Атональный белковый гомолог 1 (Atoh1 или atonal) является главным регулятором развития и регенерации волосковых клеток внутреннего уха. Важность Atoh1 в генезе волосковых клеток выявлена и описана в литературе. Например, Math1 (гомолог Atoh1 у мышей) необходим для развития волосковых клеток и дифференцировки клеток-предшественников внутреннего уха в поддерживающие клетки внутреннего уха и/или сенсорные волосковые клетки (Bermingham et al., *Science*, 284: 1837–1841, 1999). Кроме того, опосредованная аденовирусом свеоэкспрессия Math1 в эндолимфе зрелой морской свинки приводит к дифференцировке несенсорных клеток зрелой улитки в незрелые волосковые клетки (Kawamoto et al., *J. Neurosci.*, 23: 4395–4400, 2003). Из этих исследований следуют два вывода. Во-первых, они демонстрируют, что несенсорные клетки зрелой улитки сохраняют способность дифференцироваться в сенсорные клетки, например сенсорные волосковые клетки. Во-вторых, они демонстрируют, что сверхэкспрессия Math1 необходима и достаточна для прямой

трансдифференцировки поддерживающих клеток в волосковые клетки. Более позднее исследование подтвердило эти результаты, продемонстрировав, что опосредованная аденовирусом избыточная экспрессия *Atoh1* индуцирует регенерацию сенсорных волосковых клеток и существенно улучшает пороги слуха на экспериментально оглушенной животной модели (Izumikawa et al., *Nat. Med.*, 11: 271–276, 2005).

Это говорит о том, что, хотя сенсорный эпителий улитки млекопитающих утратил способность к самопроизвольной регенерации, молекулярная активность, необходимая для индукции развития волосковых клеток, все еще присутствует и функционирует в зрелых поддерживающих клетках. Эти результаты также свидетельствуют о том, что активация экспрессии эндогенного *Atoh1* при фармакологическом вмешательстве может быть эффективным способом стимуляции регенерации сенсорных волосковых клеток для лечения потери слуха и нарушений равновесия.

Настоящее изобретение относится к соединениям, композициям и способам, которые способны увеличивать экспрессию и/или активность *Atoh1* у субъекта. Настоящее изобретение также относится к соединениям, композициям и способам, которые могут усиливать или стимулировать регенерацию сенсорных волосковых клеток. В настоящем раскрытии также предложены соединения, композиции и способы, которые могут увеличивать количество чувствительных волосковых клеток во внутреннем ухе субъекта. Следовательно, соединения, композиции и способы, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для лечения потери слуха и/или нарушений равновесия, которые являются результатом повреждения или утраты чувствительных волосковых клеток у субъекта.

Соединения настоящего раскрытия в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли проявляют ценные фармакологические свойства, которые могут быть продемонстрированы, по меньшей мере, с помощью любой из следующих методик испытаний. Соединения настоящего раскрытия были оценены по их способности увеличивать экспрессию *Atoh1* в клетках-предшественниках нейронов мозжечка у мышей. Способность соединений настоящего изобретения индуцировать образование новых волосковых клеток оценивали в анализе индукции волосковых клеток *ex vivo* с использованием эксплантов улитки мышей 6-дневного постнатального периода с повреждением волосковых клеток.

Анализ индукции *Atoh1* в клетках-предшественниках нейронов мозжечка у мышей (NPC)

Анализ на индукцию *Atoh1* проводили с культивируемыми *in vitro* клетками-предшественниками нейронов мозжечка, взятыми у неонатальных трансгенных мышей *Atoh1-GFP*. Экспрессия *Atoh1* в основном регулируется энхансером, а ядерный GFP управлялся клонированной энхансерной последовательностью в 3' от *Atoh1*, которая имела высокую консервативность среди млекопитающих. Таким образом, индукция *Atoh1* может быть выражена активацией GFP в клетках-предшественниках нейронов мозжечка (Helms et al., *Development* 2000; 127: 1185-1196; Lumpkin et al., *Gene Expression Patterns* 2003; 3: 389-395). У новорожденных 3-дневных щенков иссекали мозжечковые ткани. Ткань мозжечка разрезали на мелкие кусочки и диссоциировали с 0,05% трипсина в течение примерно 10 минут при 37°C, а затем фильтровали через 70 мкм сито для клеток. Клетки культивировали в виде нейросфер в течение первых 2 дней в чашке/лунке с ультранизким прикреплением с DMEM/F12, 1% N2 и 2% B27 с 1% P/S, 20 нг/мл rhFGF2 и 20 нг/мл rhEGF (R&D Systems). Затем шарики высевали на матригель (разведенный в соотношении 1:30 в DMEM/F12), покрытый чашкой для тканевых культур, для получения однослойной культуры. Через 4,5-5,5 дней культивирования *in vitro* (DIV) клетки диссоциировали с 0,05% трипсина на отдельные клетки и замораживали после подсчета числа клеток.

Клетки-предшественники нейронов мозжечка (NPC) повторно оттаивали из исходного сырья и культивировали в течение еще 2 дней перед использованием для анализа индукции *Atoh1*. В первый день анализа NPC высевали в покрытые матригелем 384-луночные планшеты (Black view-plate, PE) при 2500 клеток/лунку. После культивирования в течение ночи NPC обрабатывали характерными соединениями настоящего изобретения в серийных разведениях 1: 2 для 10 доз, от 50 мкм до 200 нМ, с ДМСО в качестве отрицательного контроля. После 72 часов обработки без смены среды клетки фиксировали 4%-ным формалином для окрашивания. Планшеты для анализа окрашивали антителом GFP (Abcam, # 13970, 1: 1000) для усиления эндогенного сигнала GFP и затем считывали с помощью Cellomics. Среднюю интенсивность GFP в клеточных ядрах, которую для исследуемых соединений определяли по окрашиванию DAPI, рассчитывали и сравнивали с контролем ДМСО, и разницу выражали как относительную разницу в соответствии с

уравнением (средняя интенсивность GFP тестируемого соединения / (контроль ДМСО)). Максимальная относительная разность каждого испытуемого соединения по сравнению с контролем ДМСО описана в приведенной ниже таблице 2 (см. Столбец с названием «относительная разница»). Обратите внимание, что значение контроля ДМСО равно 1 в уравнении, и любая относительная разность, превышающая 5, рассматривается как значимая разница. Как показано в Таблице 2, все испытанные соединения настоящего раскрытия продемонстрировали значимую относительную разность с точки зрения средней интенсивности GFP по отношению к контролю ДМСО. Следовательно, все исследуемые соединения были активны в отношении активации *Atoh1* и значительно увеличивали экспрессию *Atoh1*.

Таблица 2

Пример №	относительная разница	Пример №	относительная разница
DMSO	1,0	49	37,1
1	22,4	50	23,4
2	35,4	51	9,9
3	21,0	52	26,7
4	30,7	53	22,9
5	32,5	54	27,8
6	9,0	55	29,0
7	31,0	56	36,9
8	30,9	57	15,4
10	17,6	58	10,0
11	12,4	59	29,1
12	21,1	60	18,7
13	23,0	61	33,7
14	29,1	62	26,6
15	15,3	63	19,8
16	25,3	64	36,2
17	34,6	65	29,8
18	17,6	66	25,1
19	31,7	67	18,9
20	29,4	68	22,3

21	13,0	69	33,5
22	25,5	70	14,0
23	25,7	71	26,8
24	24,0	72	15,5
25	10,1	73	19,1
26	7,1	74	19,4
27	33,7	75	20,6
28	28,6	76	20,4
29	20,1	77	24,1
30	13,4	78	23,1
31	16,0	79	26,6
32	26,8	80	47,2
33	26,1	81	33,0
34	20,8	82	31,9
35	29,7	83	34,4
36	15,7	84	35,1
37	13,5	85	20,7
38	34,3	86	36,7
39	20,5	87	27,8
40	21,5	88	9,3
41	21,9	89	11,0
42	23,7	90	19,1
43	21,5	91	34,5
44	34,7	92	13,0
45	24,0	93	12,4
46	18,0	94	20,6
47	27,8	95	21,8
48	37,5		

Анализ индукции волосковых клеток ex vivo с использованием эксплантатов улитки уха 6-дневных мышей с поврежденными волосковыми клетками

В этом исследовании использовали 6-дневных (P6) мышей Atoh1-GFP того же самого мышинного штамма, который использовали для индукционного анализа Atoh1, описанного ранее. Отическая капсула была обнажена, и улитки были микропорезаны. Базилярную

мембрану отделяли от кортиева органа и культивировали *in vitro* в бессывороточной среде (культуральная среда: DMEM/F12 1% N2 2 7 (5 мкг/мл ампициллина) при 37°C в стандартной газовой атмосфере увлажненного воздуха/5% CO₂. Волосковые клетки внутреннего уха были повреждены 1 мМ обработкой неомицином в течение 1,25 часа. После обработки неомицином эксплантаты культивировали в пустой культуральной среде в течение 7 дней перед обработкой выбранными соединениями.

Для введения соединения эксплантаты улитки обрабатывали 3–10 мкМ соединения по настоящему изобретению с ДМСО в качестве отрицательного контроля в течение 8 дней с однократной сменой соединения/среды. Через 8 дней обработки испытуемое соединение удаляли. Эксплантаты культивировали в пустой среде в течение дополнительных 4 дней. Затем культуры эксплантата улитки фиксировали 4%-ным (вес./об.) формалином и обрабатывали для иммунофлуоресценции Myo7a (Myo7a является специфическим маркером сенсорных волосковых клеток) с использованием кроличьего анти-Myo7a антитела (Protus Biosci # 25-6790, 1: 250, разведенного в PBS, содержащий 3% BSA). Родамин, меченный козьим анти-кроличьим IgG (Molecular Prob. # R6394, 1: 1000, разведенный в PBS, содержащей 3% BSA), использовали в качестве вторичного антитела для визуализации Myo7a-позитивных клеток. Изображения регистрировали и анализировали с использованием системы изображений EVOS (Thermo-Fisher Scientific). Было обнаружено, что обработка исследуемыми соединениями значительно увеличивала количество Atoh1-GFP и Myo7a-позитивных клеток. Идентичность волосковых клеток у эктопически образованных клеток была подтверждена окрашиванием клеток множественными маркерами волосковых клеток.

Эффективность индукции волосковых клеток в этом анализе представлена процентом чувствительной длины двойных положительных клеток Atoh1 и Myo7a в поврежденных целых эксплантатах после обработки соединениями. Процент чувствительной длины рассчитывали по формуле ((длина эксплантата с двойными положительными клетками Atoh1 и Myo7a/полная длина эксплантата улитки) * 100%). Обратите внимание, что значение контроля ДМСО составляет 0% из-за общего повреждения волосковых клеток, и любой процент чувствительной длины, превышающий 20%, рассматривается как значимая индукция волосковых клеток. Как видно из Таблицы 3, характерные соединения настоящего раскрытия

продемонстрировали значимую индукцию волосковых клеток.

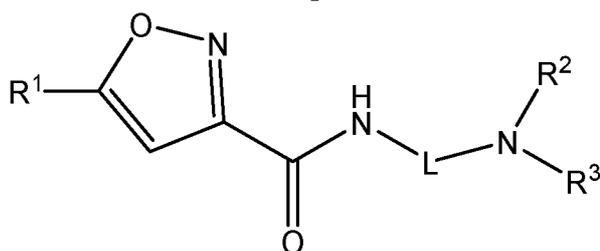
Таблица 3

Пример №	Чувствительная длина в %	Пример №	Чувствительная длина в %
DMSO	0	36	28,1 ± 6,3
8	54,0 ± 6,3	15	50,1 ± 9,9
48	75,8 ± 4,5	14	45,3 ± 6,7
47	64,4 ± 17,2	51	48,6 ± 3,0
59	54,1 ± 5,8	17	52,9 ± 6,8
10	59,1 ± 9,1	56	26,5 ± 9,4
40	36,9 ± 7,4	54	35,6 ± 11,8
27	66,0 ± 2,4	53	34,7 ± 9,8
55	53,1 ± 6,2	52	28,2 ± 11,9
67	58,2 ± 3,5	65	43,1 ± 7,6
66	61,5 ± 6,0	45	51,9 ± 14,9
42	28,8 ± 8,3	12	39,7 ± 8,2
11	51,7 ± 8,1	49	47,5 ± 9,2

Примечание: длительность восприятия в % представляет собой среднее ± SD. SD: среднеквадратичное отклонение

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы (I)



Формула (I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 выбран из фенила, тиенила и фуриила, каждый из которых независимо и необязательно замещен 1-2 F;

L представляет собой C_5-C_6 алкилен необязательно замещенный 1-4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и галогена, где, необязательно, C_{1-6} алкильный заместитель вместе с атомами углерода, к которым он присоединен, образуют 3-членное циклоалкильное кольцо;

R^2 и R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-х - 10-членный гетероцикл, содержащий атомы углерода и 1-3 гетероатома, независимо выбранные из N и O, который необязательно замещен 1-4 R^4 ;

каждый R^4 независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила, галогена, $(C_0-C_3$ алкилен)-CN, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкоксигруппы, $(C_0-C_6$ алкилен)-OR⁵, (=O), NH(C=O)R⁵, NH(C=O)OR⁷, NH(C=O)N(R⁵)₂, (C=O)N(R⁷)₂, (C=O)R⁵, (C=O)O(C₁₋₆ алкила), (C=O)O(C₃₋₈ циклоалкила), S(=O)₂R⁵, S(=O)₂N(R⁷)₂, NHS(=O)₂R⁵, фенила, необязательно замещенного 1-3 R^6 , и 5-и - 6-членного гетероарила, содержащего атомы углерода и 1-3 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, необязательно замещенных 1-3 R^6 ;

каждый R^5 независимо выбран H, из C_{1-6} алкила и C_{3-8} циклоалкила;

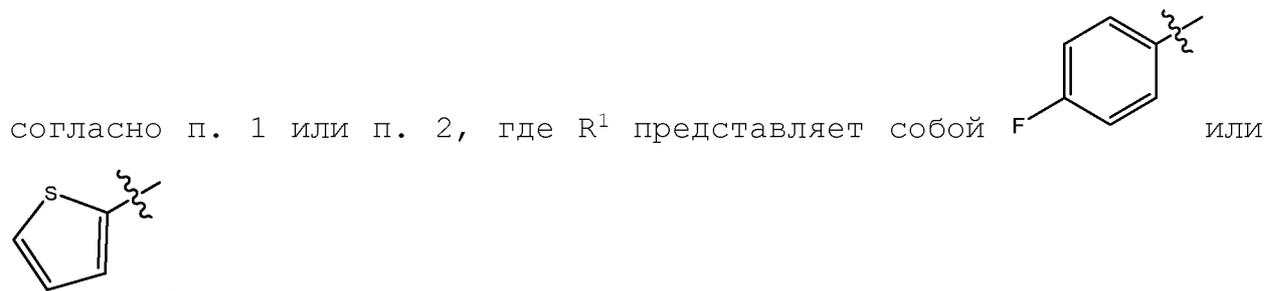
каждый R^6 независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила, галогена, CN, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкоксигруппы, OR⁵, N(R⁵)₂, NH(C=O)R⁵, (C=O)N(R⁵)₂, (C=O)R⁵, (C=O)OR⁵, S(=O)₂R⁵ и S(=O)₂N(R⁵)₂; и

каждый R^7 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила, необязательно замещенного 1-2 OR⁵, $(C_0-C_3$ алкилен)-CN и $(C_0-C_3$ алкилен)-OR⁵.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль

согласно п. 1, где R^1 выбран из фенила, фенила, замещенного одним F, 2-тиенила, 3-тиенила, 2-фуранила и 3-фуранила.

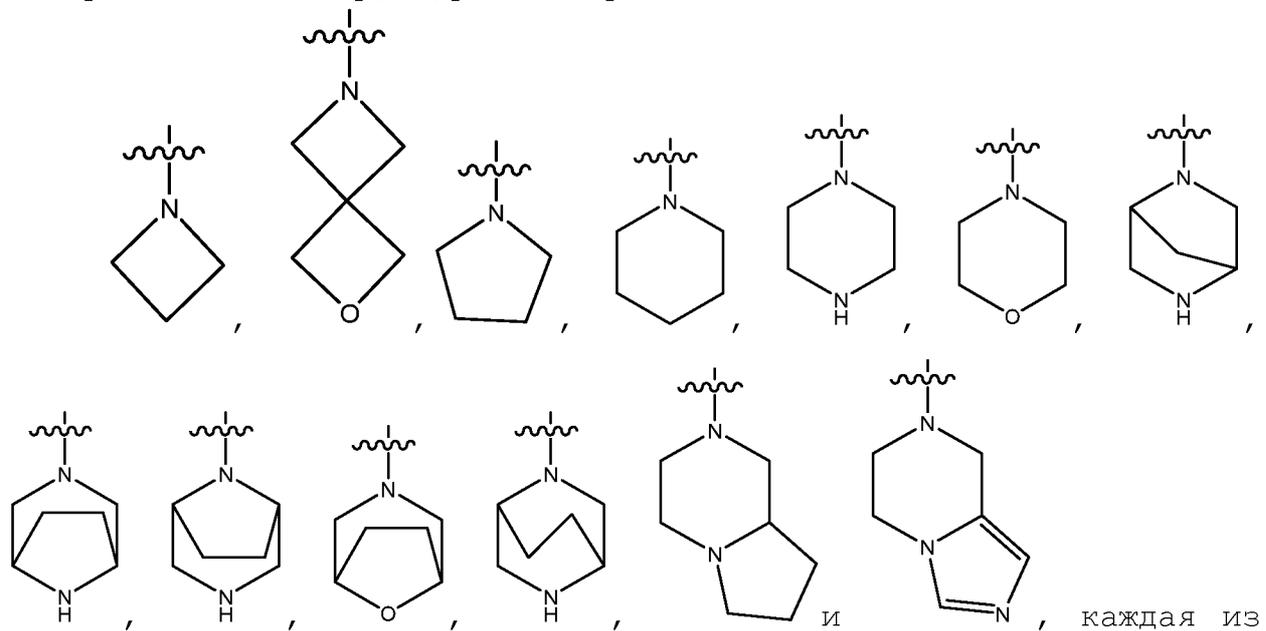
3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль



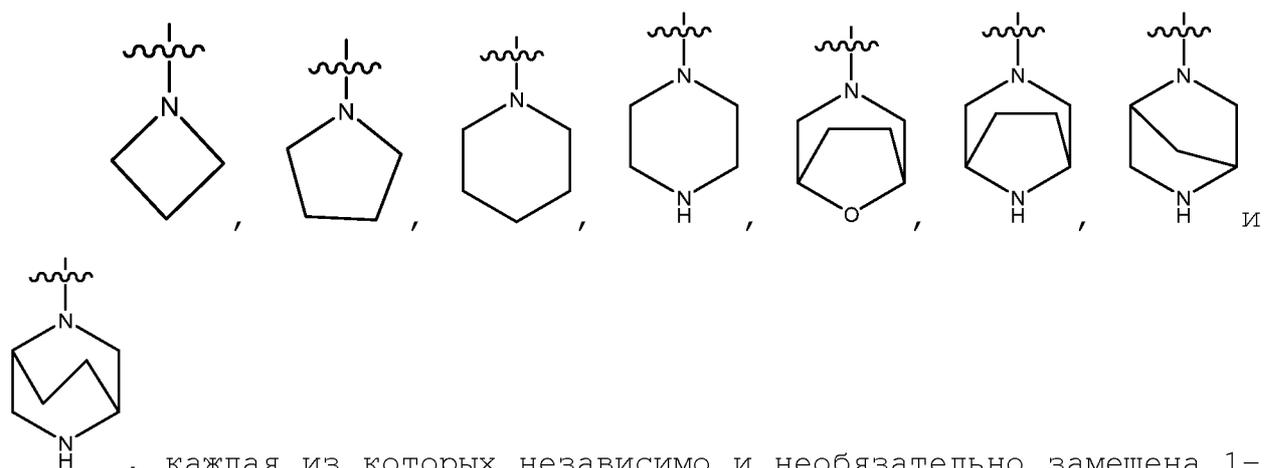
4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль согласно п. 1, где L представляет собой C_5 алкилен, необязательно замещенный 1-4 галогенами.

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому одному из пп. 1-4, где L представляет собой C_5 алкилен, необязательно замещенный двумя F.

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому одному из пп. 1-5, где R^2 и R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-х - 10-членный гетероцикл с структурой, выбранной из:



7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому одному из пп. 1-6, где R^2 и R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-х - 10-членный гетероцикл с структурой, выбранной из:



, каждая из которых независимо и необязательно замещена 1-2 R⁴.

8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому одному из пп. 1-7, где каждый R⁴ независимо выбран из C₁₋₆ алкила, галогена, (C₀-C₃ алкилен)-CN, (C₀-C₆ алкилен)-OR⁵, (=O), NH(C=O)R⁵, NH(C=O)OR⁷, NH(C=O)N(R⁵)₂, (C=O)N(R⁷)₂, (C=O)R⁵, (C=O)O(C₁₋₆ алкила), (C=O)O(C₃₋₈ циклоалкила), S(=O)₂N(R⁷)₂, NHS(=O)₂R⁵, фенила, необязательно замещенного 1-3 R⁶, и 5-и - 6-членного гетероарила, содержащего атомы углерода и 1-3 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, необязательно замещенных 1-3 R⁶.

9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому одному из пп. 1-8, где каждый R⁴ независимо выбран из CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, F, CN, CH₂-CN, OH, OCH₃, CH₂-OH, (CH₂)₂-OH, NH(C=O)OCH₃, NH(C=O)CH₃, NH(C=O)NHCH₃, (C=O)NH₂, (C=O)NHCH₃, (C=O)NH(циклопентил-ОН), (C=O)NH(CH₂-CN), (C=O)NH(CH₂CH₂-CN), (C=O)NH(CH₂CH₂-OH), C(=O)CH₃, S(=O)₂NH₂, NHS(=O)₂CH₃, фенила и имидазолила.

10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому одному из пп. 1-9, где каждый R⁴ независимо выбран из CH₃, F, (CH₂)₂-OH, (C=O)NH₂, S(=O)₂NH₂, (C=O)NH(CH₂-CN), (C=O)NH(CH₂CH₂-CN), (C=O)NH(циклопентил-ОН) и NHS(=O)₂CH₃.

11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль согласно п. 1, выбранное из:

Примера 8: N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид;

Примера 19: N-(5-(3-(метилсульфонамидо)азетидин-1-ил)пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид;

Примера 27: N-(5-(3-карбамоилазетидин-1-ил)пентил)-5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид;

Примера 45: (S)-N-(5-(3-фторпирролидин-1-ил)пентил)-5-

(тиофен-2-ил) изоксазол-3-карбоксамиды;

Примера 51: N-(5-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил) пентил)-5-(тиофен-2-ил) изоксазол-3-карбоксамиды;

Примера 52: N-(5-(5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил) пентил)-5-(тиофен-2-ил) изоксазол-3-карбоксамиды;

Примера 54: N-(5-(4-(2-гидроксиэтил) пиперазин-1-ил) пентил)-5-(тиофен-2-ил) изоксазол-3-карбоксамиды;

Примера 61: N-(5-(3-(метилкарбамоил) азетидин-1-ил) пентил)-5-(тиофен-2-ил) изоксазол-3-карбоксамиды;

Примера 65: N-(5-(3-карбамоилазетидин-1-ил) пентил)-5-(4-фторфенил) изоксазол-3-карбоксамиды;

Примера 72: N-(5-(3-сульфамоилазетидин-1-ил) пентил)-5-(тиофен-2-ил) изоксазол-3-карбоксамиды;

Примера 73: 5-(5-фтортиофен-2-ил)-N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил) пентил) изоксазол-3-карбоксамиды;

Примера 74: N-(3,3-дифтор-5-(4-метилпиперазин-1-ил) пентил)-5-(тиофен-2-ил) изоксазол-3-карбоксамиды;

Примера 77: N-(5-(3-(цианометил) карбамоил) азетидин-1-ил) пентил)-5-(тиофен-2-ил) изоксазол-3-карбоксамиды;

Примера 83: N-(5-(3-(2-гидроксициклопентил) карбамоил) азетидин-1-ил) пентил)-5-(тиофен-2-ил) изоксазол-3-карбоксамиды;

Примера 85: 5-(4-фторфенил)-N-(5-(3-(метилкарбамоил) азетидин-1-ил) пентил) изоксазол-3-карбоксамиды; и

Примера 88: N-(5-(3-(цианометил) карбамоил) азетидин-1-ил) пентил)-5-(4-фторфенил) изоксазол-3-карбоксамиды.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая:

терапевтически эффективное количество соединения Формулы (I) согласно любому одному из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемую соль и

один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

13. Фармацевтическая комбинация, содержащая:

терапевтически эффективное количество соединения Формулы (I) согласно любому одному из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемую соль и

одну или несколько терапевтически активных субстанций.

14. Способ лечения потери слуха или нарушения равновесия у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемой

соли, фармацевтической композиции согласно п. 12 или фармацевтической комбинации согласно п. 13.

15. Соединение согласно любому одному из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтическая композиция согласно п. 12 или фармацевтическая комбинация согласно п. 13 для применения в качестве лекарственного препарата.

По доверенности