

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091110** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.09.24

(22) Дата подачи заявки
2018.11.02

(51) Int. Cl. **C07D 207/26** (2006.01)
C07D 209/46 (2006.01)
C07D 207/273 (2006.01)
C07D 233/32 (2006.01)
C07D 239/88 (2006.01)
C07D 239/96 (2006.01)
C07D 263/20 (2006.01)
C07D 265/10 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)

(54) **МОДУЛЯТОРЫ ИНТЕГРИРОВАННОГО СТРЕССА**

(31) **62/580,776; 62/643,071**

(32) **2017.11.02; 2018.03.14**

(33) **US**

(86) **PCT/US2018/058963**

(87) **WO 2019/090081 2019.05.09**

(71) Заявитель:
**КАЛИКО ЛАЙФ САЙЕНСИЗ
ЭлЭлСи; ЭББВИ ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:

**Мартин Кэтлин Энн, Сидрауски
Кармела, Фрост Дженнифер М., Тун
Юньсун, Сюй Сяндун, Ши Лэй, Чунг
Сеунгвон, Сюн Чжаомин, Мьюроски
Кэтлин, Чжан Цинвэй И., Браун
Брайан С., Дарт Майкл Дж. (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В данном документе предложены соединения формулы (I) или формулы (II), композиции и способы, пригодные для модуляции интегрированной стрессовой реакции (ISR) и для лечения связанных заболеваний, расстройств и состояний.

A1

202091110

202091110

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-562995EA/019

МОДУЛЯТОРЫ ИНТЕГРИРОВАННОГО СТРЕССА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

Данная заявка заявляет приоритет по предварительной заявке США № 62/580 776, поданной 2 ноября 2017 г., и предварительной заявке США № 62/643 071, поданной 14 марта 2018 г., каждая из которых включена в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

У многоклеточных животных разнотипные стрессовые сигналы сходятся в одно событие фосфорилирования у серина 51 общего эффектора, фактора инициации трансляции eIF2 α . В клетках млекопитающих этот шаг осуществляется с помощью четырех киназ eIF2 α : PERK, которая отвечает за накопление несвернутых белков в эндоплазматическом ретикулуме (ER); GCN2, которая отвечает за аминокислотное голодание и УФ облучение; PKR, которая отвечает за вирусную инфекцию и метаболический стресс, и HRI, которая отвечает за гемовый дефицит. Эта коллекция сигнальных путей была названа «интегрированной реакцией на стресс» (ISR), так как они сходятся в единое молекулярное событие. Фосфорилирование eIF2 α приводит к ослаблению трансляции с последовательностями, что позволяет клеткам справиться с различными стрессами (Wek, R.C. et al, *Biochem Soc Trans* (2006) 34(Pt 1):7-11).

eIF2 (который состоит из трех субъединиц, α , β и γ) связывает GTP и инициатор Met-tRNA с образованием тройного комплекса (eIF2-GTP-Met-tRNA_i), который, в свою очередь, связывается с субъединицей рибосомы 40S, сканируя 5'UTR mRNA для выбора иницирующего AUG. В результате фосфорилирования α -субъединицы, eIF2 становится конкурентным ингибитором GTP-фактора обмена (GEF), eIF2B (Hinnebusch, A.G. и Lorsch, J.R. *Cold Spring Harbor Perspect Biol* (2012) 4(10)). Прочное и непродуктивное связывание фосфорилированного eIF2 с eIF2B предотвращает загрузку комплекса eIF2 с GTP, тем самым блокируя образование тройного комплекса и снижение инициации трансляции (Krishnamoorthy, T. et al, *Mol Cell Biol* (2001) 21(15):5018-5030). Так как eIF2B является меньшим адьювантом, чем eIF2, то фосфорилирование только небольшой фракции общего eIF2 имеет сильное влияние на активность eIF2B в клетках.

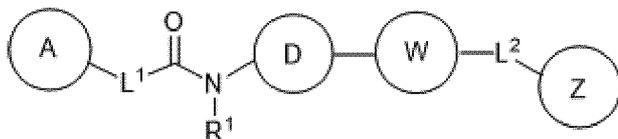
eIF2B является комплексным молекулярным механизмом, состоящим из пяти различных субъединиц, с eIF2B1 по eIF2B5. eIF2B5 катализирует GDP/GTP реакцию обмена и, вместе с частично гомологичной субъединицей eIF2B3, составляет «каталитический центр» (Williams, D.D. et al, *J Biol Chem* (2001) 276:24697-24703). Три остальные субъединицы (eIF2B1, eIF2B2 и eIF2B4) являются высокогомологичными и образуют «регуляторный субкомплекс», который обеспечивает сайты связывания для субстрата eIF2B - eIF2 (Dev, K. et al, *Mol Cell Biol* (2010) 30:5218-5233). Обмен GDP с GTP в eIF2 катализируется с помощью специально предназначенного фактора обмена гуаниновых нуклеотидов (GEF) eIF2B. В клетках eIF2B существует как декамер (B1₂ B2₂

B3₂ B4₂ B5₂) или димер двух пентамеров (Gordiyenko, Y. et al, Nat Commun (2014) 5:3902; Wortham, N.C. et al, FASEB J (2014) 28:2225-2237). Молекулы, такие как ISRIB, взаимодействуют с и стабилизируют димерную конформацию eIF2B, тем самым повышая внутреннюю активность GEF и делая клетки менее чувствительными к клеточным влияниям фосфорилирования eIF2α (Sidrauski, C. et al, eLife (2015) e07314; Sekine, Y. et al, Science (2015) 348:1027-1030). Сами по себе низкомолекулярные терапевтические средства, которые могут модулировать активность eIF2B, могут обладать потенциалом для ослабления PERK-ветви РНБ и общей ISR, и поэтому использоваться для предотвращения и лечения различных заболеваний, таких как нейродегенеративное заболевание, лейкодистрофия, рак, воспалительное заболевание, заболевания опорно-двигательного аппарата или метаболическое заболевание.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное раскрытие направлено, по меньшей мере частично, на соединения, композиции и способы модулирования eIF2B (например, активации eIF2B) и ослабления сигнального пути ISR. В некоторых вариантах осуществления данное раскрытие представляет собой модулятор eIF2B (например, активатор eIF2B), содержащий соединение Формулы (I) или Формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер. В других вариантах осуществления в данном документе раскрыты способы использования соединения формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, N-оксида или стереоизомера для лечения заболевания или расстройства, например, нейродегенеративного заболевания, лейкодистрофии, рака, воспалительного заболевания, заболевания опорно-двигательного аппарата, метаболического заболевания или заболевания или расстройства, связанного с нарушенной функцией eIF2B или компонентов в метаболическом пути ISR (например, eIF2-пути).

Например, в данном документе раскрыто соединение, представляющее собой Формулу (I):



Формула (I)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер, где:

D представляет собой мостиковый бициклический циклоалкил, мостиковый бициклический гетероциклил, кубанил, циклогексил, циклобутил или тетрагидропиранил, где каждый мостиковый бициклический циклоалкил, мостиковый бициклический гетероциклил, кубанил, циклогексил, циклобутил или тетрагидропиранил необязательно замещенный на одном или более доступных атомах углерода 1-4 R^X; и где если мостиковый бициклический гетероциклил содержит заместимый азотсодержащий фрагмент, заместимый азотсодержащий фрагмент может быть необязательно замещен R^{N1};

L^1 представляет собой связь, C_1-C_6 алкилен, 2-7-членный гетероалкилен или -O-, где C_1-C_6 алкилен или 2-7-членный гетероалкилен необязательно замещен 1-5 R^{L1} ;

L^2 представляет собой C_1-C_6 алкилен, 2-7-членный гетероалкилен, связь, $-NR^{N2}$ -, -O- или $-S(O)_w$ - (где w равно 0, 1 или 2); где C_1-C_6 алкилен или 2-7-членный гетероалкилен необязательно замещен 1-5 R^{L2} ;

R^1 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

W представляет собой 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный, моноциклический азотсодержащий гетероцикл; где 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл необязательно замещенный на одном или более доступных атомах углерода 1-5 R^W ; и где если 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл содержит заместимый азотсодержащий фрагмент, заместимый азотсодержащий фрагмент может быть необязательно замещен R^{N3} ; и где W присоединен к D посредством доступного атома азота или атома углерода на W ;

A и Z каждый независимо представляют собой фенил или 5-6-членный гетероарил, где каждый фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещенный на одном или более доступных атомах углерода 1-5 R^Y ; и где если 5-6-членный гетероарил содержит заместимый азотсодержащий фрагмент, заместимый азотсодержащий фрагмент может быть необязательно замещен R^{N4} ;

каждый R^{L1} независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, гидрокси- C_1-C_6 алкила, галоген- C_1-C_6 алкила, амино- C_1-C_6 алкила, циано- C_1-C_6 алкила, оксо, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^{BR^C}$, $-NR^{BC}(O)R^D$, $-C(O)NR^{BR^C}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$, и $-S(O)_2R^D$;

каждый R^{L2} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидрокси- C_1-C_6 алкила, галоген- C_1-C_6 алкила, амино- C_1-C_6 алкила, циано- C_1-C_6 алкила, оксо, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^{BR^C}$, $-NR^{BC}(O)R^D$, $-C(O)NR^{BR^C}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$ и $-S(O)_2R^D$;

R^{N1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидрокси- C_2-C_6 алкила, галоген- C_2-C_6 алкила, амино- C_2-C_6 алкила, циано- C_2-C_6 алкила, $-C(O)NR^{BR^C}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ и $-S(O)_2R^D$;

R^{N2} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидрокси- C_2-C_6 алкила, галоген- C_2-C_6 алкила, амино- C_2-C_6 алкила, циано- C_2-C_6 алкила, $-C(O)NR^{BR^C}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ и $-S(O)_2R^D$;

R^{N3} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидрокси- C_2-C_6 алкила, галоген- C_2-C_6 алкила, амино- C_2-C_6 алкила, циано- C_2-C_6 алкила, $-C(O)NR^{BR^C}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ и $-S(O)_2R^D$;

R^{N4} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидрокси- C_2-C_6 алкила, галоген- C_2-C_6 алкила, амино- C_2-C_6 алкила, циано- C_2-C_6 алкила, $-C(O)NR^{BR^C}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ и $-S(O)_2R^D$;

каждый R^W независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила,

гидрокси- C_1-C_6 алкила, галоген- C_1-C_6 алкила, amino- C_1-C_6 алкила, циано- C_1-C_6 алкила, оксо, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$ и $-S(O)_2R^D$;

каждый R^X независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидрокси- C_1-C_6 алкила, галоген- C_1-C_6 алкила, amino- C_1-C_6 алкила, циано- C_1-C_6 алкила, оксо, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$ и $-S(O)_2R^D$;

каждый R^Y независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидрокси- C_1-C_6 алкила, галоген- C_1-C_6 алкила, галоген- C_1-C_6 алкокси, amino- C_1-C_6 алкила, циано- C_1-C_6 алкила, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)R^D$, $-S(O)_2R^D$, и G^1 ; или

2 R^Y группы на смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный конденсированный циклоалкил, 3-7-членный конденсированный гетероциклил, конденсированный арил или 5-6-членный конденсированный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-5 R^X ;

каждый G^1 независимо представляет собой 3-7-членный циклоалкил, 3-7-членный гетероциклил, арил или 5-6-членный гетероарил, где каждый 3-7-членный циклоалкил, 3-7-членный гетероциклил, арил или 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 R^Z ;

каждый R^Z независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, гидрокси- C_1-C_6 алкила, галоген- C_1-C_6 алкила, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$ и $-S(O)_2R^D$;

R^A представляет собой, в каждом случае, независимо водород, C_1-C_6 алкил, галоген- C_1-C_6 алкил, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$ или $-C(O)OR^D$;

каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил; или R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное 1-3 R^Z ;

каждый R^D независимо представляет собой C_1-C_6 алкил или галоген- C_1-C_6 алкил;

каждый R^E независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или галоген- C_1-C_6 алкил;

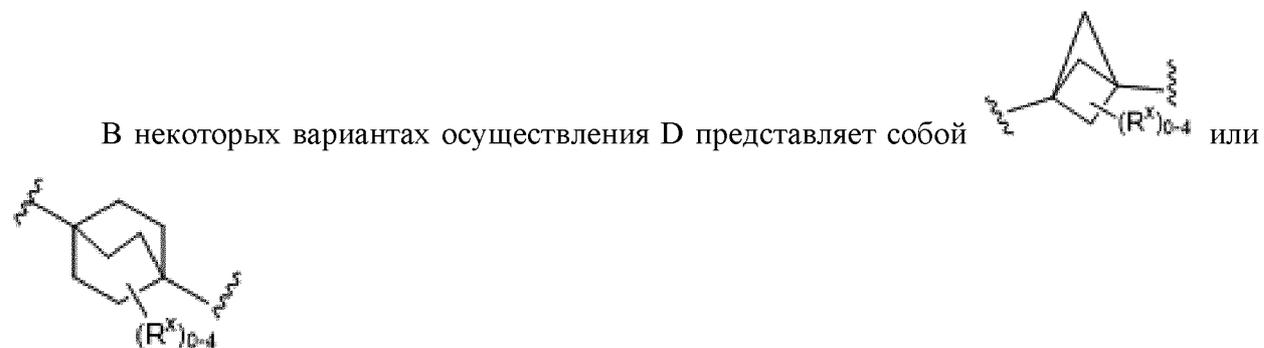
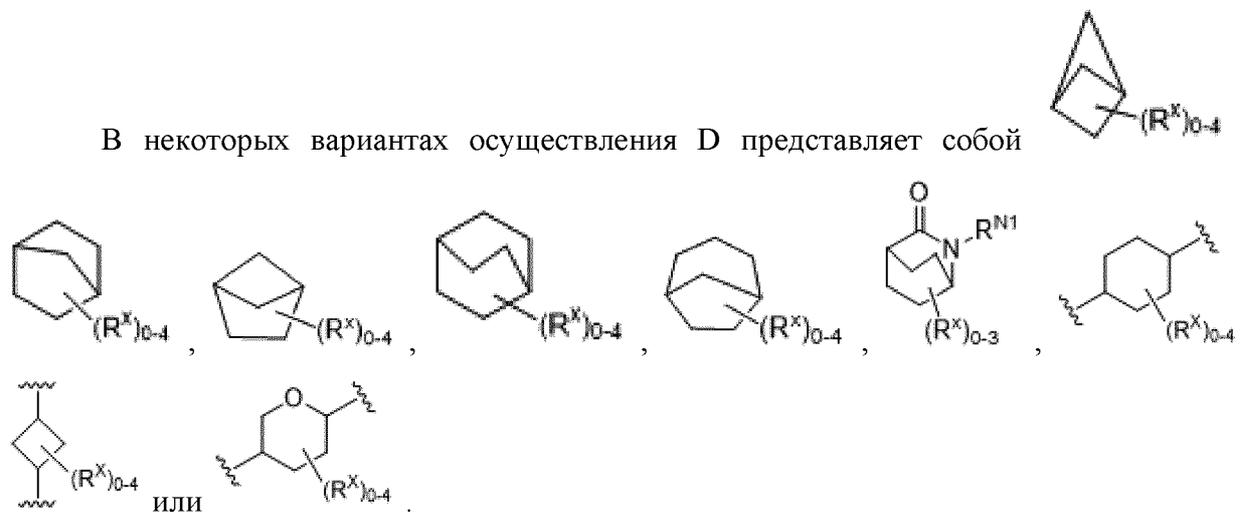
каждый R^F независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или галоген; и

m равно 1, когда R^F представляет собой водород или C_1-C_6 алкил, 3, когда R^F представляет собой C_1-C_6 алкил, или 5, когда R^F представляет собой галоген;

В некоторых вариантах осуществления D представляет собой мостиковый бициклический циклоалкил, мостиковый бициклический гетероциклил, циклогексил, циклобутил или тетрагидропиранил, каждый необязательно замещен 1-4 R^X .

В некоторых вариантах осуществления D представляет собой мостиковый бициклический 5-8-членный циклоалкил, мостиковый бициклический 5-8-членный гетероциклил, циклогексил, циклобутил или тетрагидропиранил, каждый необязательно замещен 1-4 R^X .

В некоторых вариантах осуществления D представляет собой бицикло[1.1.1]пентан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.1.1]гексан, бицикло[2.2.2]октан, бицикло[3.2.1]октан, 2-азабицикло[2.2.2]октан, циклогексил, циклобутил или тетрагидропиранил, каждый из которых необязательно замещен 1-4 R^X группами.

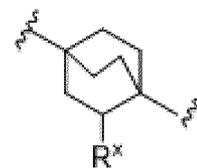


В некоторых вариантах осуществления изобретения D замещен 0 R^X .

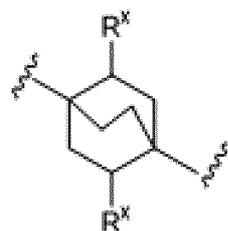
В некоторых вариантах осуществления изобретения D представляет собой



В некоторых вариантах осуществления D замещен 1 или 2 R^X .



В некоторых вариантах осуществления D представляет собой



В некоторых вариантах осуществления, где каждый R^X независимо выбран из

группы, состоящей из оксо, $-OR^A$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, галоген и гидроксигруппы $-C_1-C_6$ алкила.

В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой 2-7-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-5 R^{L1} ; и L^2 представляет собой C_1-C_6 алкилен, необязательно замещенный 1-5 R^{L2} , 2-7-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-5 R^{L2} , связь, $-NR^{N2}$ - или $-O-$.

В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой 2-7-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 0 R^{L1} ; и L^2 представляет собой C_1-C_6 алкилен, необязательно замещенный 0 R^{L2} , 2-7-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 0 R^{L2} , связь, $-NR^{N2}$ - или $-O-$.

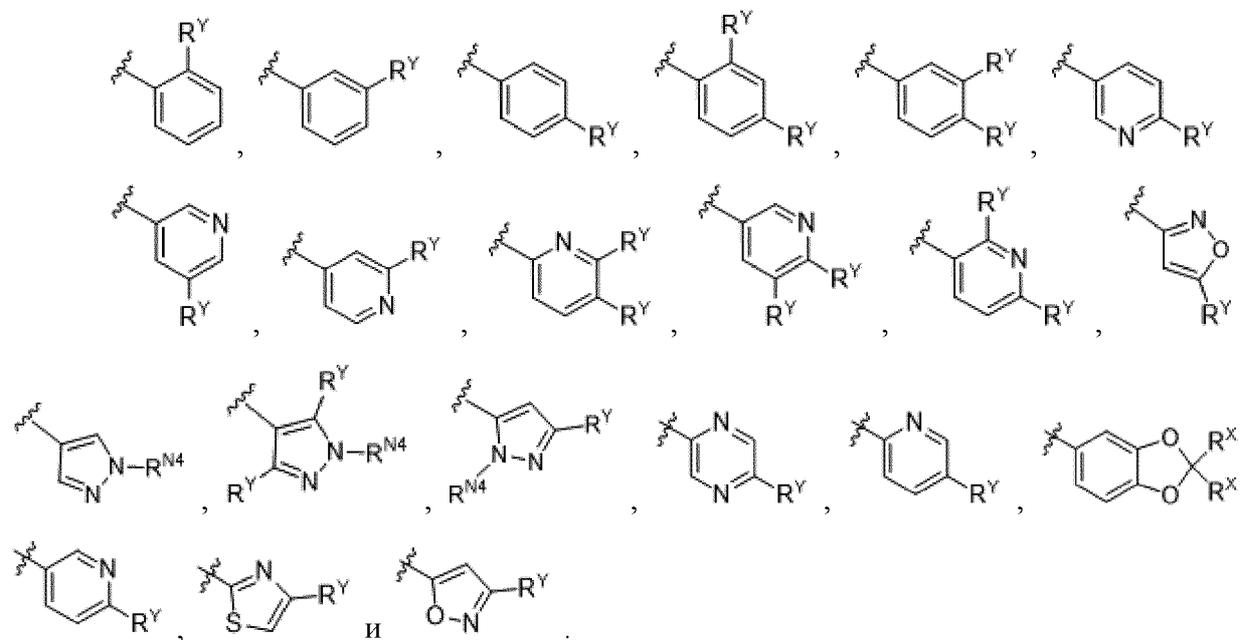
В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой связь, CH_2O^* , $CH_2CH_2O^*$, OCH_2^* или $CH_2OCH_2^*$; и L^2 выбран из связи, CH_2O^* , $-OCH_2^*$, $-CH_2-$, $-NH-$, $-NCH_3-$ или $-O-$, где « $-*$ » указывает точку присоединения к А или Z соответственно.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой водород или CH_3 .

В некоторых вариантах осуществления каждый из А и Z независимо представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, где каждый фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1-5 R^Y , и каждый R^Y независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, галоген- C_1-C_6 алкил, галоген- C_1-C_6 алкокси, галоген, циано, $-OR^A$ или G^1 .

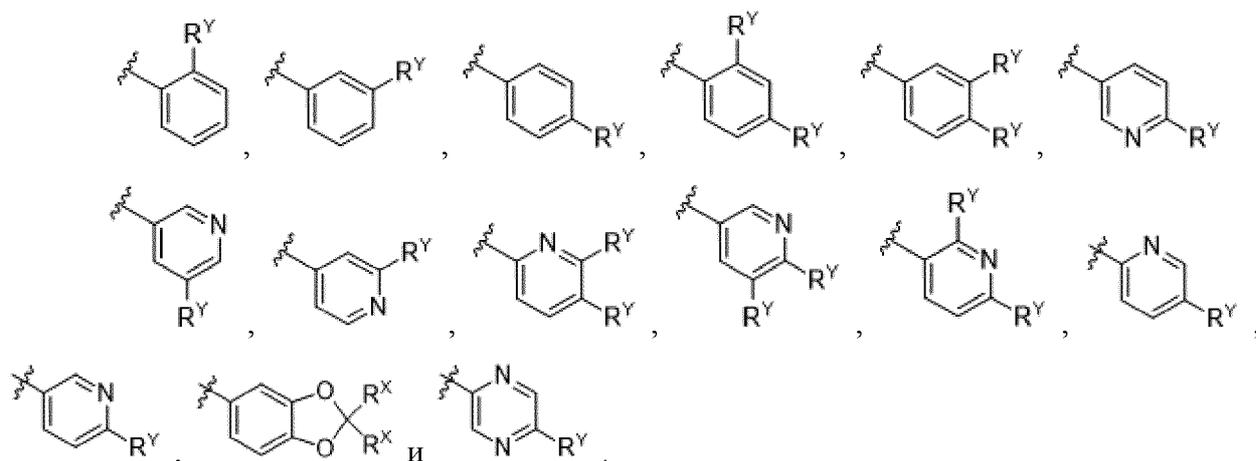
В некоторых вариантах осуществления каждый из А и Z независимо представляет собой фенил, пиридил, изоксазол, пиразинил, тиазол или пирозол, каждый из которых необязательно замещен 1-5 R^Y группами.

В некоторых вариантах осуществления, каждый из А и Z независимо выбран из группы, состоящей из:



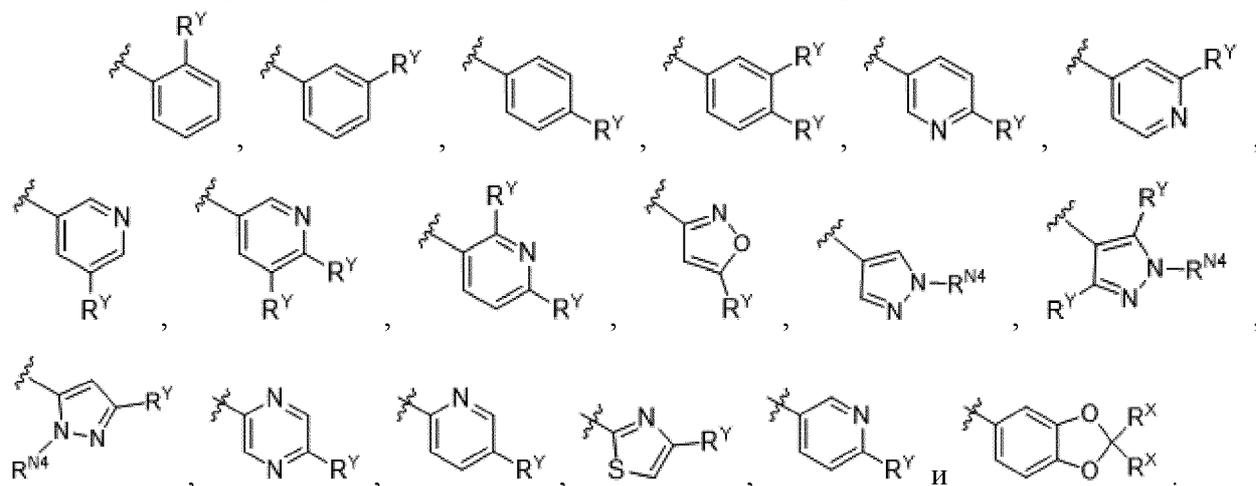
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен 1-2 R^Y группами.

В некоторых вариантах осуществления А выбран из группы, состоящей из:



В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой фенил, пиридил, изоксазоллил, тиазоллил, пирозинил или пирозолил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 R^Y группами.

В некоторых вариантах осуществления Z выбран из группы, состоящей из:



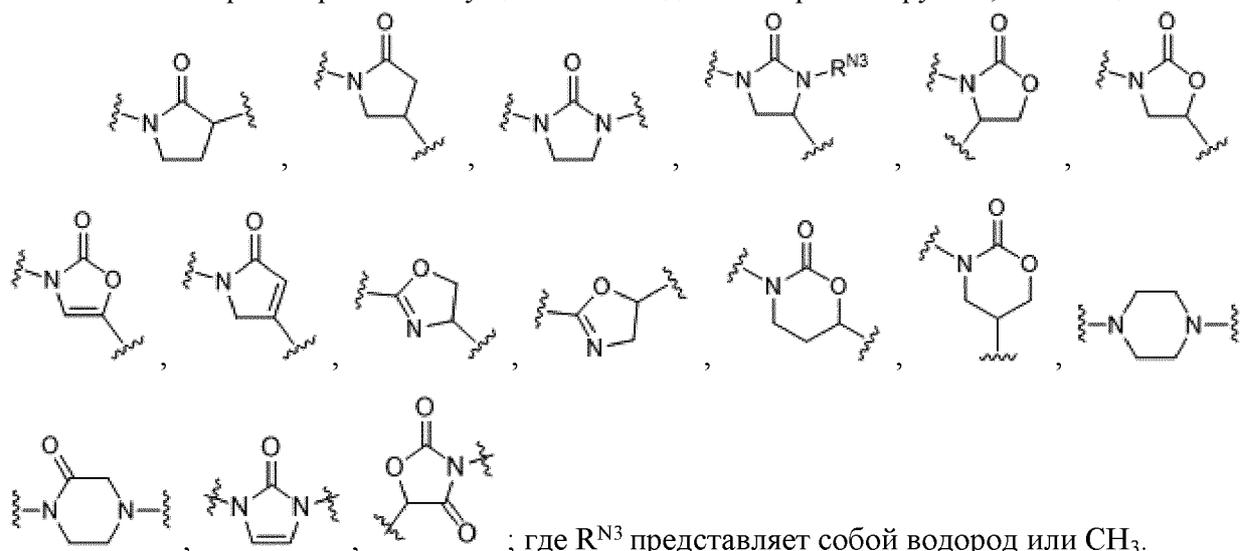
где R^{N4} представляет собой водород или CH_3 .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^Y независимо представляет собой водород, хлор, фтор, CF_3 , CHF_2 , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OCH_3 , OCF_3 , $OCH(CH_3)_2$ или CN .

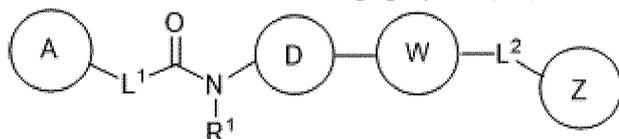
В некоторых вариантах осуществления W представляет собой пирролидиноновый, имидазолидиноновый, дигидроимидазолидиноновый, оксазолидиноновый, оксазолидиндионовый, оксазолоновый, дигидропирролоновый, пиперазиновый, пиперазиноновый, оксазиноновый или дигидрооксазоловый фрагмент, каждый из которых необязательно замещен 1-4 R^W группами.

В некоторых вариантах осуществления W представляет собой пирролидин-2-оновый, имидазолидин-2-оновый, оксазолидин-2-оновый, оксазол-2-оновый, 1,5-дигидропиррол-2-оновый, пиперазиновый, пиперазиноновый, 1,3-оксазинан-2-оновый, 4,5-дигидрооксазоловый, 1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-оновый, оксазолидин-2,4-дионовый фрагмент, каждый из которых необязательно замещен 1-4 R^W группами, и каждый R^W независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, галоген- C_1 - C_6 алкил, галоген, оксо, циано или $-OR^A$.

В некоторых вариантах осуществления где W выбран из группы, состоящей из:



В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-a):



Формула (I-a)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид или стереоизомер, где:

D представляет собой бицикло[1.1.1]пентанил, бицикло[2.2.2]октанил, циклогексил, циклобутил или тетрагидропиранил, каждый из которых необязательно замещен 1-4 R^X группами;

L^1 представляет собой CH_2O^* или $CH_2OCH_2^*$, где «*» обозначает точку присоединения к A;

L^2 выбран из связи, CH_2O^* , $-OCH_2^*$, $-CH_2-$, $-NH-$, $-NCH_3-$ или $-O-$, где «*» указывает точку присоединения к Z;

W представляет собой пирролидиноновый, имидазолидиноновый, дигидроимидазолидиноновый, оксазолидиноновый, оксазолидиндионовый, оксазолоновый, дигидропирролоновый, пиперазиновый, пиперазиновый, оксазиновый или дигидрооксазоловый фрагмент, каждый из которых необязательно замещен 1-4 R^W группами. и где имидазолидинон может быть необязательно замещен на доступном атоме азота водородом или CH_3 ;

A представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен 1-5 R^Y группами;

Z представляет собой фенил, пиридил, изоксазол, тиазол, пиазинил или пиазол, каждый из которых необязательно замещен на одном или более доступных атомах углерода 1-5 R^Y группами; и причем пиазол может быть необязательно замещен на доступном атоме азота водородом или CH_3 ;

каждый R^W независимо представляет собой фтор, хлор, оксо, OH, OCH₃, CHF₂, OCF₃, CF₃, CH₃, CH₂CH₃ или CH(CH₃)₂;

каждый R^X независимо представляет собой фтор, оксо, OH, OCH₃, C(O)OH или C(O)OCH₃;

каждый R^Y независимо представляет собой хлор, фтор, CF₃, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, OCH₃, OCH(CH₃)₂ или CN; или

2 R^Y группы на смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фуранильное, пирролильное, или диоксоланильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено 1-2 R^X ; и

R^1 представляет собой водород.

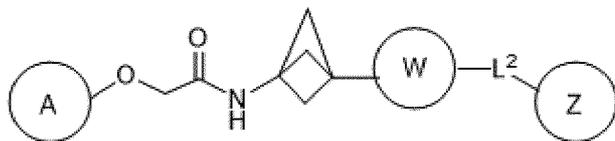
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (I-b):



Формула (I-b)

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид или стереоизомер, где каждый из A, W, Z, L¹, и L² соответствует определению Формулы (I).

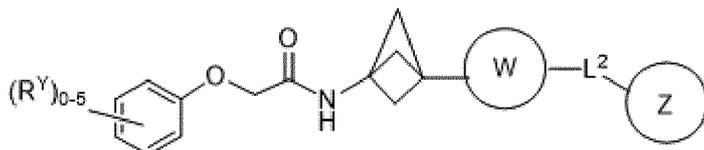
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (I-c):



Формула (I-c)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (I-d):

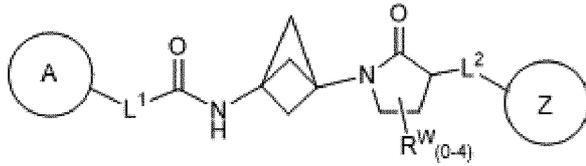


Формула (I-d)

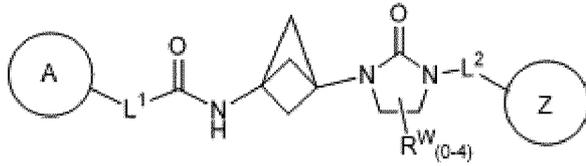
или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-e-1), формулы (I-e-2), формулы (I-e-3), формулы (I-e-4), формулы (I-e-5), формулы (I-e-6), формулы (I-e-7), формулы (I-e-8), формулы (I-e-9), формулы (I-e-10), формулы (I-e-11), формулы (I-e-12), формулы (I-e-13),

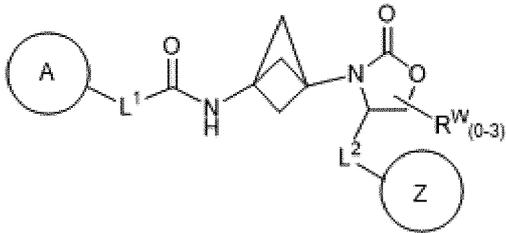
формулы (I-e-14) или формулы (I-e-15):



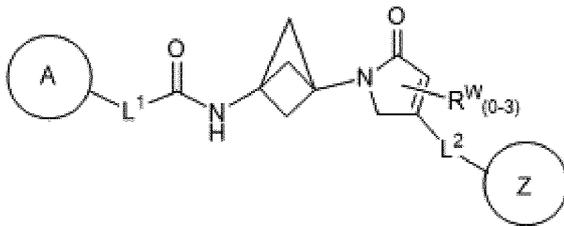
Формула (I-e-1)



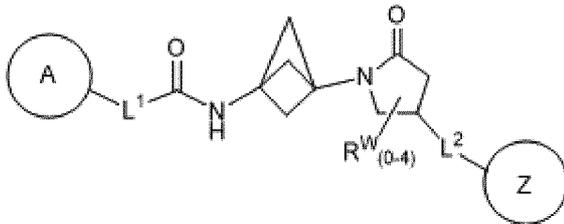
Формула (I-e-2)



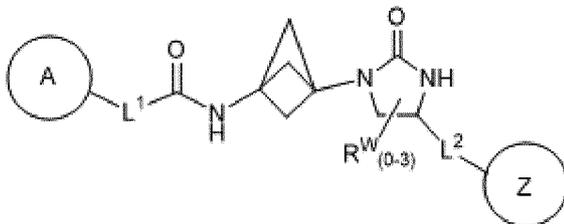
Формула (I-e-3)



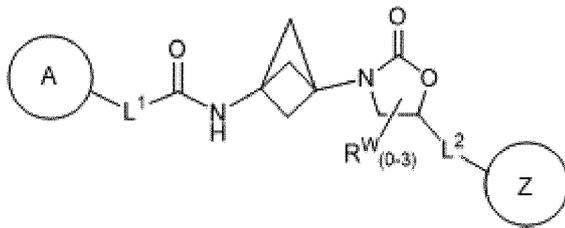
Формула (I-e-4)



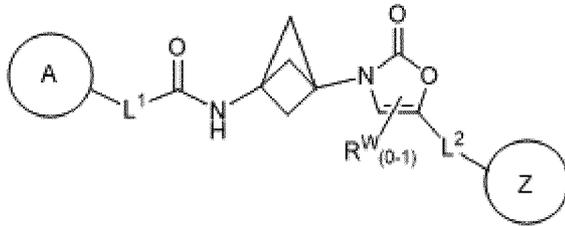
Формула (I-e-5)



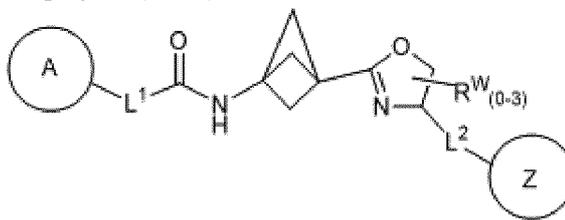
Формула (I-e-6)



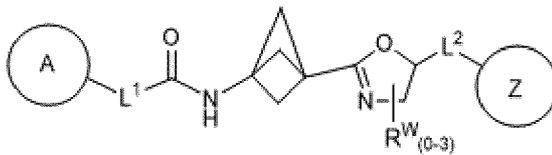
Формула (I-e-7)



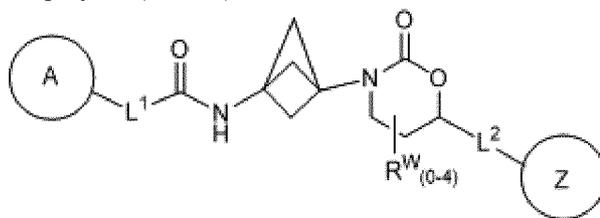
Формула (I-e-8)



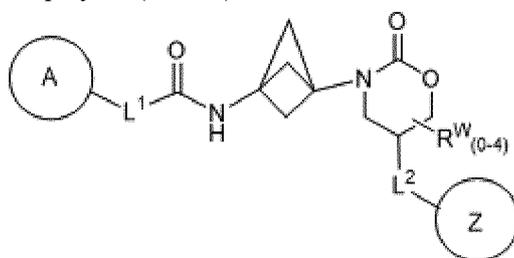
Формула (I-e-9)



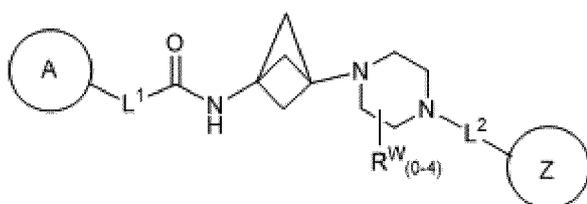
Формула (I-e-10)



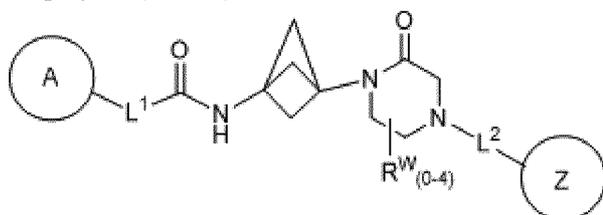
Формула (I-e-11)



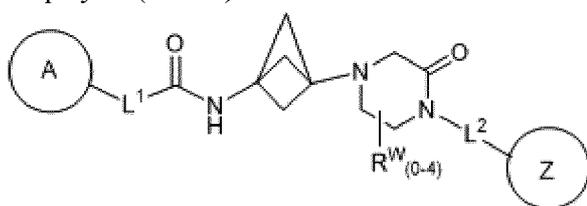
Формула (I-e-12)



Формула (I-e-13)



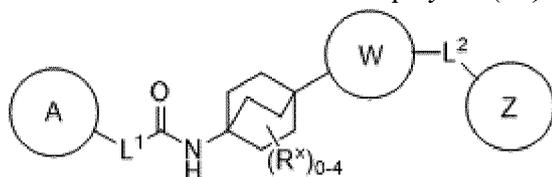
Формула (I-e-14)



Формула (I-e-15)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер.

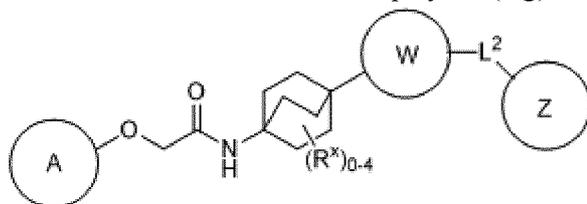
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (I-f):



Формула (I-f)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (I-g):

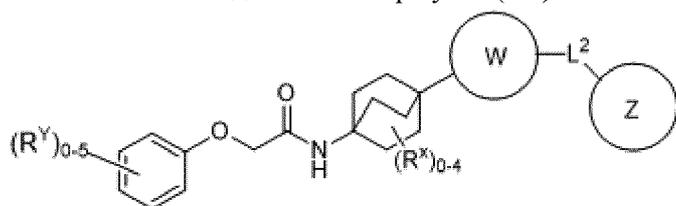


Формула (I-g)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I)

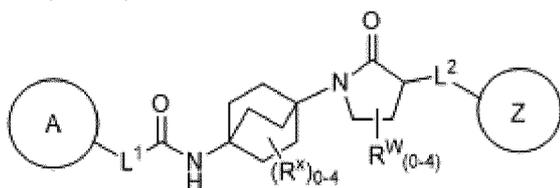
представляет собой соединение Формулы (I-h):



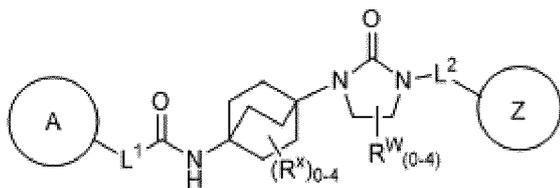
Формула (I-h)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер.

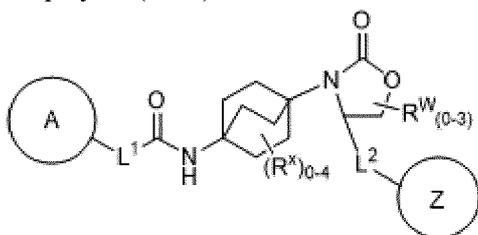
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-i-1), формулы (I-i-2), формулы (I-i-3), формулы (I-i-4), формулы (I-i-5), формулы (I-i-6), формулы (I-i-7), формулы (I-i-8), формулы (I-i-9), формулы (I-i-10), формулы (I-i-11), формулы (I-i-12), формулы (I-i-13), формулы (I-i-14) или формулы (I-i-15):



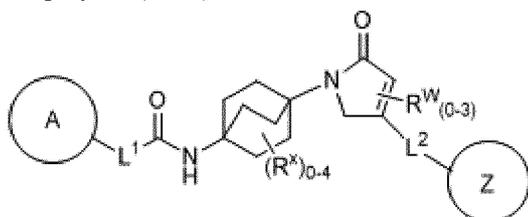
Формула (I-i-1)



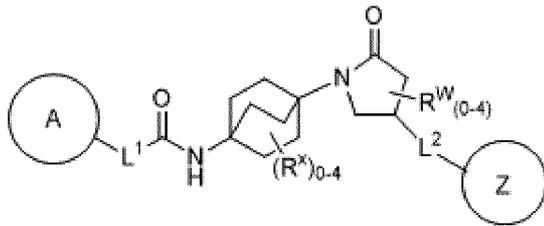
Формула (I-i-2)



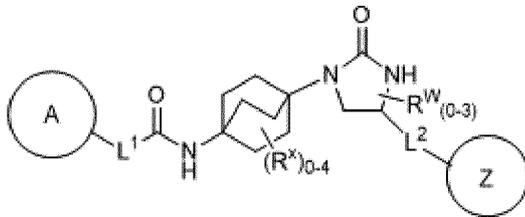
Формула (I-i-3)



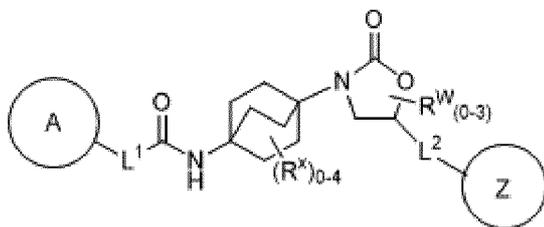
Формула (I-i-4)



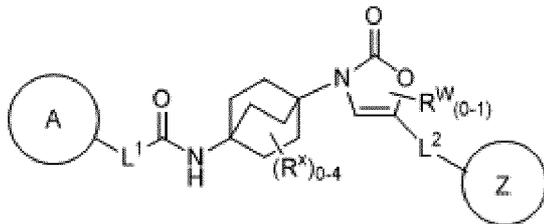
Формула (I-i-5)



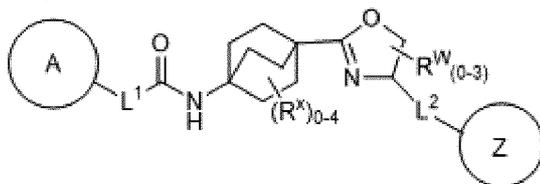
Формула (I-i-6)



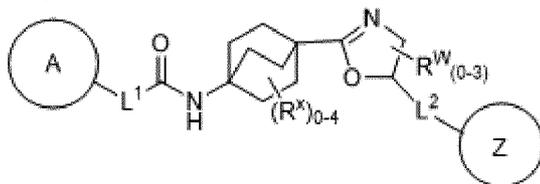
Формула (I-i-7)



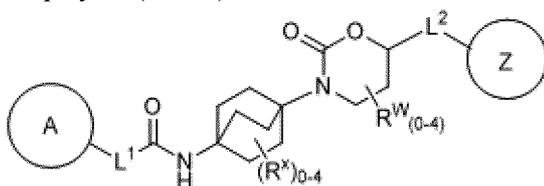
Формула (I-i-8)



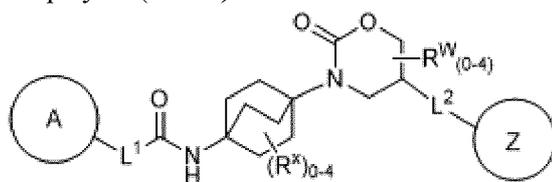
Формула (I-i-9)



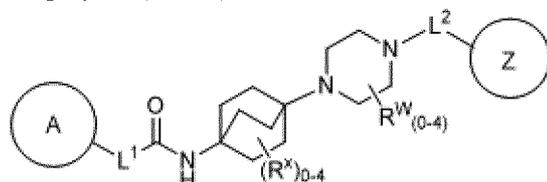
Формула (I-i-10)



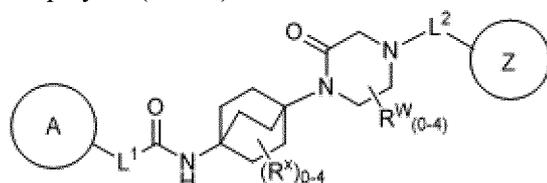
Формула (I-i-11)



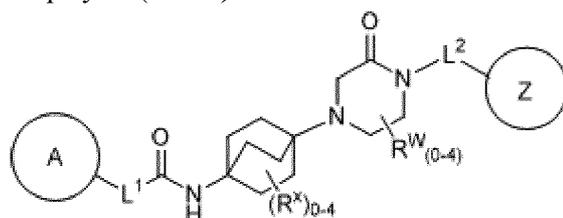
Формула (I-i-12)



Формула (I-i-13)



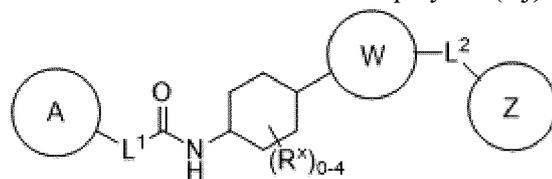
Формула (I-i-14)



Формула (I-i-15)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер.

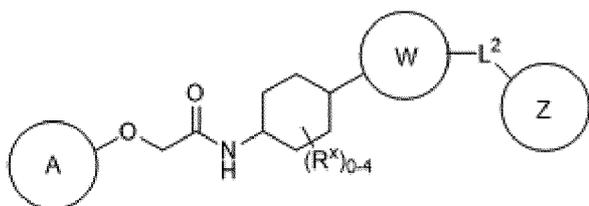
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (I-j):



Формула (I-j)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер.

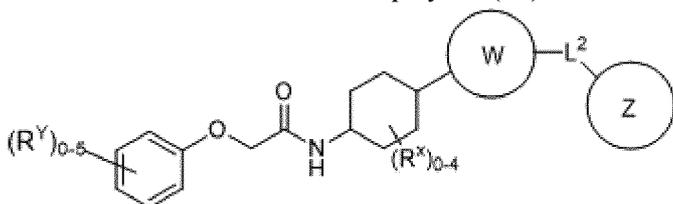
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (I-k):



Формула (I-k)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер.

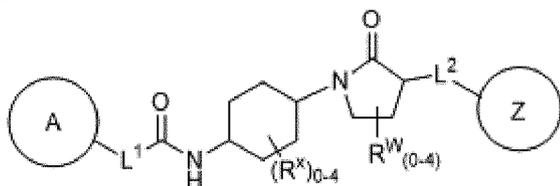
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (I-l):



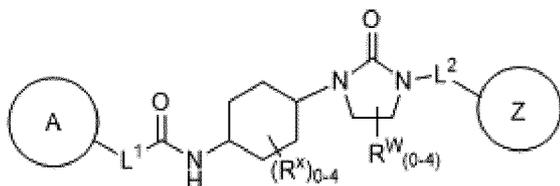
Формула (I-l)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер.

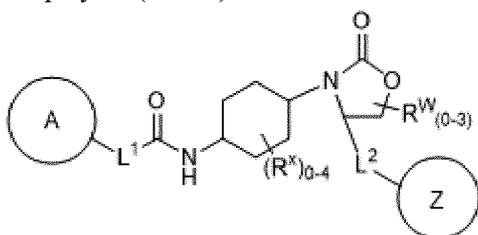
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-m-1), формулы (I-m-2), формулы (I-m-3), формулы (I-m-4), формулы (I-m-5), формулы (I-m-6), формулы (I-m-7), формулы (I-m-8), формулы (I-m-9), формулы (I-m-10), формулы (I-m-11), формулы (I-m-12), формулы (I-m-13), формулы (I-m-14) или формулы (I-m-15):



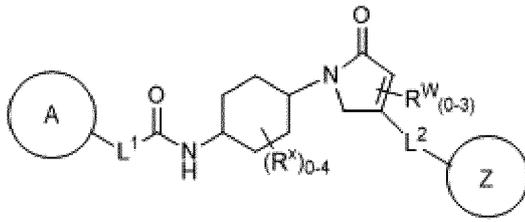
Формула (I-m-1)



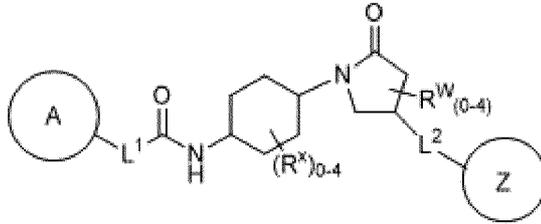
Формула (I-m-2)



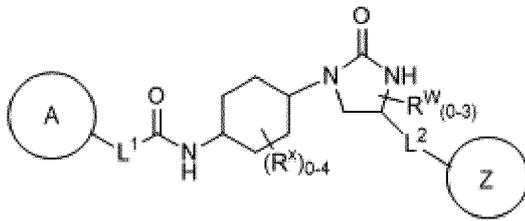
Формула (I-m-3)



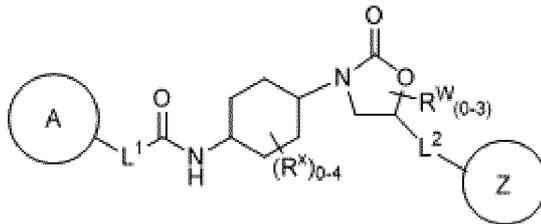
Формула (I-m-4)



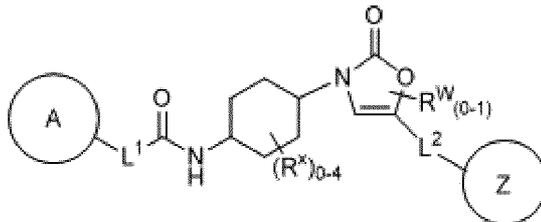
Формула (I-m-5)



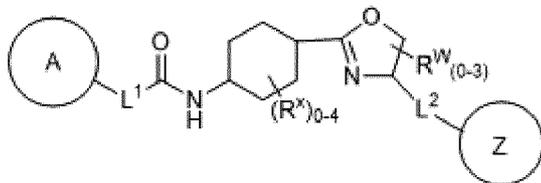
Формула (I-m-6)



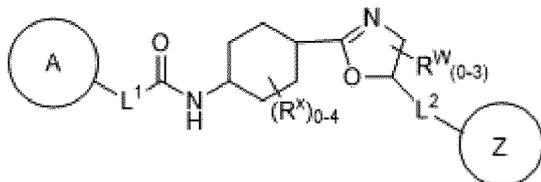
Формула (I-m-7)



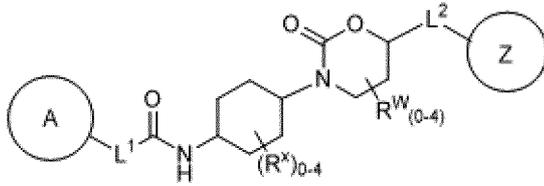
Формула (I-m-8)



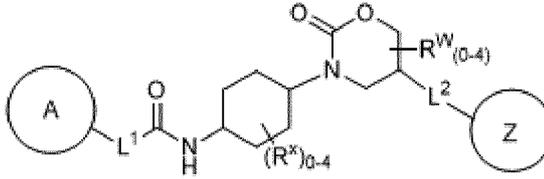
Формула (I-m-9)



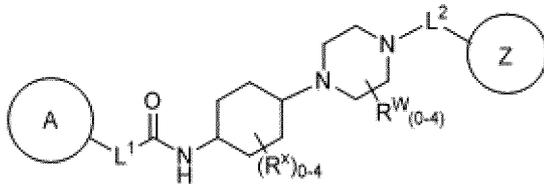
Формула (I-m-10)



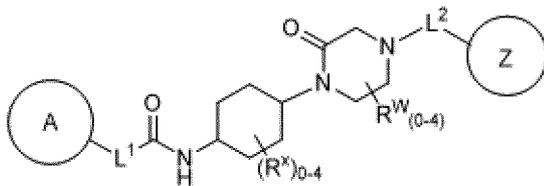
Формула (I-m-11)



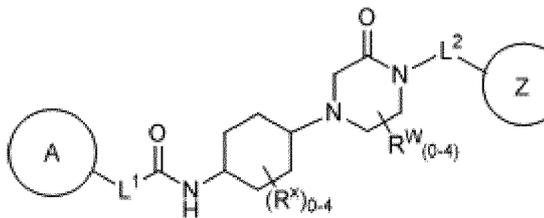
Формула (I-m-12)



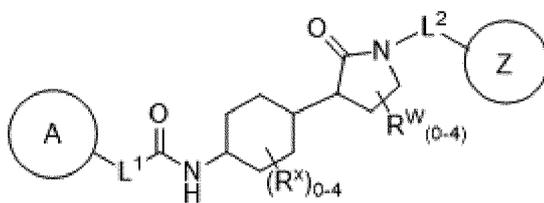
Формула (I-m-13)



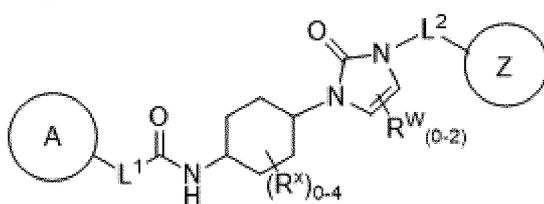
Формула (I-m-14)



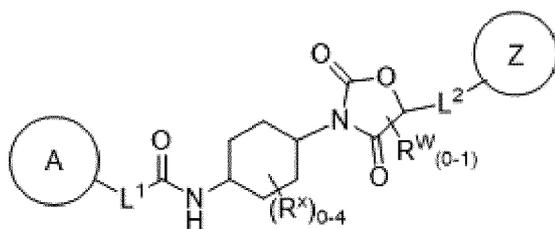
Формула (I-m-15)



Формула (I-m-16)



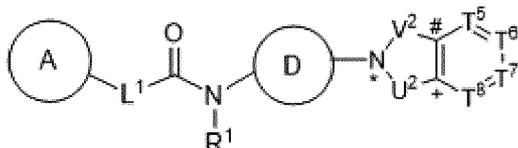
Формула (I-m-17)



Формула (I-m-18)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер.

Также в данном документе раскрыто соединение формулы (II):



Формула (II)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер, где:

D представляет собой бицикло[1.1.1]пентан, бицикло[2.2.2]октан, циклогексил, циклобутил или тетрагидропиранил каждый из которых необязательно замещен 1-4 R^X группами;

L¹ представляет собой связь, C₁-C₆ алкилен, 2-7-членный гетероалкилен или -O-, где C₁-C₆ алкилен или 2-7-членный гетероалкилен необязательно замещен 1-5 R^{L1};

R¹ представляет собой водород или C₁-C₆алкил;

A представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, где фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен на одном или более доступных атомах углерода 1-5 R^Y; и где если 5-6-членный гетероарил содержит заместимый азотсодержащий фрагмент, заместимый азотсодержащий фрагмент может быть необязательно замещен R^{N4};

T⁵ представляет собой азот или C(R^T);

T⁶ представляет собой азот или C(R^T);

T⁷ представляет собой азот или C(R^T);

T⁸ представляет собой азот или C(R^T);

где не более двух T⁵, T⁶, T⁷ и T⁸ могут представлять собой азот;

V² выбран из группы, состоящей из *-C(R^{V21}R^{V22})-#, *-C(R^{V21}R^{V22})-C(R^{V23}R^{V24})-#, *-C(R^{V21}R^{V22})-C(R^{V23}R^{V24})-C(R^{V23}R^{V24})-#, *-C(R^{V21}R^{V22})-C(R^{V21}R^{V22})-O-#, *-C(R^{V21}R^{V22})-C(R^{V21}R^{V22})-NR^{N4}-#, -C(R^{V21}R^{V22})-NR^{N4}-#, *-C(O)-C(R^{V23}R^{V24})-#, *-C(O)-C(R^{V23}R^{V24})-C(R^{V23}R^{V24})-#, *-C(O)-NR^{N4}-#, *-C(O)-# и *-C(O)-O-#, где «*-» и «-#» указывают точку присоединения V², как указано в Формуле (II);

U² выбран из группы, состоящей из связи, *-C(O)-+, и *-C(R^{U21}R^{U22})-+, где «*-» и «-+» указывает точку присоединения U², как указано в Формуле (II);

где если V² представляет собой *-C(R^{V21}R^{V22})-#, U² не является связью;

R^{U21} и R^{U22} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆

алкила, гидроксигруппы $-C_2-C_6$ алкила, галоген- C_2-C_6 алкила, амино- C_2-C_6 алкила, циано- C_2-C_6 алкила, $-OH$, $-C(O)NR^{BRC}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, C_2-C_6 алкил- $C(O)OH$ и C_2-C_6 алкил- $C(O)OR^D$;

R^{V21} и R^{V22} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидроксигруппы $-C_2-C_6$ алкила, галоген- C_2-C_6 алкила, амино- C_2-C_6 алкила, циано- C_2-C_6 алкил, $-OH$, $-C(O)NR^{BRC}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$ и $-C(O)OR^D$; и

R^{V23} и R^{V24} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидроксигруппы $-C_1-C_6$ алкила, галоген- C_1-C_6 алкила, амино- C_1-C_6 алкила, циано- C_1-C_6 алкила, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^{BRC}$, $-NR^{BC}(O)R^D$, $-C(O)NR^{BRC}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$ и $-S(O)_2R^D$;

каждый R^{L1} независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, гидроксигруппы $-C_1-C_6$ алкила, галоген- C_1-C_6 алкила, амино- C_1-C_6 алкила, циано- C_1-C_6 алкила, оксо, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^{BRC}$, $-NR^{BC}(O)R^D$, $-C(O)NR^{BRC}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$, и $-S(O)_2R^D$;

R^{N4} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидроксигруппы $-C_2-C_6$ алкила, галоген- C_2-C_6 алкила, амино- C_2-C_6 алкила, циано- C_2-C_6 алкила, $-C(O)NR^{BRC}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ и $-S(O)_2R^D$;

каждый R^T независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидроксигруппы $-C_1-C_6$ алкила, галоген- C_1-C_6 алкила, галоген- C_1-C_6 алкокси, амино- C_1-C_6 алкила, циано- C_1-C_6 алкила, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^{BRC}$, $-NR^{BC}(O)R^D$, $-C(O)NR^{BRC}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)R^D$ и $-S(O)_2R^D$; или

2 R^T группы на смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный конденсированный циклоалкил, 3-7-членный конденсированный гетероцикл, конденсированный арил или 5-6-членный конденсированный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-5 R^X ;

каждый R^X независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидроксигруппы $-C_1-C_6$ алкила, галоген- C_1-C_6 алкила, амино- C_1-C_6 алкила, циано- C_1-C_6 алкила, оксо, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^{BRC}$, $-NR^{BC}(O)R^D$, $-C(O)NR^{BRC}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$ и $-S(O)_2R^D$;

каждый R^Y независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидроксигруппы $-C_1-C_6$ алкила, галоген- C_1-C_6 алкила, галоген- C_1-C_6 алкокси, амино- C_1-C_6 алкила, циано- C_1-C_6 алкила, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^{BRC}$, $-NR^{BC}(O)R^D$, $-C(O)NR^{BRC}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)R^D$, $-S(O)_2R^D$, и G^1 ; или

2 R^Y группы на смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный конденсированный циклоалкил, 3-7-членный конденсированный гетероцикл, конденсированный арил или 5-6-членный конденсированный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-5 R^X ;

каждый G^1 независимо представляет собой 3-7-членный циклоалкил, 3-7-членный гетероцикл, арил или 5-6-членный гетероарил, где каждый 3-7-членный циклоалкил, 3-7-членный гетероцикл, арил или 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3

R^Z ;

каждый R^Z независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, гидроксид- C_1 - C_6 алкила, галоген- C_1 - C_6 алкила, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$ и $-S(O)_2 R^D$;

R^A представляет собой, в каждом случае, независимо водород, C_1 - C_6 алкил, галоген- C_1 - C_6 алкил, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$ или $-C(O)OR^D$;

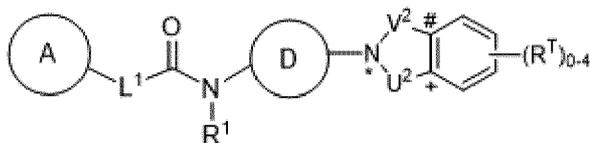
каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил; или R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-3 R^Z ;

каждый R^D независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил или галоген- C_1 - C_6 алкил;

каждый R^E независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или галоген- C_1 - C_6 алкил;

каждый R^F независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или галоген; и m равно 1, когда R^F представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил, 3, когда R^F представляет собой C_1 - C_6 алкил, или 5, когда R^F представляет собой галоген;

В некоторых вариантах осуществления соединение представлено:



В некоторых вариантах осуществления V^2 выбран из группы, состоящей из $^*C(R^{V21}R^{V22})-\#$, $^*C(R^{V21}R^{V22})-C(R^{V23}R^{V24})-\#$, $^*C(O)-C(R^{V23}R^{V24})-\#$, и $^*C(R^{V21}R^{V22})-C(R^{V23}R^{V24})-C(R^{V23}R^{V24})-\#$; где « * » и « $\#$ » указывает точку присоединения V^2 , как указано в Формуле (II).

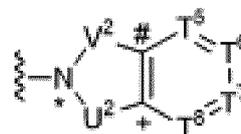
В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{V21} и R^{V22} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, $-OH$, и C_1 - C_3 алкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{V21} и R^{V22} представляет собой водород или $-OH$.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{V23} и R^{V24} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_1 - C_3 алкил, циано, $-OR^A$ и $-NR^B R^C$.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{V23} и R^{V24} представляет собой водород.

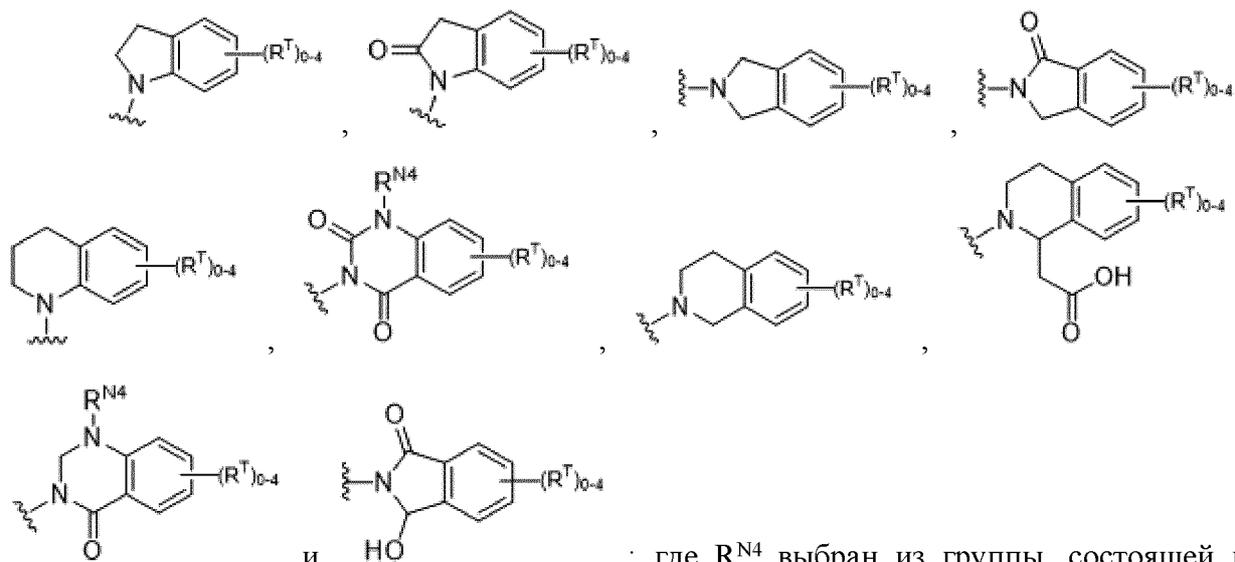
В некоторых вариантах осуществления U^2 выбран из группы, состоящей из связи, $^*C(O)-^+$, $^*CH_2-^+$, и $^*CH(CH_2CO_2H)-^+$, где « * » и « $^+$ » указывает точку присоединения U^2 , как указано в Формуле (II); и V^2 выбран из группы, состоящей из $^*CH_2-\#$, $^*CH_2-CH_2-\#$, $^*C(O)-CH_2-\#$, $^*C(O)-NH-\#$, $^*CH_2-NH-\#$, и $^*CH_2-CH_2-CH_2-\#$; где « * » и « $\#$ » указывает точку присоединения V^2 , как указано в Формуле (II).



В некоторых вариантах осуществления фрагмент

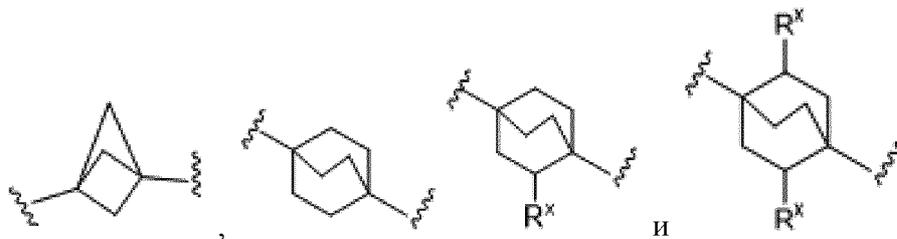
выбран из

группы, состоящей из:



где R^{N4} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, и гидрокси- C_2 - C_6 алкила.

В некоторых вариантах осуществления D выбран из группы, состоящей из

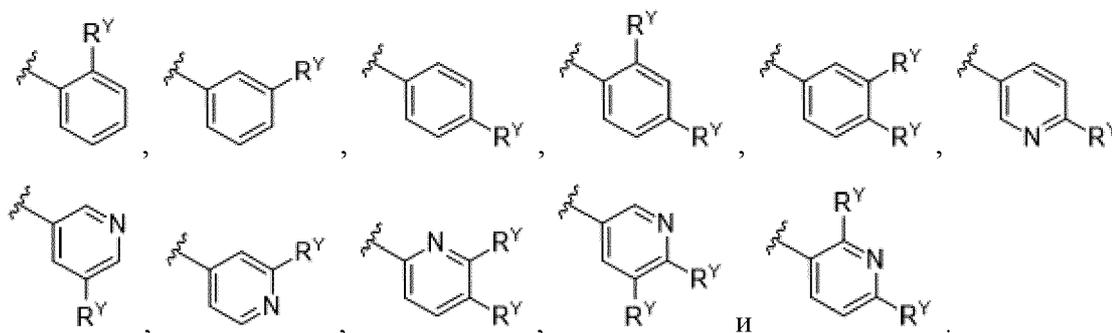


В некоторых вариантах осуществления каждый R^X независимо выбран из группы, состоящей из оксо-, $-OH$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, галоген, и гидрокси- C_1 - C_6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой CH_2O^* или $CH_2OCH_2^*$; где « $-*$ » указывает точку присоединения к A .

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой водород или CH_3 .

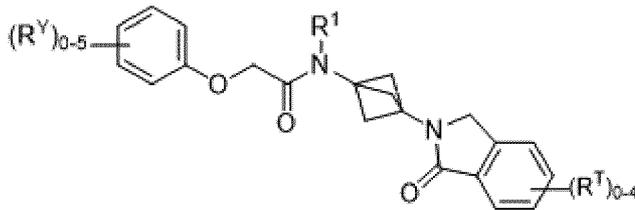
В некоторых вариантах осуществления A выбран из группы, состоящей из:



В некоторых вариантах осуществления каждый R^Y независимо представляет собой водород, хлор, фтор, CF_3 , CH_3 , CHF_2 , OCF_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OCH_3 , $OCH(CH_3)_2$ или CN .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^T независимо выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, CHF_2 , CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OCH_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , OCH_2CF_3 , $OCH(CH_3)_2$ и CN .

В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (II) представляет собой соединение Формулы (II-a):



Формула (II-a)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид или стереоизомер, где:

R^1 представляет собой водород или CH_3 ;

каждый R^Y независимо представляет собой водород, хлор, фтор, CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OCH_3 , $OCH(CH_3)_2$ или CN ; и

каждый R^T независимо выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, CHF_2 , CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OCH_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , OCH_2CF_3 , $OCH(CH_3)_2$ и CN .

В некоторых вариантах осуществления раскрытое в данном документе соединение или его фармацевтически приемлемая соль составлены в виде фармацевтически приемлемой композиции, содержащей раскрытый и фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах осуществления изобретения раскрытое в данном документе соединение выбирают из любого соединения, указанного в таблице 1, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида или стереоизомера.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения нейродегенеративного заболевания, лейкодиетрофии, рака, воспалительного заболевания, заболевания опорно-двигательного аппарата, метаболического заболевания, митохондриального заболевания или заболевания или расстройства, связанного с нарушенной функцией eIF2B или компонентов в метаболическом пути ISR (например, пути eIF2) у субъекта, где способ включает введение соединения Формулы (I) или Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида или стереоизомера, или его композиции субъекту.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способ включает лечение нейродегенеративного заболевания. В некоторых вариантах осуществления изобретения нейродегенеративное заболевание включает болезнь исчезающего белого вещества головного мозга, детскую атаксию с гипомиелинизацией ЦНС, лейкодиетрофию, лейкоэнцефалопатию, гипомиелинизирующее или демиелинизирующее заболевание, синдром интеллектуальной инвалидности, прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальную дегенерацию, аденолейкодиетрофию, X-сцепленную аденолейкодиетрофию, церебральную аденолейкодиетрофию, болезнь Пелизея-Мерцбахера, болезнь Краббе, лейкодиетрофию из-за мутации в гене DARS2 (иногда

известную как лукоэнцефалопатия с вовлечением ствола головного мозга и спинного мозга и расстройства, связанные с подъемом уровня лактата (LBSL), расстройства спектра, связанные с DARS2, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, болезнь Крейтцфельда-Якоба, лобно-височную деменцию, болезнь Герстмана-Штраусслера-Шейнкера, болезнь Хантингтона, деменцию (например, слабоумие, связанное с ВИЧ или болезнь диффузных телец Леви), куру, болезнь Паркинсона, прогрессирующий ядерный паралич, тауопатию или прионовую болезнь. В некоторых вариантах осуществления изобретения нейродегенеративное заболевание включает болезнь исчезающего белого вещества головного мозга. В некоторых вариантах осуществления изобретения нейродегенеративное заболевание включает психиатрическое заболевание, такое как агорафобия, болезнь Альцгеймера, нервная анорексия, амнезия, тревожное расстройство, биполярное расстройство, телесное дисморфическое расстройство, нервная булимия, клаустрофобия, депрессия, бредовое представление, синдром Диогена, нарушение координации, бессонница, синдром Мюнхгаузена, нарколепсия, расстройство личности по нарциссическому типу, обсессивно-компульсивное расстройство, психоз, фобическое расстройство, шизофрения, сезонное аффективное расстройство, шизоидное расстройство личности, лунатизм, социофобия, злоупотребление психоактивными веществами, поздняя дискинезия, синдром Туретта или трихотилломания. В некоторых вариантах осуществления изобретения нейродегенеративное заболевание включает заболевание или расстройство с симптомами когнитивного нарушения или снижением когнитивных способностей, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, шизофрения, аутизм, лобно-височная деменция, деменция (например, ВИЧ-ассоциированная деменция или болезнь диффузных телец Леви), возрастная болезнь, хроническая травматическая энцефалопатия, ВИЧ-индуцируемое нейрокогнитивное нарушение, ВИЧ-ассоциированное нейрокогнитивное расстройство, гипоксическое повреждение (например, раннее поражение головного мозга, хроническая перинатальная гипоксия), травматическое повреждение головного мозга, инсульт или послеоперационная когнитивная дисфункция. В некоторых вариантах осуществления изобретения нейродегенеративное заболевание включает синдром умственной отсталости. В некоторых вариантах осуществления изобретения нейродегенеративное заболевание включает легкое когнитивное нарушение.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способ включает лечение рака. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак включает рак поджелудочной железы, рак головного мозга, множественную миелому или рак секреторных клеток. В некоторых вариантах осуществления изобретения способ включает лечение рака в комбинации с химиотерапевтическим агентом для усиления памяти (например, долговременной памяти).

В некоторых вариантах осуществления изобретения способ включает лечение воспалительного заболевания. В некоторых вариантах осуществления изобретения воспалительное заболевание включает послеоперационную когнитивную дисфункцию,

травматическое повреждение головного мозга, артрит (например, ревматоидный артрит, псориазический артрит или ювенильный идиопатический артрит), системную эритематозную волчанку (SLE), миастению гравис, диабет (например, юношеский диабет или сахарный диабет первого типа), синдром Гийена-Барре, энцефалопатию Хашимото, тиреоидит Хашимото, анкилозирующий спондилоартрит, псориаз, синдром Сергена, васкулит, гломерулонефрит, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Бехчета, болезнь Крона, язвенный колит, буллезный пемфигоид, саркоидоз, ихтиоз, офтальмопатию Грейвса, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Аддисона, витилиго, астму (например, аллергическую астму), обыкновенные угри, глютеиновую болезнь, хронический простатит, воспаление органов таза, реперфузионное повреждение, саркоидоз, отторжение трансплантата, интерстициальный цистит или атопический дерматит.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способ включает лечение заболевания опорно-двигательного аппарата. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание опорно-двигательного аппарата включает мышечную дистрофию, рассеянный склероз, атаксию Фридрейха, мышечную атрофию (например, мышечную атрофию, саркопению, кахексию), миопатию с тельцами-включениями, прогрессирующую мышечную атрофию, болезнь двигательного нейрона, синдром карпального канала, эпикондилит, тендилит, позвоночную боль, мышечную боль, синдром мышечной болезненности, травмы, возникающие из-за постоянной нагрузки, или паралич.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способ включает лечение метаболического заболевания. В некоторых вариантах осуществления изобретения метаболическое заболевание включает неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), фиброз печени, ожирение, заболевание сердца, атеросклероз, артрит, цистиноз, фенилкетонурию, пролиферативную ретинопатию или синдром Кирнса-Сейра.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способ включает лечение митохондриального заболевания. В некоторых вариантах осуществления митохондриальное заболевание связано с или является результатом или вызвано дисфункцией митохондрий, одной или несколькими мутациями митохондриального белка или одной или несколькими мутациями митохондриальной ДНК. В некоторых вариантах реализации митохондриальное заболевание представляет собой митохондриальную миопатию. В некоторых вариантах осуществления митохондриальное заболевание, например, митохондриальная миопатия, выбрано из группы, состоящей из синдрома Барта, хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегии (сPEO), синдрома Кернса-Сайра (KSS), синдрома Ли (например, MILS или синдрома Ли, наследуемого по материнской линии), синдромов истощения митохондриальной ДНК (MDDS, например, синдром алперс), митохондриальной энцефаломиопатии (например, митохондриальной энцефаломиопатии, лактоацидоза и эпизодов, подобных инсульту (MELAS)), митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефаломиопатии (MNGIE), миоклонус-эпилепсии с рваными красными волокнами (MERRF), невропатии, атаксии, пигментного

ретинита (NARP), наследственной оптической невропатии Лебера (LHON) и синдрома Пирсона.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения заболевания или расстройства, относящихся к модулированию (например, снижению) активности или уровня eIF2B, модулированию (например, снижению) активности или уровня eIF2 α , модулированию (например, повышению) фосфорилирования eIF2 α , модулированию (например, повышению) активности пути фосфорилированного eIF2 α или модулированию (например, повышению) активности ISR у субъекта, где способ включает введение соединения Формулы (I) или Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, N-оксида или стереоизомера, или его композиции, субъекту. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание может быть вызванным мутацией гена или белковой последовательности, относящихся к члену пути eIF2 (например, сигнального пути eIF2 α или пути ISR).

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения лейкодистрофии, такой как болезнь исчезающего белого вещества головного мозга (VWMD) или детская атаксия с гипомиелинизацией центральной нервной системы. В некоторых вариантах осуществления изобретения лейкодистрофия характеризуется аминокислотной мутацией (например, аминокислотной делецией, аминокислотным добавлением или аминокислотным замещением) в tRNA синтазе. В некоторых вариантах осуществления изобретения введение соединения Формулы (I) или Формулы повышает активность eIF2B у субъекта с лейкодистрофией, такой как болезнь исчезающего белого вещества головного мозга (VWMD) или детская атаксия с гипомиелинизацией центральной нервной системы.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения заболевания или расстройства, связанного с аминокислотной мутацией (например, аминокислотной делецией, аминокислотным добавлением или аминокислотным замещением) в гене или генном продукте (например, RNA или белке), который модулирует (например, снижает) синтез белка. В некоторых вариантах осуществления изобретения введение соединения Формулы (I) или Формулы (II) повышает остаточную активность GEF комплекса мутантного GEF у субъекта.

Еще один объект настоящего изобретения представляет композицию для использования в лечении нейродегенеративного заболевания, лейкодистрофии, рака, воспалительного заболевания, заболевания опорно-двигательного аппарата метаболического заболевания или митохондриального заболевания у субъекта, где композиция содержит соединение Формулы (I) или Формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления изобретения нейродегенеративное заболевание включает болезнь исчезающего белого вещества головного мозга, детскую атаксию с гипомиелинизацией ЦНС, лейкодистрофию, лейкоэнцефалопатию, гипомиелинизирующее или демиелинизирующее заболевание, синдром интеллектуальной

инвалидности, прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальную дегенерацию, аденолейкодистрофию, X-сцепленную аденолейкодистрофию, церебральную аденолейкодистрофию, болезнь Пелизея-Мерцбахера, болезнь Краббе, лейкодистрофию из-за мутации в гене DARS2 (иногда известную как лукоэнцефалопатия с вовлечением ствола головного мозга и спинного мозга и расстройства, связанные с подъемом уровня лактата (LBSL), расстройства спектра, связанные с DARS2, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, болезнь Крейтцфельда-Якоба, лобно-височную деменцию, болезнь Герстмана-Штраусслера-Шейнкера, болезнь Хантингтона, деменцию (например, слабоумие, связанное с ВИЧ или болезнь диффузных телец Леви), куру, болезнь Паркинсона, прогрессирующий ядерный паралич, тауопатию или прионовую болезнь. В некоторых вариантах осуществления изобретения нейродегенеративное заболевание включает болезнь исчезающего белого вещества головного мозга. В некоторых вариантах осуществления изобретения нейродегенеративное заболевание включает психиатрическое заболевание, такое как агорафобия, болезнь Альцгеймера, нервная анорексия, амнезия, тревожное расстройство, биполярное расстройство, телесное дисморфическое расстройство, нервная булимия, клаустрофобия, депрессия, бредовое представление, синдром Диогена, нарушение координации, бессонница, синдром Мюнхгаузена, нарколепсия, расстройство личности по нарциссическому типу, обсессивно-компульсивное расстройство, психоз, фобическое расстройство, шизофрения, сезонное аффективное расстройство, шизоидное расстройство личности, лунатизм, социофобия, злоупотребление психоактивными веществами, поздняя дискинезия, синдром Туретта или трихотилломания. В некоторых вариантах осуществления изобретения нейродегенеративное заболевание включает заболевание или расстройство с симптомами когнитивного нарушения или снижением когнитивных способностей, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, шизофрения, аутизм, лобно-височная деменция, деменция (например, ВИЧ-ассоциированная деменция или болезнь диффузных телец Леви), возрастная болезнь, хроническая травматическая энцефалопатия, ВИЧ-индуцируемое нейрокогнитивное нарушение, ВИЧ-ассоциированное нейрокогнитивное расстройство, гипоксическое повреждение (например, раннее поражение головного мозга, хроническая перинатальная гипоксия), травматическое повреждение головного мозга, инсульт или послеоперационная когнитивная дисфункция. В некоторых вариантах осуществления изобретения нейродегенеративное заболевание включает синдром умственной отсталости. В некоторых вариантах осуществления изобретения нейродегенеративное заболевание включает легкое когнитивное нарушение.

В некоторых вариантах осуществления изобретения рак включает рак поджелудочной железы, рак головного мозга, множественную миелому или рак секреторных клеток. В некоторых вариантах осуществления изобретения способ включает лечение рака в комбинации с химиотерапевтическим агентом для усиления памяти (например, долговременной памяти).

В некоторых вариантах осуществления изобретения воспалительное заболевание

включает послеоперационную когнитивную дисфункцию, травматическое повреждение головного мозга, артрит (например, ревматоидный артрит, псориатический артрит или ювенильный идиопатический артрит), системную эритематозную волчанку (SLE), миастению гравис, диабет (например, юношеский диабет или сахарный диабет первого типа), синдром Гийена-Барре, энцефалопатию Хашимото, тиреоидит Хашимото, анкилозирующий спондилоартрит, псориаз, синдром Сергена, васкулит, гломерулонефрит, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Бехчета, болезнь Крона, язвенный колит, буллезный пемфигоид, саркоидоз, ихтиоз, офтальмопатию Грейвса, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Аддисона, витилиго, астму (например, аллергическую астму), обыкновенные угри, глютеиновую болезнь, хронический простатит, воспаление органов таза, реперфузионное повреждение, саркоидоз, отторжение трансплантата, интерстициальный цистит или атопический дерматит.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание опорно-двигательного аппарата включает мышечную дистрофию, рассеянный склероз, атаксию Фридрейха, мышечную атрофию (например, мышечную атрофию, саркопению, кахексию), миопатию с тельцами-включениями, прогрессирующую мышечную атрофию, болезнь двигательного нейрона, синдром карпального канала, эпикондилит, тендилит, позвоночную боль, мышечную боль, синдром мышечной болезненности, травмы, возникающие из-за постоянной нагрузки, или паралич.

В некоторых вариантах осуществления изобретения метаболическое заболевание включает неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), фиброз печени, ожирение, заболевание сердца, атеросклероз, артрит, цистиноз, фенилкетонурию, пролиферативную ретинопатию или синдром Кирнса-Сейра.

В некоторых вариантах осуществления митохондриальное заболевание связано с или является результатом или вызвано дисфункцией митохондрий, одной или несколькими мутациями митохондриального белка или одной или несколькими мутациями митохондриальной ДНК. В некоторых вариантах реализации митохондриальное заболевание представляет собой митохондриальную миопатию. В некоторых вариантах осуществления митохондриальное заболевание, например, митохондриальная миопатия, выбрано из группы, состоящей из синдрома Барта, хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегии (сPEO), синдрома Кернса-Сайра (KSS), синдрома Ли (например, MILS или синдрома Ли, наследуемого по материнской линии), синдромов истощения митохондриальной ДНК (MDDS, например, синдром алперс), митохондриальной энцефаломиопатии (например, митохондриальной энцефаломиопатии, лактоацидоза и эпизодов, подобных инсульту (MELAS)), митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефаломиопатии (MNGIE), миоклонус-эпилепсии с рваными красными волокнами (MERRF), невропатии, атаксии, пигментного ретинита (NARP), наследственной оптической невропатии Лебера (LHON) и синдрома Пирсона.

Еще один объект настоящего изобретения представляет композицию для использования в лечении заболевания или расстройства, связанных с модулированием

(например, снижением) активности или уровня eIF2B, модулированием (например, снижением) активности или уровня eIF2 α , модулированием (например, повышением) фосфорилирования eIF2 α , модулированием (например, повышением) активности пути фосфорилированного eIF2 α или модулированием (например, повышением) активности ISR у субъекта, где композиция содержит соединение Формулы (I) или Формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, или стереоизомера. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание может быть вызванным мутацией гена или белковой последовательности, относящихся к члену пути eIF2 (например, сигнального пути eIF2 α или пути ISR).

Еще один объект настоящего изобретения представляет композицию для использования в лечении лейкодистрофии, такой как болезнь исчезающего белого вещества головного мозга (VWMD) или детская атаксия с гипомиелинизацией центральной нервной системы. В некоторых вариантах осуществления изобретения лейкодистрофия характеризуется аминокислотной мутацией (например, аминокислотной делецией, аминокислотным добавлением или аминокислотным замещением) в tRNA синтазе. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция, содержащая соединение формулы (I) или формулы (II), повышает активность eIF2B у субъекта с лейкодистрофией, такой как болезнь исчезающего белого вещества головного мозга (VWMD) или детская атаксия с гипомиелинизацией центральной нервной системы.

Другой объект настоящего изобретения представляет композицию для использования в лечении заболевания или расстройства, связанного с аминокислотной мутацией (например, аминокислотной делецией, аминокислотным добавлением или аминокислотным замещением) в гене или геномном продукте (например, RNA или белке), которая модулирует (например, снижает) синтез белков. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция, содержащая соединение Формулы (I) или Формулы (II), повышает остаточную активность GEF комплекса мутантного GEF у субъекта.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям, композициям и способам, включающим соединение Формулы (I) или Формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер для использования, например, при модуляции (например, активации) eIF2B и ослабления пути сигнализации ISR.

Определения

Химические определения

Определения конкретных функциональных групп и химические термины описаны более подробно ниже. Химические элементы идентифицируются в соответствии с Периодической таблицей элементов, версией CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75th Ed., внутри обложки, и конкретные функциональные группы обычно определяются, как описано в ней. Кроме того, общие принципы органической химии, а также конкретные

функциональные группы и реакционная способность описаны в Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; и Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Используемые здесь аббревиатуры имеют общепринятое значение в химическом и биологическом уровне техники. Химические структуры и формулы, изложенные здесь, построены в соответствии со стандартными правилами химической валентности, известными в химических областях техники.

Соединения, описанные здесь, могут содержать один или несколько асимметричных центров и, следовательно, могут существовать в различных изомерных формах, например энантиомерах и/или диастереомерах. Например, описанные здесь соединения могут быть в форме индивидуального энантиомера, диастереомера или геометрического изомера или могут быть в форме смеси стереоизомеров, включая рацемические смеси и смеси, обогащенные одним или несколькими стереоизомерами. Изомеры могут быть выделены из смесей способами, известными специалистам в данной области, включая хиральную жидкостную хроматографию высокого давления (ВЭЖХ) и образование и кристаллизацию хиральных солей; или предпочтительные изомеры могут быть получены асимметричным синтезом. См., например, Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); и Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). Изобретение дополнительно охватывает соединения, описанные здесь как отдельные изомеры, по существу свободные от других изомеров и, альтернативно, в виде смесей различных изомеров.

Как используется здесь, чистое энантиомерное соединение по существу не содержит других энантиомеров или стереоизомеров соединения (то есть, в энантиомерном избытке). Другими словами, «S» форма соединения по существу свободна от «R» формы соединения и, таким образом, находится в энантиомерном избытке формы «R». Термин «энантиомерно чистый» или «чистый энантиомер» означает, что соединение содержит более чем 75%мас., более чем 80%мас., более чем 85%мас., более чем 90%мас., более чем 91%мас., более чем 92%мас., более чем 93%мас., более чем 94%мас., более чем 95%мас., более чем 96%мас., более чем 97%мас., более чем 98%мас., более чем 99%мас., более чем 99.5%мас., или более чем 99,9%мас. энантиомера. В некоторых вариантах осуществления массы основаны на общей массе всех энантиомеров или стереоизомеров соединения.

В композициях, представленных здесь, энантиомерно чистое соединение может присутствовать с другими активными или неактивными ингредиентами. Например, фармацевтическая композиция, содержащая энантиомерно чистое R-соединение, может содержать, например, примерно 90% вспомогательного вещества и около 10%

энантиомерно чистого R-соединения. В некоторых вариантах осуществления, энантиомерно чистое R-соединение в таких композициях может содержать, например, по меньшей мере примерно 95%мас. R-соединения и не более 5%мас. S-соединения от общей массы соединения. Например, фармацевтическая композиция, содержащая энантиомерно чистое S-соединение, может содержать, например, около 90% вспомогательного вещества и около 10% энантиомерно чистого S-соединения. В некоторых вариантах осуществления энантиомерно чистое S-соединение в таких композициях может содержать, например, по меньшей мере около 95%мас. S-соединения и не более около 5%мас. R-соединения от общей массы соединения. В некоторых вариантах осуществления активный ингредиент может быть составлен с небольшим количеством или без вспомогательного вещества или носителя.

Соединение, описанное здесь, может также включать одну или несколько изотопных замен. Например, Н может находиться в любой изотопной форме, включая ^1H , ^2H (D или дейтерий) и ^3H (T или тритий); С может быть в любой изотопной форме, включая ^{12}C , ^{13}C и ^{14}C ; О может быть в любой изотопной форме, включая ^{16}O и ^{18}O , и тому подобное.

Артикли «а» и «an» могут использоваться здесь для обозначения одного или более чем одного (то есть, по меньшей мере одного) из грамматических объектов артикля. В качестве примера «аналог» означает один аналог или более одного аналога.

Когда указан диапазон значений, он должен охватывать каждое значение и субдиапазон в пределах диапазона. Например, « $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил» предназначен для охвата C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , $\text{C}_1\text{-C}_6$, $\text{C}_1\text{-C}_5$, $\text{C}_1\text{-C}_4$, $\text{C}_1\text{-C}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_2$, $\text{C}_2\text{-C}_6$, $\text{C}_2\text{-C}_5$, $\text{C}_2\text{-C}_4$, $\text{C}_2\text{-C}_3$, $\text{C}_3\text{-C}_6$, $\text{C}_3\text{-C}_5$, $\text{C}_3\text{-C}_4$, $\text{C}_4\text{-C}_6$, $\text{C}_4\text{-C}_5$ и $\text{C}_5\text{-C}_6$ алкила.

Следующие термины предназначены для того, чтобы иметь значения, представленные ниже, и полезны для понимания описания и предполагаемого объема настоящего изобретения.

«Алкил» относится к радикалу неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной группы, которая имеет от 1 до 20 атомов углерода (« $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет от 1 до 12 атомов углерода (« $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет от 1 до 8 атомов углерода (« $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет от 1 до 6 атомов углерода (« $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет от 1 до 5 атомов углерода (« $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет от 1 до 4 атомов углерода (« $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет от 1 до 3 атомов углерода (« $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет от 1 до 2 атомов углерода (« $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет 1 атом углерода (« C_1 алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет от 2 до 6 атомов углерода (« $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкил»). Примеры $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкильных групп включают метил(C_1), этил (C_2), н-пропил (C_3),

изопропил (C₃), н-бутил (C₄), трет-бутил (C₄), втор-бутил (C₄), изо-бутил (C₄), н-пентил (C₅), 3-пентанил (C₅), амил (C₅), неопентил (C₅), 3-метил-2-бутанил (C₅), третичный амил (C₅) и н-гексил (C₆). Дополнительные примеры алкильных групп включают н-гептил (C₇), н-октил (C₈) и тому подобные. Каждый пример алкильной группы может быть независимо необязательно замещенным, то есть, незамещенным («незамещенный алкил») или замещенным («замещенный алкил») одним или более заместителями; например, от 1 до 5 заместителями, от 1 до 3 заместителей или 1 заместителем. В конкретном варианте осуществления изобретения алкильная группа является незамещенным C₁₋₁₀ алкилом (например, -CH₃). В конкретном варианте осуществления изобретения алкильная группа является незамещенным C₁₋₆ алкилом. Общие алкильные аббревиатуры включают Me (-CH₃), Et (-CH₂CH₃), iPr (-CH(CH₃)₂), nPr (-CH₂CH₂CH₃), n-Bu (-CH₂CH₂CH₂CH₃) или i-Bu (-CH₂CH(CH₃)₂).

Термин «алкилен» сам по себе или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, двухвалентный радикал, полученный из алкила, в качестве примера, но не ограничивается таким как -CH₂CH₂CH₂CH₂-. Как правило, алкильная (или алкенильная) группа будет иметь от 1 до 24 атомов углерода, причем те группы, которые имеют 10 или меньше атомов углерода, являются предпочтительными в настоящем изобретении. Термин «алкенилен» сам по себе или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, двухвалентный радикал, полученный из алкена. Алкиленовая группа может быть описана как, например C₁-C₆-членный алкилен, где термин «членный» относится к не-водородным атомам внутри фрагмента.

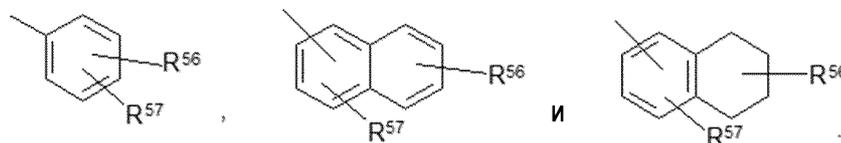
«Алкенил» относится к радикалу неразветвленной или разветвленной углеводородной группы, которая имеет от 2 до 20 атомов углерода, одну или более углерод-углеродных двойных связей и не имеет тройных связей («C₂-C₂₀ алкенил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкенильная группа имеет от 2 до 10 атомов углерода («C₂-C₁₀ алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкенильная группа имеет от 2 до 8 атомов углерода («C₂-C₈ алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкенильная группа имеет от 2 до 6 атомов углерода («C₂-C₆ алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкенильная группа имеет от 2 до 5 атомов углерода («C₂-C₅ алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкенильная группа имеет от 2 до 4 атомов углерода («C₂-C₄ алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкенильная группа имеет от 2 до 3 атомов углерода («C₂-C₃ алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкенильная группа имеет 2 атома углерода («C₂ алкенил»). Одна или более углерод-углеродных двойных связей могут быть внутренними (такими как в 2-бутенил) или внешними (такими как в 1-бутенил). Примеры C₂-C₄ алкенильных групп включают этенил (C₂), 1-пропенил (C₃), 2-пропенил (C₃), 1-бутенил (C₄), 2-бутенил (C₄), бутадиенил (C₄) и тому подобные. Примеры C₂-C₆ алкенильных групп включают вышеупомянутые C₂₋₄ алкенильные группы, а также пентенил (C₅), пентадиенил (C₅), гексенил (C₆) и тому подобные. Дополнительные примеры алкенилов включают гептенил (C₇), октенил (C₈),

октатриенил (C_8) и тому подобные. Каждый пример алкенильной группы может быть независимо необязательно замещенным, то есть незамещенным («незамещенный алкенил») или замещенным («замещенный алкенил») одним или более заместителями; например, от 1 до 5 заместителями, от 1 до 3 заместителей или 1 заместителем. В конкретных вариантах осуществления изобретения алкенильная группа является незамещенным C_{2-10} алкенилом. В конкретных вариантах осуществления изобретения алкенильная группа является незамещенным C_{2-6} алкенилом.

«Арил» относится к радикальной моноциклической или полициклической (например, бициклической или трициклической) $4n+2$ ароматической кольцевой системе (например, которая имеет 6, 10 или 14 π электронов разделенных в циклической системе) имеющей 6-14 кольцевых атомов углерода и ноль гетероатомов, входящих в ароматическую кольцевую систему (« C_6-C_{14} арил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения арильная группа имеет шесть кольцевых атомов углерода (« C_6 арил»; например, фенил). В некоторых вариантах осуществления изобретения арильная группа имеет десять кольцевых атомов углерода (« C_{10} арил»; например, нафтил, такой как 1-нафтил и 2-нафтил). В некоторых вариантах осуществления изобретения арильная группа имеет четырнадцать кольцевых атомов углерода (« C_{14} арил»; например, антрацил). Арильная группа может быть описана как, например, C_6-C_{10} -членный арил, где термин «членный» относится к не-водородным атомам кольца внутри фрагмента. Арильная группа включает, но не ограничивается ими, фенил, нафтил, инденил и тетрагидронафтил. Каждый пример арильной группы может быть независимо необязательно замещенным, то есть незамещенным («незамещенный алкенил») или замещенным («замещенный алкенил») одним или более заместителями. В конкретных вариантах осуществления изобретения арильная группа является незамещенным C_6-C_{14} арилом. В конкретных вариантах осуществления изобретения арильная группа является замещенным C_6-C_{14} арилом.

В конкретных вариантах осуществления изобретения арильная группа является замещенной одной или более группами, выбранными из галогена, C_1-C_8 алкила, гало- C_1-C_8 алкила, галогенокси- C_1-C_8 алкила, циано, гидроксид, алкокси C_1-C_8 алкила и амино.

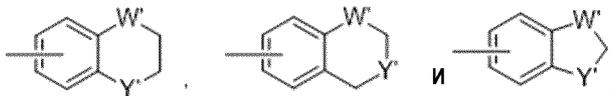
Примеры типичных замещенных арилов включают следующие



где R^{56} и R^{57} могут быть водородом и по меньшей мере один из R^{56} и R^{57} каждый независимо выбран из группы, включающей C_1-C_8 алкил, галоген- C_1-C_8 алкил, 4-10 членный гетероцикл, алканоил, алкокси- C_1-C_8 алкил, гетероарилокси, алкиламино, ариламино, гетероариламино, $NR^{58}COR^{59}$, $NR^{58}SOR^{59}$, $NR^{58}SO_2R^{59}$, $C(O)O$ алкил, $C(O)O$ арил, $CONR^{58}R^{59}$, $CONR^{58}OR^{59}$, $NR^{58}R^{59}$, $SO_2NR^{58}R^{59}$, S-алкил, S(O)-алкил, S(O)₂-алкил, S-арил, S(O)-арил, S(O)₂-арил; или R^{56} и R^{57} могут быть соединены с образованием циклического кольца (замещенного или незамещенного) с от 5 до 8 атомов, необязательно

содержащего один или больше гетероатомов, выбранных из группы N, O или S.

Другие представители арильных групп имеют конденсированную гетероциклическую группу, включая следующие:



где каждый W' выбран из $C(R^{66})_2$, NR^{66} , O и S; и каждый Y' выбран из карбонила, NR^{66} , O и S; и R^{66} представляют собой независимо водород, C_1 - C_8 алкил, C_3 - C_{10} циклоалкил, 4-10 членный гетероцикл, C_6 - C_{10} арил и 5-10 членный гетероцикл.

«Арилен» и «гетероарилен» один или как часть другого заместителя, означает двухвалентный радикал, полученный из арила и гетероарила, соответственно. Не ограничивающие примеры гетероарильных групп включают пиридинил, пиримидинил, тиофенил, тиенил, фуранил, индолил, бензоксадиазолил, бензодиоксолил, бензодиоксанил, тианафтанил, пирролопиридинил, индазолил, хинолинил, хиноксалинил, пиридопиразинил, хиназолинонил, бензоизоксазолил, имидазопиримидил, бензофуранил, бензотиенил, бензотиофенил, фенил, нафтил, бифенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, пиразинил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, фурилтиенил, пиридил, пиримидил, бензотипзолил, пуринил, бензимидазолил, изохинолинил, тиадiazолил, оксадиазолил, пирролил, диазолил, триазолил, тетразолил, бензотиадiazолил, изотиазолил, пиразолопиримидинил, пирролопиримидинил, бензотриазолил, бензоксазолил или хинолил. Приведенные выше примеры могут быть замещенными или незамещенными и двухвалентные радикалы каждого вышеописанного гетероарильного ряда являются неограничивающими примерами гетероарилена.

«Галогено» или «галоген», сами по себе или как часть другого заместителя, означают, если не указано иное, атомы фтора (F), хлора (Cl), брома (Br) или иода (I). Термин «галогенид» сам по себе или как часть другого заместителя, относится к атомам фтора, хлора, брома или иода. В конкретных вариантах осуществления изобретения галогеновая группа представляет собой либо фтор либо хлор.

Дополнительно, термины такие как «галогеноалкил» должны включать моногалогеноалкил и полигалогеноалкил. Например, термин «галоген- C_{1-6} алкил» включает, но не ограничивается такими, как трифторметил, дифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 4-хлорбутил, 3-бромпропил и т. п.

Термин «гетероалкил» сам по себе или в сочетании с другим термином означает, если не указано иное, нециклическую стабильную прямую или разветвленную цепь или их комбинации, включая по меньшей мере один атом углерода и по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, N, P, Si и S и где атомы азота и серы могут быть необязательно окислены, и гетероатом азота может быть необязательно кватернизирован. Гетероатом(ы) O, N, P, S и Si могут быть помещены в любое внутреннее положение гетероалкильной группы или в положение, при котором алкильная группа присоединена к остальной части молекулы. Примеры гетероалкильных групп включают, но

не ограничиваются этим: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2$, $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_3$ и $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$. До двух или трех атомов могут быть последовательными, такими как, например, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ и $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$. Когда «гетероалкил» изложен с последующим перечислением конкретных гетероалкильных групп, таких как $-\text{CH}_2\text{O}$, $-\text{NR}^{\text{BRC}}$, или тому подобные, должно быть понятно, что термины гетероалкил и $-\text{CH}_2\text{O}$ или $-\text{NR}^{\text{BRC}}$ не являются избыточными или взаимоисключающими. Скорее, конкретные гетероалкильные группы перечислены, чтобы добавить ясность. Таким образом, термин «гетероалкил» не следует интерпретировать здесь как исключение конкретных гетероалкильных групп, таких как $-\text{CH}_2\text{O}$, $-\text{NR}^{\text{BRC}}$ или тому подобное.

Аналогичным образом, термин «гетероалкилен» сам по себе или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, двухвалентный радикал, полученный из гетероалкила, в качестве примера, но не ограничивается таким как $-\text{CH}_2\text{O}-$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$. Гетероалкиленовая группа может быть описана как, например 2-7-членный гетероалкилен, где термин «членный» относится к не-водородным атомам внутри фрагмента. Для гетероалкиленовых групп гетероатомы могут также занимать один или оба из концов цепи (например, алкиленокси, алкилендиокси, алкиленамино, алкилендиамино и тому подобное). Кроме того, для алкиленовых и гетероалкиленовых связывающих групп ориентация связывающей группы не подразумевается направлением, в котором записана формула связывающей группы. Например, формула $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ - может означать оба $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ - и $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2-$.

«Гетероарил» относится к радикалу 5-10 членной моноциклической или бициклической $4n+2$ ароматической кольцевой системой (например, имеющей 6 или 10 π электронов разделенных в циклической системе) имеющей кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатома, представленные в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы («5-10 членный гетероарил»). В гетероарильной группе, которая содержит один или более атомов азота, точкой присоединения может быть атом углерода или азота, как позволяет валентность. Гетероарильные бициклические кольцевые системы могут включать один или более гетероатомов в одном или обоих кольцах. «Гетероарил» также включает кольцевые системы, где гетероарильное кольцо, как определено выше, является конденсированным с одной или более арильными группами, где точка присоединения находится либо на арильном, либо на гетероарильном кольце, и в таких случаях, количество членов кольца обозначает количество членов кольца в конденсированной (арильной/гетероарильной) кольцевой системе. Бициклические гетероарильные группы, в которых одно кольцо не содержит гетероатом (например, индолил, хинолинил, карбазолил и тому подобное), точка присоединения может быть на любом кольце, то есть, либо в кольце, несущем гетероатом (например, 2-индолил), либо в кольце, которое не содержит гетероатом (например, 5-индолил). Гетероарильная группа может быть описана как, например 6-10-членный

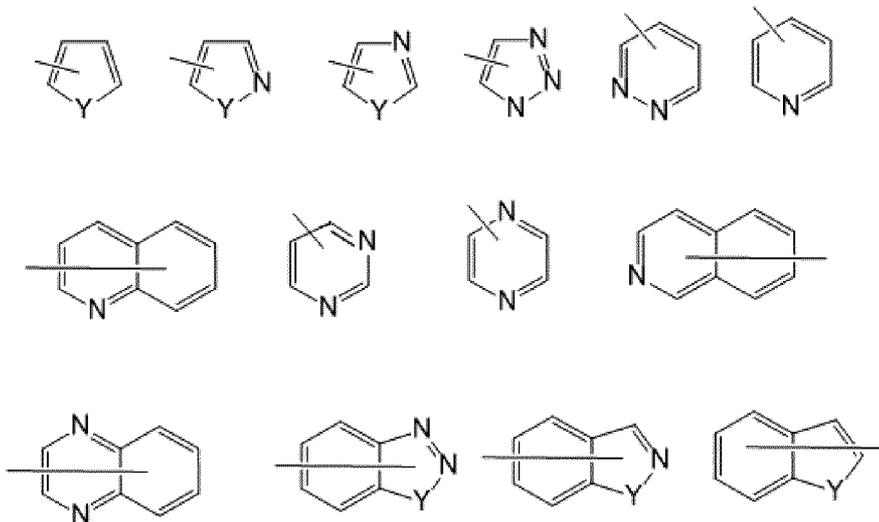
гетероарил, где термин «членный» относится к не-водородным атомам внутри фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарильная группа представляет собой 5-10 членную ароматическую кольцевую систему, которая имеет кольцевые атомы углерода и 1-4 гетероатома кольца, представленные в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы («5-10 членный гетероарил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарильная группа представляет собой 5-8 членную ароматическую кольцевую систему, которая имеет кольцевые атомы углерода и 1-4 гетероатома кольца, представленные в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы («5-8 членный гетероарил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарильная группа представляет собой 5-6 членную ароматическую кольцевую систему, которая имеет кольцевые атомы углерода и 1-4 гетероатома кольца, представленные в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы («5-6 членный гетероарил»). В конкретных вариантах осуществления изобретения, 5-6-членный гетероарил имеет 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления изобретения 5-6-членный гетероарил имеет 1-2 кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления изобретения 5-6-членный гетероарил имеет 1 кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы. Каждый пример гетероарильной группы может быть независимо необязательно замещенным, то есть незамещенным («незамещенный гетероарил») или замещенным («замещенный гетероарил») одним или более заместителями. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарильная группа является незамещенным 5-14 членным гетероарилом. В конкретных вариантах осуществления изобретения гетероарильная группа является замещенным 5-14 членным гетероарилом.

Типичные 5-членные гетероарильные группы, содержащие один гетероатом, включают, без ограничения, пирролил, фуранил и тиофенил. Типичные 5-членные гетероарильные группы содержащие два гетероатома, включают, без ограничения, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил и изотиазолил. Типичные 5-членные гетероарильные группы, содержащие три гетероатома, включают, без ограничения, триазолил, оксадиазолил и тиадиазолил. Типичные 5-членные гетероарильные группы, содержащие четыре гетероатома, включают, без ограничения, тетразолил. Типичные 6-членные гетероарильные группы, содержащие один гетероатом, включают, без ограничения, пиридилил. Типичные 6-членные гетероарильные группы, содержащие два гетероатома, включают, без ограничения, пиридазинил, пиримидинил и пиразинил. Типичные 6-членные гетероарильные группы, содержащие три или четыре гетероатома, включают, без ограничения, тиазинил и татразинил, соответственно. Типичные 7-членные гетероарильные группы, содержащие один гетероатом, включают, без ограничения, азепинил, оксепинил и тиепинил. Типичные 5,6-бициклические гетероарильные группы включают, без ограничения индолил, изоиндолил, индазолил,

бензотриазолил, бензотиофенил, изобензотиофенил, бензофуранил, бензоизофуранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензоксадиазолил, бензтиазолил, бензизотиазолил, бензтиадиазолил, индолизинил и пуринил. Типичные 6,6-бициклические гетероарильные группы включают, без ограничения, нафтиридинил, птеридинил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хиноксалинил, фталазинил и хиназолинил.

Примеры типичных гетероариллов включают следующие формулы:



где каждый Y' выбран из карбонила, N, NR⁶⁵, O и S; и R⁶⁵ независимо представляет собой водород, C₁-C₈ алкил, C₃-C₁₀ циклоалкил, 4-10 членный гетероцикл, C₆-C₁₀ арил и 5-10 членный гетероарил.

«Циклоалкил» относится к радикалу неароматической циклической углеводородной группы, содержащей от 3 до 10 кольцевых атомов углерода («C₃-C₁₀ циклоалкил») и ноль гетероатомов в не-ароматической кольцевой системе. В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкильная группа имеет от 3 до 8 атомов углерода («C₃-C₈ циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкильная группа имеет от 3 до 6 атомов углерода («C₃-C₆ циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкильная группа имеет от 3 до 6 атомов углерода («C₃-C₆ циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкильная группа имеет от 5 до 10 атомов углерода («C₅-C₁₀ циклоалкил»). Циклоалкильная группа может быть описана как, например C₄-C₇-членный арил, где термин «членный» относится к не-водородным атомам кольца внутри фрагмента. Типичные C₃-C₆ циклоалкильные группы включают, без ограничения, циклопропил (C₃), циклопропенил(C₃), циклобутил (C₄), циклобутенил (C₄), циклопентил(C₅), циклопентенил (C₅), циклогексил(C₆), циклогексенил (C₆), циклогексадиенил (C₆) и тому подобные. Типичные C₃-C₈ циклоалкильные группы включают, без ограничения, вышеупомянутые C₃-C₆ циклоалкильные группы, а также циклогептил (C₇), циклогептенил (C₇), циклошептадиенил (C₇), циклогептатриенил (C₇), циклооктил (C₈), циклооктенил (C₈), кубанил (C₈), бицикло[1.1.1]пентанил (C₅), бицикло[2.2.2]октанил (C₈), бицикло[2.1.1]гексанил (C₆), бицикло[3.1.1]гептанил (C₇) и тому подобное. Типичные C₃-C₁₀ циклоалкильные группы включают, без ограничения, вышеупомянутые C₃-C₈ циклоалкильные группы, а также

циклононил (C₉), циклононенил (C₉), циклодецил (C₁₀), циклодеценил (C₁₀), октагидро-1*H*-инденил (C₉), декагидронафталенил (C₁₀), спиро[4.5]деканил (C₁₀) и тому подобное. Как следует из вышеприведенных примеров, в конкретных вариантах осуществления изобретения, циклоалкильная группа представляет собой либо моноциклическую («моноциклический циклоалкил»), либо содержит конденсированную, соединенную мостиковой связью или спирокольцевую систему, такую как бициклическая система («бициклический циклоалкил») и может быть насыщенной или может быть частично ненасыщенной. «Циклоалкил» также включает кольцевые системы, где циклоалкильное кольцо, как определено выше, является конденсированным с одной или более арильными группами, где точка присоединения находится на циклоалкильном кольце, и в таких случаях, количество атомов углерода по-прежнему указывает количество атомов углерода в циклоалкильной кольцевой системе. Каждый пример циклоалкильной группы может быть независимо необязательно замещенным, то есть незамещенным («незамещенный гетероарил») или замещенным («замещенный гетероарил») одним или более заместителями. В конкретных вариантах осуществления изобретения циклоалкильная группа является незамещенным C₃-C₁₀ циклоалкилом. В конкретных вариантах осуществления изобретения циклоалкильная группа является замещенным C₃-C₁₀ циклоалкилом.

В некоторых вариантах осуществления изобретения «циклоалкил» является моноциклической, насыщенной циклоалкильной группой, имеющей от 3 до 10 атомов углерода в кольце («C₃-C₁₀ циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкильная группа имеет от 3 до 8 атомов углерода («C₃-C₈ циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкильная группа имеет от 3 до 6 атомов углерода («C₃-C₆ циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкильная группа имеет от 5 до 6 атомов углерода («C₅-C₆ циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкильная группа имеет от 5 до 10 атомов углерода («C₅-C₁₀ циклоалкил»). Примеры C₅-C₆ циклоалкильных групп включают циклопентил (C₅) и циклогексил (C₆). Примеры C₃-C₆ циклоалкильных групп включают вышеупомянутые C₅₋₆ циклоалкильные группы, а также циклопропил (C₃) и циклобутил (C₄). Примеры C₃-C₈ циклоалкильных групп включают вышеупомянутые C₃₋₆ циклоалкильные группы, а также циклогептил (C₇) и циклооктил (C₈). Если не указано иное, каждый пример циклоалкильной группы независимо является незамещенным («незамещенный циклоалкил») или замещенным («замещенный циклоалкил») с одним или несколькими заместителями. В конкретных вариантах осуществления изобретения циклоалкильная группа является незамещенным C₃-C₁₀ циклоалкилом. В конкретных вариантах осуществления изобретения циклоалкильная группа является замещенным C₃-C₁₀ циклоалкилом.

«Гетероциклил» или «гетероциклический» относится к радикалу 3-10-членной неароматической кольцевой системы, имеющей кольцевые атомы углерода и от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода,

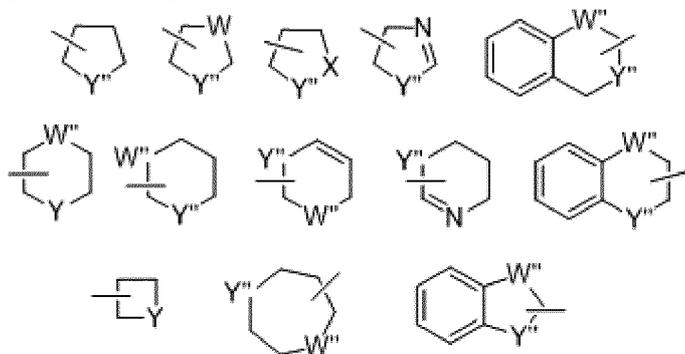
серы, бора, фосфора и кремния («3-10 членный гетероцикл»). В гетероарильных группах, которые содержат один или более атомов азота, точкой присоединения может быть атом углерода или азота, как позволяет валентность. Гетероциклическая группа может быть либо моноциклической («моноциклическая гетероциклическая»), либо конденсированной, соединенной мостиковой связью или спиро-кольцевой системой, такой как бициклическая система («бициклический гетероцикл») и может быть насыщенной или может быть частично ненасыщенной. Гетероциклические бициклические кольцевые системы могут включать один или более гетероатомов в одном или обоих кольцах. «Гетероцикл» также включает кольцевые системы, в которых гетероциклическое кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или несколькими циклоалкильными группами, где точка присоединения находится либо на циклоалкильном, либо на гетероциклическом кольце, или кольцевые системы, где гетероциклическое кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или несколькими арильными или гетероарильными группами, где точка присоединения находится на гетероциклическом кольце, и в таких случаях число членов кольца продолжает обозначать количество членов кольца в гетероциклической кольцевой системе. Гетероциклическая группа может быть описана как, например, 3-7-членный гетероцикл, где термин «членный» относится к не водородным кольцевым атомам, то есть к углероду, азоту, кислороду, сере, бору, фосфору и кремнию, внутри фрагмента. Каждый пример гетероциклической группы может быть независимо необязательно замещенным, то есть незамещенным («незамещенный гетероцикл») или замещенным («замещенный гетероцикл») одним или более заместителями. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклическая группа является незамещенным 3-10 членным гетероциклом. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклическая группа является замещенным 3-10 членным гетероциклом.

В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклическая группа представляет собой 5-10-членную не ароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатома, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода, серы, бора, фосфора и кремния («5-10 членный гетероцикл»). В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклическая группа представляет собой 5-8-членную не ароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатома, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода, серы, бора, фосфора и кремния («5-8 членный гетероцикл»). В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклическая группа представляет собой 5-6 членную не ароматическую кольцевую систему, которая имеет кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатома, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы («5-6 членный гетероарил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения 5-6-членный гетероцикл имеет 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления изобретения 5-6-членный гетероцикл имеет 1-2 кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления изобретения 5-6-членный

гетероциклил имеет один кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы.

Типичные 3-членные гетероциклические группы, содержащие один гетероатом, включают, без ограничения, азирдинил, оксиранил, тиоренил. Типичные 4-членные гетероциклические группы, содержащие один гетероатом, включают, без ограничения, азетидинил, оксетанил и тиетанил. Типичные 5-членные гетероциклические группы, содержащие один гетероатом, включают, без ограничения, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиофенил, дигидротиофенил, пирролидинил, дигидропирролил и пирролил-2,5-дион. Типичные 5-членные гетероциклические группы, содержащие два гетероатома, включают, без ограничения, диоксоланил, оксасульфуранил, дисульфуранил и оксазолидин-2-он. Типичные 5-членные гетероарильные группы, содержащие три гетероатома, включают, без ограничения, триазолинил, оксадиазолинил и тиадиазолинил. Типичные 6-членные гетероциклические группы, содержащие один гетероатом, включают, без ограничения, пиперидинил, тетрагидропиранил, дигидропиперидинил и тианил. Типичные 6-членные гетероциклические группы, содержащие два гетероатома, включают, без ограничения, пиперазинил, морфолинил, дитианил, диоксанил. Типичные 6-членные гетероциклические группы, содержащие два гетероатома, включают, без ограничения, триазинанил. Типичные 7-членные гетероциклические группы, содержащие один гетероатом, включают, без ограничения, азепанил, оксепанил и тиепанил. Типичные 8-членные гетероциклические группы, содержащие один гетероатом, включают, без ограничения, азоканил, оксеканил и тиоканил. Типичные 5-членные гетероциклильные группы, конденсированные с C_6 арильным кольцом (также называемым здесь 5,6-бициклическое гетероциклическое кольцо), включает, без ограничения, индолинил, изоиндолинил, дигидробензофуранил, дигидробензотиенил, бензоксазолинонил и тому подобное. Типичные 6-членные гетероциклильные группы, конденсированные с арильным кольцом (также называемым здесь 6,6-бициклическое гетероциклическое кольцо), включает, без ограничения, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и тому подобное.

Конкретные примеры гетероциклильных групп показаны в следующих иллюстративных примерах:



где каждый W выбран из CR^{67} , $C(R^{67})_2$, NR^{67} , O и S; и каждый Y выбран из карбонила, NR^{67} , O и S; и R^{67} представляют собой независимо водород, C_1 - C_8 алкил, C_3 - C_{10} циклоалкил, 4-10 членный гетероциклил, C_6 - C_{10} арил и 5-10 членный гетероарил. Эти

гетероциклические кольца могут быть необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из ацила, ациламино, ацилокси, алкокси, алкоксикарбонила, алкоксикарбониламино, амино, замещенного амина, аминокарбонила (например, амидо), аминокарбониламина, аминосульфонил, сульфонил, арила, арилокси, азидо, карбоксила, циано, циклоалкила, галогена, гидроксид, кето, нитро, тиола, -S-алкила, -S-арила, -S(O)-алкила, -S(O)-арила, -S(O)₂-алкила и -S(O)₂-арила. Замещающие группы включают карбонил или тиокарбонил, которые обеспечивают, например, производные лактама и мочевины.

«Азотсодержащая гетероциклическая» группа означает 4-7-членную неароматическую циклическую группу, содержащую, по меньшей мере один атом азота, например, но без ограничения, морфолин, пиперидин (например, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил и 4-пиперидинил), пирролидин (например, 2-пирролидинил и 3-пирролидинил), азетидин, пирролидон, имидазолин, имидазолидин, 2-пиразолин, пиразолидин, пиперазин и N-алкилпиперазины, такие как N-метилпиперазин. Конкретные примеры включают азетидин, пиперидон и пиперазон.

«амино» относится к радикалам -NR⁷⁰R⁷¹, где R⁷⁰ и R⁷¹ каждый независимо представляет собой независимо водород, C₁-C₈ алкил, C₃-C₁₀ циклоалкил, 4-10 членный гетероцикл, C₆-C₁₀ арил, и 5-10-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления изобретения амино относится к NH₂.

«Циано» относится к радикалу -CN.

«Гидроксид» относится к радикалу -OH.

Алкильная, алкенильная, алкинильная, циклоалкильная, гетероциклическая, арильная и гетероарильная группы, как определено здесь, необязательно замещены (например, «замещенный» или «незамещенный» алкил, «замещенный» или «незамещенный» алкенил, «замещенный» или «незамещенный» алкинил, «замещенный» или «незамещенный» циклоалкил, «замещенный» или «незамещенный» гетероцикл, «замещенный» или «незамещенный» арил или «замещенная» или «незамещенная» гетероарильная группа). В общем, термин «замещенный», предшествующий термину «необязательно» или нет, означает, что по меньшей мере один водород, присутствующий в группе (например, атом углерода или азота), заменен допустимым заместителем, например заместителем, который при замещении приводит к стабильному соединению, например, к соединению, которое самопроизвольно не подвергается трансформации, такой как перегруппировка, циклизация, элиминирование или другая реакция. Если не указано иное, «замещенная» группа имеет заместитель в одном или нескольких замещаемых положениях группы и когда замещено более одного положения в любой данной структуре, заместитель является либо одинаковым, либо различным в каждой позиции. Предполагается, что термин «замещенный» включает замещение всеми допустимыми заместителями органических соединений, такими как любой из заместителей, описанных здесь, что приводит к образованию стабильного соединения. В настоящем изобретении рассматриваются любые и все такие комбинации, чтобы получить стабильное соединение. Для целей настоящего

изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любой подходящий заместитель, как описано здесь, которые удовлетворяют валентности гетероатомов и приводят к образованию стабильного фрагмента.

Два или более заместителей необязательно могут быть присоединены с образованием арильных, гетероарильных, циклоалкильных или гетероциклоалкильных групп. Такие так называемые кольцообразующие заместители обычно, хотя и не обязательно, обнаруживаются в циклической базовой структуре. В одном варианте осуществления изобретения, кольцообразующие заместители присоединены к смежным элементам базовой структуры. Например, два кольцообразующих заместителя, присоединенные к смежным элементам циклической базовой структуры, создают конденсированную кольцевую структуру. В другом варианте осуществления изобретения, кольцообразующие заместители присоединены к одному члену базовой структуры. Например, два кольцообразующих заместителя, присоединенные к одному члену базовой структуры, создают конденсированную кольцевую структуру. В еще одном варианте осуществления изобретения, кольцообразующие заместители присоединены к одному члену базовой структуры.

«Противоион» или «анионный противоион» представляет собой отрицательно заряженную группу, связанную с катионной четвертичной аминогруппой для поддержания электронной нейтральности. Иллюстративные противоионы включают ионы галогенидов (например, F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻), NO₃⁻, ClO₄⁻, OH⁻, H₂PO₄⁻, HSO₄⁻, сульфонатные ионы (например, метансульфонат, трифторметансульфонат, п-толуолсульфонат, бензолсульфонат, 10-камфорсульфонат, нафталин-2-сульфонат, нафталин-1-сульфоновая кислота-5-сульфонат, этан-1-сульфоновая кислота-2-сульфонат и тому подобное) и ионы карбоксилата (например, ацетат, этаноат, пропаноат, бензоат, глицерат, лактат, тартрат, гликолят и тому подобное).

Под термином «фармацевтически приемлемые соли» подразумеваются соли активных соединений, которые получают с относительно нетоксичными кислотами или основаниями, в зависимости от конкретных заместителей, обнаруженных в описанных здесь соединениях. Когда соединения настоящего изобретения содержат относительно кислотные функциональные группы, соли присоединения оснований могут быть получены путем контактирования нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемого основания, либо чистым, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения оснований включают натрий, калий, кальций, аммоний, органическую аминогруппу или магниевую соль или аналогичную соль. Когда соединения настоящего изобретения содержат относительно основные функциональные группы, соли присоединения кислот могут быть получены путем контактирования нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемой кислоты, либо чистым, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, азотная, карбоновая,

моногидрогенкарбоновая, фосфорная, моногидрогенфосфорная, дигидрофосфорная, серная, моногидрогенсульфурная, иодистоводородная или фосфористая кислоты и тому подобное, а также соли, полученные из относительно нетоксичных органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, изомаляновая, малеиновая, малоновая, бензойная, янтарная, субериновая, фумаровая, молочная, миндальная, фталевая, бензолсульфоная, п-толилсульфоная, лимонная, винная, метансульфоная и тому подобное. Также включены соли аминокислот, таких как аргинат и тому подобное, и соли органических кислот, таких как глюкуроновая или галактуриновая кислоты и тому подобное (смотри, например, Verge et al, *Journal of Pharmaceutical Science* 66: 1-19 (1977)). Некоторые конкретные соединения настоящего изобретения содержат как основные, так и кислотные функциональные группы, которые позволяют превращать соединения в соли основания или кислоты. Другие фармацевтически приемлемые носители, известные специалистам в данной области, пригодны для настоящего изобретения. Соли, как правило, более растворимы в водных или других протонных растворителях, которые являются соответствующими основными формами. В других случаях препарат может представлять собой лиофилизированный порошок в первом буфере, например, в 1 ммоль-50 ммоль гистидина, 0,1% -2% сахарозы, 2-7% маннита при pH от 4,5 до 5,5, который комбинируется со вторым буфером перед использованием.

Таким образом, соединения настоящего изобретения могут существовать в виде солей, таких как фармацевтически приемлемые кислоты Настоящее изобретение включает такие соли. Примеры таких солей включают гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, метансульфонаты, нитраты, малеаты, ацетаты, цитраты, fumarаты, тартраты (например, (+)-тартраты, (-)-тартраты или их смеси, включая рацемические смеси), сукцинаты, бензоаты и соли с аминокислотами, такими как глутаминовая кислота. Эти соли могут быть получены способами, известными специалистам в данной области.

Нейтральные формы соединений предпочтительно восстанавливаются путем контактирования соли с основанием или кислотой и выделения исходного соединения обычным способом. Исходная форма соединения отличается от различных солевых форм некоторыми физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях.

В дополнение к солевым формам настоящее изобретение относится к соединениям, которые находятся в форме пролекарства. Пролекарства соединений, описанных здесь, представляют собой те соединения, которые легко подвергаются химическим изменениям в физиологических условиях для получения соединений настоящего изобретения. Кроме того, пролекарства могут быть превращены в соединения настоящего изобретения химическими или биохимическими методами в среде *ex vivo*. Например, пролекарства можно медленно превращать в соединения настоящего изобретения, если их помещают в трансдермальный пластырь с подходящим ферментом или химическим реагентом.

Некоторые соединения настоящего изобретения могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, включая

гидратированные формы. В общем, сольватированные формы эквивалентны несольватированным формам и охватываются в объеме настоящего изобретения. Некоторые соединения настоящего изобретения могут существовать в нескольких кристаллических или аморфных формах. В общем, все физические формы эквивалентны для применений, предусмотренных настоящим изобретением, и предназначены для охвата настоящего изобретения.

Используемый здесь термин «соль» относится к кислотным или основным солям соединений, используемых в способах настоящего изобретения. Иллюстративными примерами приемлемых солей являются соли минеральной кислоты (соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота и т. п.), соли органических кислот (уксусная кислота, пропионовая кислота, глутаминовая кислота, лимонная кислота и тому подобное), четвертичный аммоний (метилюидид, этилюидид и тому подобное).

Некоторые соединения настоящего изобретения, обладающие асимметричными атомами углерода (оптическими или хиральными центрами) или двойными связями; энантиомеры, рацематы, диастереомеры, таутомеры, геометрические изомеры, стереоизометрические формы, которые могут быть определены в терминах абсолютной стереохимии как (R)- или (S)- или, как (D)- или (L)- для аминокислот и индивидуальные изомеры, охватывают объем настоящего изобретения. Соединения настоящего изобретения не включают те, которые известны в уровне техники, как слишком неустойчивые для синтеза и/или выделения. Настоящее изобретение относится к соединениям в рацемических и оптически чистых формах. Оптически активные (R)- и (S)-, или (D)- и (L)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с использованием обычных методов. Когда описанные здесь соединения содержат олефиновые связи или другие центры геометрической асимметрии, и, если не указано иное, предполагается, что соединения включают как геометрические изомеры E, так и Z.

Используемый здесь термин «изомеры» относится к соединениям с одинаковым числом и видом атомов и, следовательно, к одной и той же молекулярной массе, но отличается структурным расположением или конфигурацией атомов.

Используемый здесь термин «таутомер» относится к одному из двух или более структурных изомеров, которые существуют в равновесии и которые легко превращаются из одной изомерной формы в другую.

Специалистам должно быть ясно, что определенные соединения согласно этому изобретению могут существовать в таутомерных формах и все такие таутомерные формы соединений являются частью изобретения.

Термины «врачевание» или «лечение» относятся к любому признаку успеха при лечении или ослаблении повреждения, заболевания, патологии или состояния, включая любой объективный или субъективный параметр, такой как ослабление боли или выраженности симптома; ремиссия; уменьшение симптомов или причинения повреждений, патология или состояние, менее толерантные к пациенту; замедление скорости дегенерации

или ухудшения; достижение финальной точки дегенерации, менее подтачивающей здоровье; улучшение физического или душевного состояния пациента. Лечение или ослабление симптомов может базироваться на объективных или субъективных параметрах, включая результаты врачебного осмотра, психоневрологического осмотра и/или психиатрической оценки. Например, определенные методы согласно данному документу лечат рак (например, рак поджелудочной железы, рак головного мозга, множественную миелому, рак секреторных клеток), нейродегенеративные заболевания (например, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, лобно-височную деменцию), лейкодистрофию (например, болезнь исчезающего белого вещества головного мозга, детскую атаксию с гипомиелинизацией ЦНС), постоперационную когнитивную дисфункцию, травматическое повреждение головного мозга, инсульт, повреждение спинного мозга, синдромы умственной отсталости, воспалительные заболевания, заболевания опорно-двигательного аппарата, метаболическое заболевание или заболевания или расстройства, связанные с нарушенной функцией eIF2B или компонентов в передаче сигнала или в сигнальном пути, включая ISR и сниженную активность пути eIF2). Например, определенные методы согласно данному документу лечат рак путем уменьшения или снижения или предотвращения возникновения, роста, метастазирования или прогрессирования рака или уменьшения симптома рака; лечат нейродегенеративное заболевание путем улучшения ментального благополучия, повышения умственного функционирования, замедления снижения умственной функции, уменьшения деменции, замедления наступления деменции, улучшения когнитивных навыков, уменьшения потери когнитивных навыков, улучшения памяти, уменьшения деградации памяти, уменьшения симптомов нейродегенерации или увеличения продолжительности жизни; лечат болезнь исчезающего белого вещества головного мозга путем снижения симптомов болезни исчезающего белого вещества головного мозга или снижения потери белого вещества или снижения потери миелина или повышения количества миелина или повышения количества белого вещества; лечат детскую атаксию с гипомиелинизацией ЦНС путем уменьшения симптомов детской атаксии с гипомиелинизацией ЦНС или повышения уровня миелина или снижения исчезновения миелина; лечат синдром умственной отсталости путем уменьшения симптомов синдрома умственной отсталости, лечат воспалительное заболевание путем лечения симптомов воспалительного заболевания; лечат заболевания опорно-двигательного аппарата путем лечения симптомов заболевания опорно-двигательного аппарата; или лечат метаболическое заболевание путем лечения симптомов метаболического заболевания. Симптомы заболевания, расстройства или состояния, описанные в данном документе (например, рака, нейродегенеративного заболевания, лейкодистрофии, воспалительного заболевания, заболевания опорно-двигательного аппарата, метаболического заболевания или состояния или заболевания, связанного с нарушенной функцией eIF2B или компонентов в пути передачи сигнала, включая фосфорилирование пути eIF2, eIF2 α или пути ISR), хорошо известны или легко определяются специалистами в данной области техники. Термин «лечение» и связанные с

ним термины включают предотвращение повреждения, патологии, состояния или заболевания (например, предотвращение развития одного или более симптомов заболевания, расстройства или состояния, описанных в данном документе).

«Эффективное количество» представляет собой количество, достаточное для достижения поставленной цели (например, достижение эффекта, для которого оно вводится, лечит болезнь, снижает ферментативную активность, повышает ферментативную активность или снижает один или более симптомов заболевания или состояния). Примером «эффективного количества» является количество, достаточное для обеспечения лечения, предотвращения или снижения симптома или симптомов заболевания, которое также может называться как «терапевтически эффективным количеством». «Профилактически эффективное количество» лекарства представляет собой количество лекарства, которое, когда его вводят субъекту, предполагает профилактическое действие, например, предотвращение или задержку возникновения (повторного возникновения) повреждения, заболевания, патологии или состояния или снижение вероятности возникновения (повторного возникновения) повреждения, заболевания, патологии или состояния или их симптомов. Полный профилактический эффект не обязательно наступает благодаря введению одной дозы и может наступить только после введения серии доз. Таким образом, профилактически эффективное количество может вводиться путем одного или более введений. Точное количество будет зависеть от цели лечения и устанавливаться специалистом с использованием известных методик (см., например, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); и Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

«Снижение» симптома или симптомов (и грамматические эквиваленты этого выражения) означает уменьшение тяжести или частоты симптома(ов) или устранение симптома(ов).

Термин «ассоциированный» или «связанный» в контексте вещества или активности или функции вещества, связанной с заболеванием (например, заболеванием или расстройством, описанными в данном документе, например, раком, нейродегенеративным заболеванием, лейкодистрофией, воспалительным заболеванием, заболеванием опорно-двигательного аппарата, метаболическим заболеванием или заболеванием или расстройством, связанным с нарушенной функцией eIF2B или компонентов в пути передачи сигнала, включая фосфорилирование пути eIF2 α , eIF2 α или пути ISR) означает, что заболевание вызвано (полностью или частично) или симптом заболевания вызван (полностью или частично) веществом или активностью или функцией вещества. Например, симптом заболевания или состояния, связанного с нарушенной функцией eIF2B, может быть симптомом, который (полностью или частично) является результатом снижения активности eIF2B (например, снижения активности или уровня eIF2B, повышения фосфорилирования или уровня фосфорилирования eIF2 α или сниженной активности eIF2

или повышения активности фосфорилированной передачи сигнала eIF2 α или сигнального пути ISR). В контексте данного документа возбудитель болезни, что рассматривается как связанный с заболеванием, является мишенью для лечения заболевания. Например, заболевание, связанное со сниженной активностью eIF2 или активностью пути eIF2, может лечиться агентом (например, соединением, как описано в данном документе), эффективным для повышения уровня или активности eIF2 или пути eIF2 или снижения активности фосфорилированного eIF2 α или пути ISR. Например, заболевание, связанное с фосфорилированным eIF2 α , может лечиться агентом (например, соединением, как описано в данном документе), эффективным для уменьшения уровня или активности фосфорилированного eIF2 α или регулирования на снижение компонента или эффектора фосфорилированного eIF2 α . Например, заболевание, связанное с eIF2 α , может лечиться агентом (например, соединением, как описано в данном документе), эффективным для повышения уровня или активности eIF2 или регулирования на снижение компонента или эффектора eIF2.

«Контроль» или «контрольный эксперимент» используется в соответствии со своим обычным значением и относится к эксперименту, при котором на субъекты или реагенты эксперимента воздействуют таким же образом как и в параллельном эксперименте, за исключением пропуска процедуры, реагента или изменения эксперимента. В некоторых случаях контроль используют в качестве стандарта для сравнения при оценивании экспериментальных эффектов.

«Контактирование» используется в соответствии со своим обычным значением и относится к процессу, позволяющему, по меньшей мере, двум разным видам (например, химическим соединениям, включая биомолекулы или клетки) становиться достаточно близкими для реагирования, взаимодействия или физического контакта. Между тем, следует понимать, что продукт реакции может быть получен непосредственно из реакции между добавленными реагентами или из промежуточного продукта от одного или более добавленных реагентов, который может быть получен в реакционной смеси. Термин «контактирование» может включать позволение двум видам реагировать, взаимодействовать или физически контактировать, при которых два вида могут представлять собой соединение, как описано в данном документе, или белок или фермент (например, eIF2B, eIF2 α или компонент пути eIF2 или пути ISR). В некоторых вариантах осуществления изобретения контактирование включает позволение соединению, описанному в данном документе, взаимодействовать с белком или ферментом, которые вовлечены в сигнальный путь (например, eIF2B, eIF2 α или компонент пути eIF2 или пути ISR).

Как определено в данном документе, термин «ингибирование», «ингибировать», «угнетение» и тому подобное относительно взаимодействия белка-ингибитора (например, антагониста) означает негативное воздействие (например, уменьшение) активности или функции белка по сравнению с активностью или функцией белка в отсутствие ингибитора. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибирование относится к снижению

болезни или симптомов болезни. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибирование относится к снижению активности пути передачи сигнала или сигнального пути. Таким образом, ингибирование включает, по меньшей мере отчасти, частичное или полное блокирование стимуляции, уменьшения, предотвращения или устранения активации или инактивации, десенсibilизации или подавления передачи сигнала или ферментативной активности или количества белка. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибирование относится к снижению активности пути передачи сигнала или сигнального пути (например, eIF2B, eIF2 α или компонента пути eIF2, пути, активированного с помощью фосфорилирования eIF2 α или пути ISR). Таким образом, ингибирование включает, по меньшей мере отчасти, частичное или полное уменьшение стимуляции, уменьшение или снижение активации или инактивации, десенсibilизации или подавления передачи сигнала или ферментативной активности или количества белка, повышенного при болезни (например, eIF2B, eIF2 α или компонент пути eIF2 или пути ISR, когда каждый связан с раком, нейродегенеративным заболеванием, лейкодистрофией, воспалительным заболеванием, заболеванием опорно-двигательного аппарата или метаболическим заболеванием). Ингибирование включает, по меньшей мере отчасти, частичное или полное уменьшение стимуляции, уменьшение или снижение активации или инактивации, десенсibilизации или подавления передачи сигнала или ферментативной активности или количества белка (например, eIF2B, eIF2 α или компонент пути eIF2 или пути ISR), которые могут модулировать уровень другого белка или повышать клеточное выживание (например, снижение активности в фосфорилированном пути eIF2 α может повышать клеточную выживаемость в клетках, у которых может быть или не быть повышение активности в фосфорилированном пути eIF2 α по сравнению со здоровым контролем, или снижение активности в пути eIF2 α может повышать клеточную выживаемость в клетках, у которых может быть или не быть повышения активности в пути eIF2 α по сравнению со здоровым контролем).

Как определено в данном документе, термин «активация», «активирует», «активирование» и тому подобное относительно взаимодействия белка-активатора (например, агониста) означает позитивное влияние (например, повышение) на активность или функцию белка (например, eIF2B, eIF2 α или компонента пути eIF2 или пути ISR) в сравнении с активностью или функцией белка в отсутствие активатора (например, соединения, описанного в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения активация относится к повышению активности пути передачи сигнала или сигнального пути (например, eIF2B, eIF2 α или компонента пути eIF2 или пути ISR). Таким образом, активация может включать, по меньшей мере отчасти, частичное или полное повышение стимулирования, повышение или способствование активации или активированию, повышение чувствительности или повышающее регулирование передачи сигнала или ферментативной активности или количества белка, сниженного при заболевании (например, уровня eIF2B, eIF2 α или компонента пути eIF2 или пути ISR, связанного с раком, нейродегенеративным заболеванием, лейкодистрофией,

воспалительным заболеванием, заболеванием опорно-двигательного аппарата или метаболическим заболеванием). Активация может включать, по меньшей мере отчасти, частичное или полное повышение стимулирования, повышение или содействие активации или активированию, повышение чувствительности или повышающее регулирование передачи сигнала или ферментативной активности или количества белка (например, eIF2B, eIF2 α или компонента пути eIF2 или пути ISR), который может модулировать уровень другого белка или повышать выживание клеток (например, повышение активности eIF2 α может повышать клеточную выживаемость клеток, у которых имеется или отсутствует снижение активности eIF2 α безотносительно контроля заболевания).

Термин «модулирование» относится к повышению или снижению уровня молекулярной мишени или функции молекулярной мишени. В некоторых вариантах осуществления изобретения модулирование eIF2B, eIF2 α или компонента пути eIF2 или пути ISR может приводить к снижению тяжести одного или более симптомов заболевания, связанного с eIF2B, eIF2 α или компонентом пути eIF2 или пути ISR (например, рака, нейродегенеративного заболевания, лейкодистрофии, воспалительного заболевания, заболевания опорно-двигательного аппарата или метаболического заболевания) или заболевания, которое не вызывается eIF2B, eIF2 α или компонентом пути eIF2 или пути ISR, но при котором модулирование eIF2B, eIF2 α или компонента пути eIF2 или пути ISR может быть полезным (например, снижение уровня или уровня активности eIF2B, eIF2 α или компонента пути eIF2).

Термин «модулятор» в контексте данного документа относится к модулированию (например, повышению или снижению) уровня молекулярной мишени или функции молекулярной мишени. В вариантах осуществления изобретения модулятор eIF2B, eIF2 α или компонент пути eIF2 или ISR является противораковым агентом. В вариантах осуществления изобретения модулятор eIF2B, eIF2 α или компонент пути eIF2 или ISR является нейропротекторным агентом. В вариантах осуществления изобретения модулятор eIF2B, eIF2 α или компонент пути eIF2 или ISR является агентом, повышающим память. В вариантах осуществления изобретения модулятор eIF2B, eIF2 α или компонент пути eIF2 или ISR является агентом, повышающим память (например, агентом, повышающим долговременную память). В вариантах осуществления изобретения модулятор eIF2B, eIF2 α или компонент пути eIF2 или ISR является противовоспалительным агентом. В некоторых вариантах осуществления изобретения модулятор eIF2B, eIF2 α или компонент пути eIF2 или ISR является обезболивающим агентом.

«Пациент» или «субъект, нуждающийся в этом» относится к живому организму, страдающему от или предрасположенному к заболеванию или состоянию, которые могут лечиться путем введения соединения или фармацевтической композиции, как предусмотрено в данном документе. Неограничивающие примеры включают людей, других млекопитающих, крупный рогатый скот, крыс, мышей, собак, обезьян, коз, овец, коров, оленей и других немлекопитающих животных. В некоторых вариантах осуществления

изобретения пациентом является человек. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациентом является домашнее животное. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациентом является собака. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациентом является попугай. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациентом является сельскохозяйственное животное. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациентом является млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациентом является кошка. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациентом является лошадь. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациентом является крупный рогатый скот. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациентом является собака. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациентом является представитель кошачьих. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациентом является примат. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациентом является обезьяна. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациентом является мышь. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациентом является экспериментальное животное. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациентом является крыса. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациентом является хомяк. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациентом является подопытное животное. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациентом является новорожденное животное. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациентом является новорожденный человек. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациентом является новорожденное млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациентом является пожилое животное. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациентом является пожилой человек. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациентом является пожилое млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациентом является гериатрический пациент.

«Заболевание», «расстройство» или «состояние» относится к общему состоянию или состоянию здоровья пациента или субъекта, которых можно лечить соединением, фармацевтической композицией или способом, приводимым в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения и способы, описанные в данном документе, включают снижение или устранение одного или более симптомов заболевания, расстройства или состояния, например, с помощью введения соединения Формулы (I) или Формулы (II), или его фармацевтически приемлемой соли.

Термин «сигнальный путь» в контексте данного документа относится к серии взаимодействий между клеточными или необязательно внеклеточными компонентами (например белками, нуклеиновыми кислотами, небольшими молекулами, ионами, липидами), которые передают изменение из одного компонента к одному или более других компонентов, которые, в свою очередь, могут передавать изменение к дополнительным компонентам, которые необязательно распространяются на компоненты других сигнальных путей.

«Фармацевтически приемлемый наполнитель» и «фармацевтически приемлемый носитель» относится к веществу, которое содействует введению активного агента субъекту и адсорбции активного агента субъектом и может быть включено в композиции согласно настоящему изобретению, не вызывая значительного побочного токсического действия на пациента. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых наполнителей включают воду, NaCl, физиологический раствор, лактат Рингера, сахарозу, глюкозу, связующее, филлеры, разрыхлители, смазочные вещества, покрытия, подсластители, вкусоароматические добавки, солевые растворы (такие как раствор Рингера), спирты, масла, желатины, углеводы, такие как лактоза, амилоза или крахмал, эфиры жирных кислот, гидроксиметилцеллюлоза, поливинилпирролидин и красители и тому подобное. Такие препараты могут быть стерильными и, в случае необходимости, смешиваться со вспомогательными агентами, такими как смазочные вещества, консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, соли для воздействия на осмотическое давление, буфера, красящие и/или ароматизирующие вещества и подобные, которые без вреда реагируют с соединениями согласно изобретению. Специалист в данной области техники в состоянии идентифицировать другие фармацевтические наполнители, полезные для настоящего изобретения.

Термин «препарат» предназначен для включения лекарственной формы активного соединения с инкапсулирующим материалом в качестве носителя, обеспечивающего капсулу, в которой активный компонент при наличии других носителей или без них, оказывается окруженным носителем, который, вследствие чего, оказывается в сочетании с ним. Подобным образом включены саше и пастилки для рассасывания. Таблетки, порошки, капсулы, пилюли, саше и пастилки для рассасывания могут быть использованы в качестве твердых дозированных форм, пригодных для перорального введения.

В контексте данного документа, термин «введение» означает пероральное введение, введение в качестве суппозитория, местный контакт, внутривенное, парентеральное, внутрибрюшинное, внутримышечное, внутриочаговое, внутриоболочечное, внутричерепное, интраназальное или подкожное введение или имплантацию медленно высвобождающего устройства, например, миниосмотического насоса, субъекту. Введение осуществляется многими путями, включая парентеральный или чрезслизистый (например, буккальный, сублингвальный, небный, десневой, носовой, вагинальный, ректальный или трансдермальный). Парентеральное введение включает, например, внутривенное, внутримышечное, внутриартериальное, внутрикожное, подкожное, внутрибрюшинное, интравентрикулярное и внутричерепное. Другие пути доставки включают использование липосомных препаратов, внутривенной инфузии, трансдермальных пластырей и т. п., но не ограничиваются ими. С помощью «совместного введения» предполагается, что композицию, описанную в данном документе, вводят в одно и то же время, непосредственно перед или непосредственно после введения одного или более дополнительных терапий (например, противоракового агента, химиотерапевтического агента или агента для лечения нейродегенеративного заболевания). Соединение согласно изобретению можно вводить

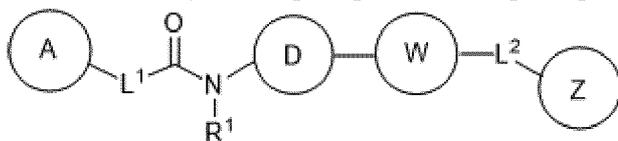
само по себе или путем комбинированного введения пациенту. Предполагается, что комбинированное введение включает одновременное или последовательное введение соединения индивидуально или в комбинации (более одного соединения или агента). Также, если желательно, препараты могут комбинироваться с другими активными веществами (например, для снижения метаболической деградации).

Термин «eIF2B» в контексте данного документа относится к гетеропентамерному эукариотическому фактору инициации трансляции 2B. eIF2B состоит из пяти субъединиц: eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4 и eIF2B5. eIF2B1 относится к белку, связанному с геном Entrez gene 1967, OMIM 606686, Uniprot Q14232, и/или RefSeq (белок) NP_001405. eIF2B2 относится к белку, связанному с геном Entrez gene 8892, OMIM 606454, Uniprot P49770, и/или RefSeq (белок) NP_055054. eIF2B3 относится к белку, связанному с геном Entrez gene 8891, OMIM 606273, Uniprot Q9NR50, и/или RefSeq (белок) NP_065098. eIF2B4 относится к белку, связанному с геном Entrez gene 8890, OMIM 606687, Uniprot Q9UI10, и/или RefSeq (белок) NP_751945. eIF2B5 относится к белку, связанному с геном Entrez gene 8893, OMIM 603945, Uniprot Q13144, и/или RefSeq (белок) NP_003898.

Термины «eIF2альфа», «eIF2a» или «eIF2α» являются взаимозаменяемыми и относятся к белку «субъединицы eIF2S1 эукариотического фактора инициации трансляции 2 альфа». В вариантах осуществления изобретения «eIF2альфа», «eIF2a» или «eIF2α» относится к белку человека. В термины «eIF2альфа», «eIF2a» или «eIF2α» включены белок дикого типа и мутантные формы. В вариантах осуществления изобретения «eIF2альфа», «eIF2a» или «eIF2α» относятся к белку, связанному с Entrez Gene 1965, OMIM 603907, UniProt P05198 и/или RefSeq (белок) NP_004085. В вариантах осуществления изобретения упомянутые выше идентификационные номера относятся к белку и связанным нуклеиновым кислотам, известным на дату подачи этой заявки.

Соединения

В данном документе раскрыто, для примера, соединение формулы (I):



Формула (I)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид или стереоизомер, где:

D представляет собой мостиковый бициклический циклоалкил, мостиковый бициклический гетероциклил, кубанил, циклогексил, циклобутил или тетрагидропиранил, где каждый мостиковый бициклический циклоалкил, мостиковый бициклический гетероциклил, кубанил, циклогексил, циклобутил или тетрагидропиранил необязательно замещенный на одном или более доступных атомах углерода 1-4 R^X; и где если мостиковый бициклический гетероциклил содержит заместимый азотсодержащий фрагмент, заместимый азотсодержащий фрагмент может быть необязательно замещен R^{N1};

L¹ представляет собой связь, C₁-C₆ алкилен, 2-7-членный гетероалкилен или -O-, где

C_1-C_6 алкилен или 2-7-членный гетероалкилен необязательно замещен 1-5 R^{L1} ;

L^2 представляет собой C_1-C_6 алкилен, 2-7-членный гетероалкилен, связь, $-NR^{N2}$ -, $-O$ - или $-S(O)_w$ - (где w равно 0, 1 или 2); где C_1-C_6 алкилен или 2-7-членный гетероалкилен необязательно замещен 1-5 R^{L2} ;

R^1 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

W представляет собой 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный, моноциклический азотсодержащий гетероцикл; где 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл необязательно замещенный на одном или более доступных атомах углерода 1-5 R^W ; и где если 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл содержит заместимый азотсодержащий фрагмент, заместимый азотсодержащий фрагмент может быть необязательно замещен R^{N3} ; и где W присоединен к D посредством доступного атома азота или атома углерода на W ;

A и Z каждый независимо представляют собой фенил или 5-6-членный гетероарил, где каждый фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещенный на одном или более доступных атомах углерода 1-5 R^Y ; и где если 5-6-членный гетероарил содержит заместимый азотсодержащий фрагмент, заместимый азотсодержащий фрагмент может быть необязательно замещен R^{N4} ;

каждый R^{L1} независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, гидрокси- C_1-C_6 алкила, галоген- C_1-C_6 алкила, амино- C_1-C_6 алкила, циано- C_1-C_6 алкила, оксо, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^{BR^C}$, $-NR^{BC}(O)R^D$, $-C(O)NR^{BR^C}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$, и $-S(O)_2R^D$;

каждый R^{L2} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидрокси- C_1-C_6 алкила, галоген- C_1-C_6 алкила, амино- C_1-C_6 алкила, циано- C_1-C_6 алкила, оксо, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^{BR^C}$, $-NR^{BC}(O)R^D$, $-C(O)NR^{BR^C}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$ и $-S(O)_2R^D$;

R^{N1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидрокси- C_2-C_6 алкила, галоген- C_2-C_6 алкила, амино- C_2-C_6 алкила, циано- C_2-C_6 алкила, $-C(O)NR^{BR^C}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ и $-S(O)_2R^D$;

R^{N2} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидрокси- C_2-C_6 алкила, галоген- C_2-C_6 алкила, амино- C_2-C_6 алкила, циано- C_2-C_6 алкила, $-C(O)NR^{BR^C}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ и $-S(O)_2R^D$;

R^{N3} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидрокси- C_2-C_6 алкила, галоген- C_2-C_6 алкила, амино- C_2-C_6 алкила, циано- C_2-C_6 алкила, $-C(O)NR^{BR^C}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ и $-S(O)_2R^D$;

R^{N4} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидрокси- C_2-C_6 алкила, галоген- C_2-C_6 алкила, амино- C_2-C_6 алкила, циано- C_2-C_6 алкила, $-C(O)NR^{BR^C}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ и $-S(O)_2R^D$;

каждый R^W независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидрокси- C_1-C_6 алкила, галоген- C_1-C_6 алкила, амино- C_1-C_6 алкила, циано- C_1-C_6 алкила,

оксо, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$ и $-S(O)_2R^D$;

каждый R^X независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидрокси- C_1-C_6 алкила, галоген- C_1-C_6 алкила, амино- C_1-C_6 алкила, циано- C_1-C_6 алкила, оксо, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$ и $-S(O)_2R^D$;

каждый R^Y независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидрокси- C_1-C_6 алкила, галоген- C_1-C_6 алкила, галоген- C_1-C_6 алкокси, амино- C_1-C_6 алкила, циано- C_1-C_6 алкила, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)R^D$, $-S(O)_2R^D$, и G^1 ; или

2 R^Y группы на смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный конденсированный циклоалкил, 3-7-членный конденсированный гетероциклический, конденсированный арил или 5-6-членный конденсированный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-5 R^X ;

каждый G^1 независимо представляет собой 3-7-членный циклоалкил, 3-7-членный гетероциклический, арил или 5-6-членный гетероарил, где каждый 3-7-членный циклоалкил, 3-7-членный гетероциклический, арил или 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 R^Z ;

каждый R^Z независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, гидрокси- C_1-C_6 алкила, галоген- C_1-C_6 алкила, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$ и $-S(O)_2R^D$;

R^A представляет собой, в каждом случае, независимо водород, C_1-C_6 алкил, галоген- C_1-C_6 алкил, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$ или $-C(O)OR^D$;

каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил; или R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-3 R^Z ;

каждый R^D независимо представляет собой C_1-C_6 алкил или галоген- C_1-C_6 алкил; каждый R^E независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или галоген- C_1-C_6 алкил;

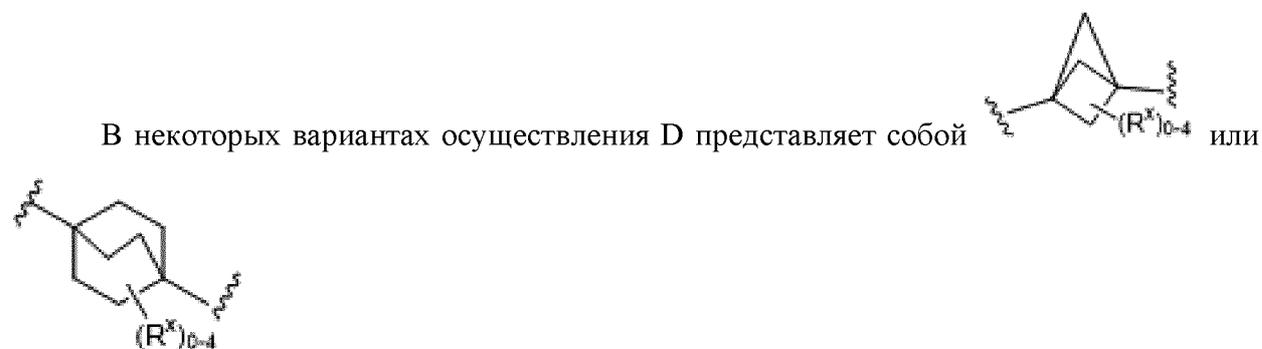
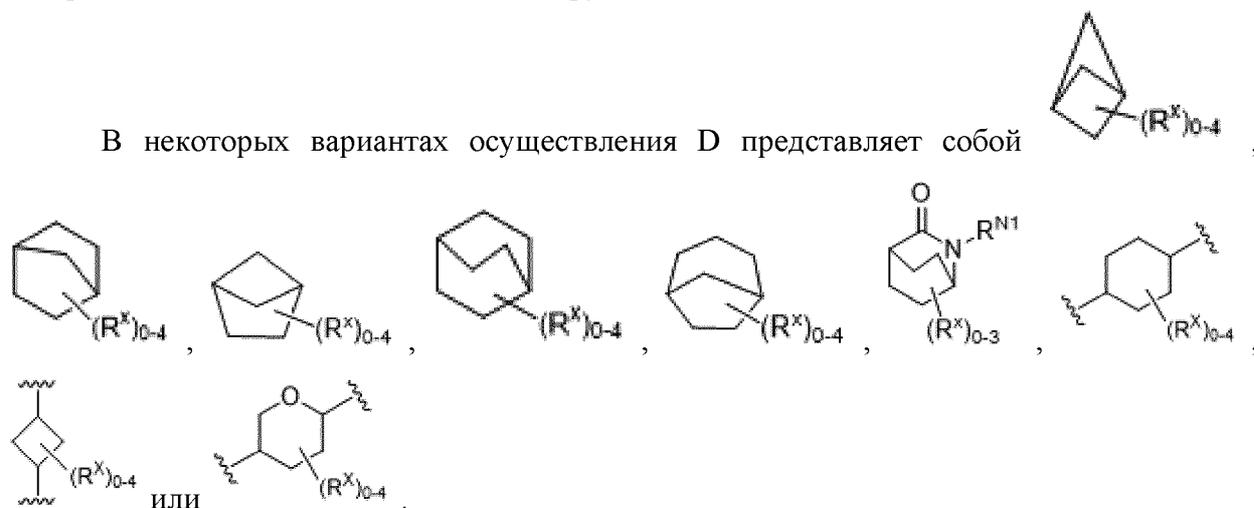
каждый R^F независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или галоген; и m равно 1, когда R^F представляет собой водород или C_1-C_6 алкил, 3, когда R^F представляет собой C_1-C_6 алкил, или 5, когда R^F представляет собой галоген;

В некоторых вариантах осуществления D представляет собой мостиковый бициклический циклоалкил, мостиковый бициклический гетероциклический, циклогексил, циклобутил или тетрагидропиранил, каждый необязательно замещен 1-4 R^X .

В некоторых вариантах осуществления D представляет собой мостиковый бициклический 5-8-членный циклоалкил, мостиковый бициклический 5-8-членный гетероциклический, циклогексил, циклобутил или тетрагидропиранил, каждый необязательно замещен 1-4 R^X .

В некоторых вариантах осуществления D представляет собой бицикло[1.1.1]пентан,

бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.1.1]гексан, бицикло[2.2.2]октан, бицикло[3.2.1]октан, 2-азабицикло[2.2.2]октан, циклогексил, циклобутил или тетрагидропиранил, каждый из которых необязательно замещен 1-4 R^X группами.

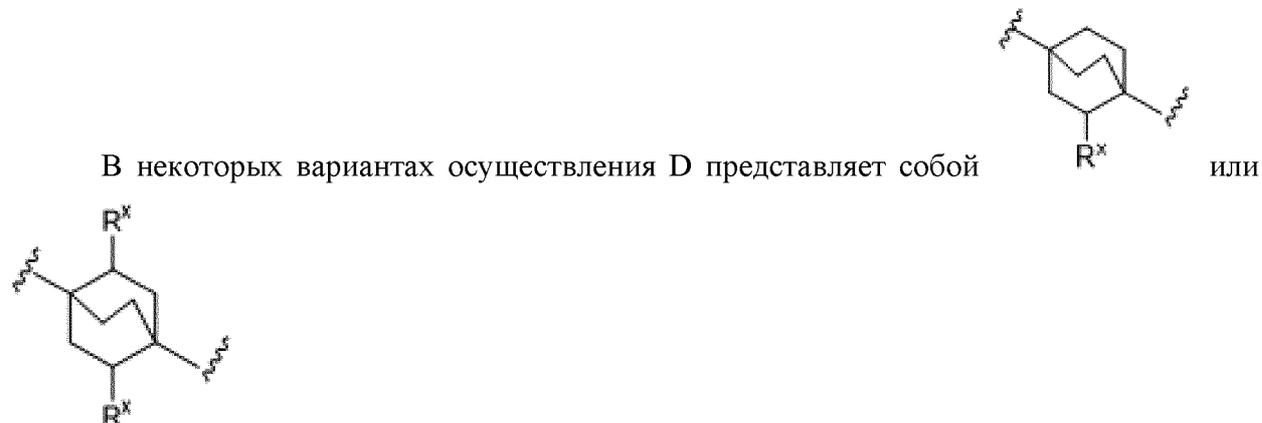


В некоторых вариантах осуществления изобретения D замещен 0 R^X .

В некоторых вариантах осуществления изобретения D представляет собой



В некоторых вариантах осуществления D замещен 1 или 2 R^X .



В некоторых вариантах осуществления, где каждый R^X независимо выбран из группы, состоящей из оксо, $-OR^A$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, галоген и гидроксигруппы $-C_1-C_6$ алкила.

В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой 2-7-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-5 R^{L1} ; и L^2 представляет собой C_1 - C_6 алкилен, необязательно замещенный 1-5 R^{L2} , 2-7-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-5 R^{L2} , связь, $-NR^{N2}$ - или $-O$ -.

В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой 2-7-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 0 R^{L1} ; и L^2 представляет собой C_1 - C_6 алкилен, необязательно замещенный 0 R^{L2} , 2-7-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 0 R^{L2} , связь, $-NR^{N2}$ - или $-O$ -.

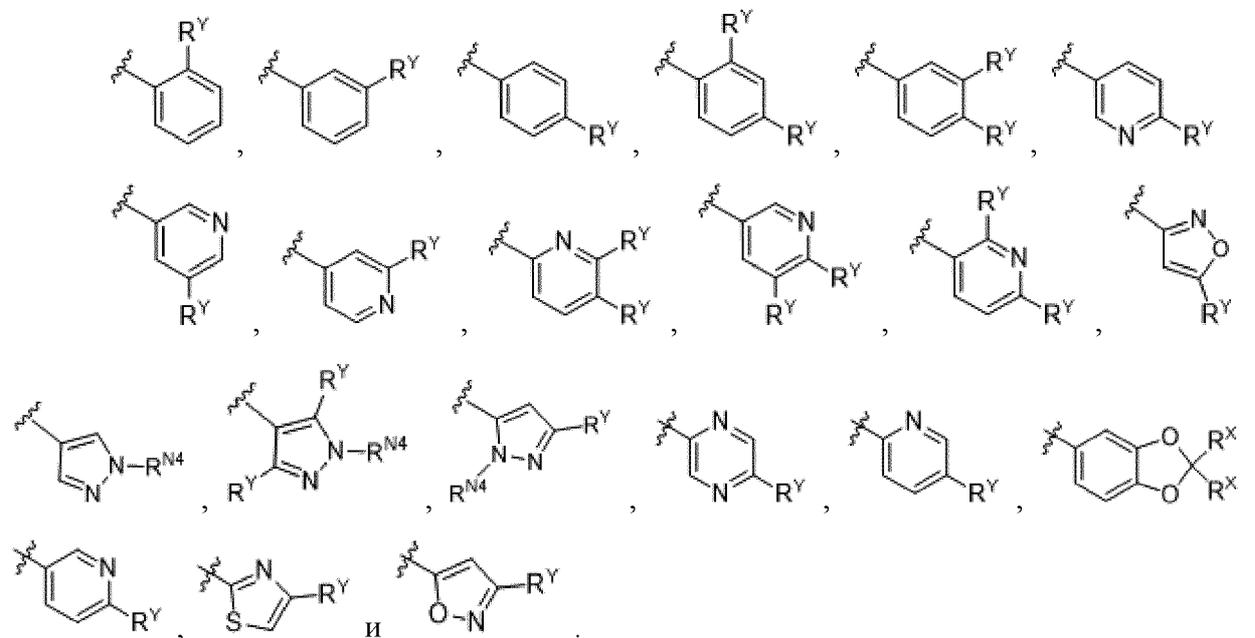
В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой связь, CH_2O^* , $CH_2CH_2O^*$ OCH_2^* или $CH_2OCH_2^*$; и L^2 выбран из связи, CH_2O^* , $-OCH_2^*$, $-CH_2-$, $-NH-$, $-NCH_3-$ или $-O-$, где « $*$ » указывает точку присоединения к А или Z соответственно.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой водород или CH_3 .

В некоторых вариантах осуществления каждый из А и Z независимо представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, где каждый фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1-5 R^Y , и каждый R^Y независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, галоген- C_1 - C_6 алкил, галоген- C_1 - C_6 алкокси, галоген, циано, $-OR^A$ или G^1 .

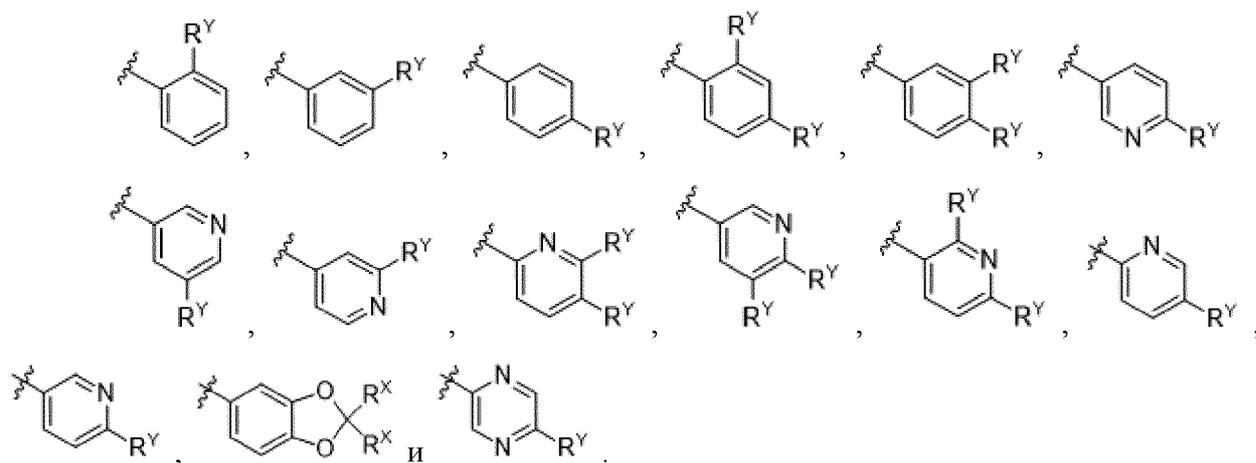
В некоторых вариантах осуществления каждый из А и Z независимо представляет собой фенил, пиридил, изоксазол, пиразинил, тиазол или пиразолил, каждый из которых необязательно замещен 1-5 R^Y группами.

В некоторых вариантах осуществления , каждый из А и Z независимо выбран из группы, состоящей из:



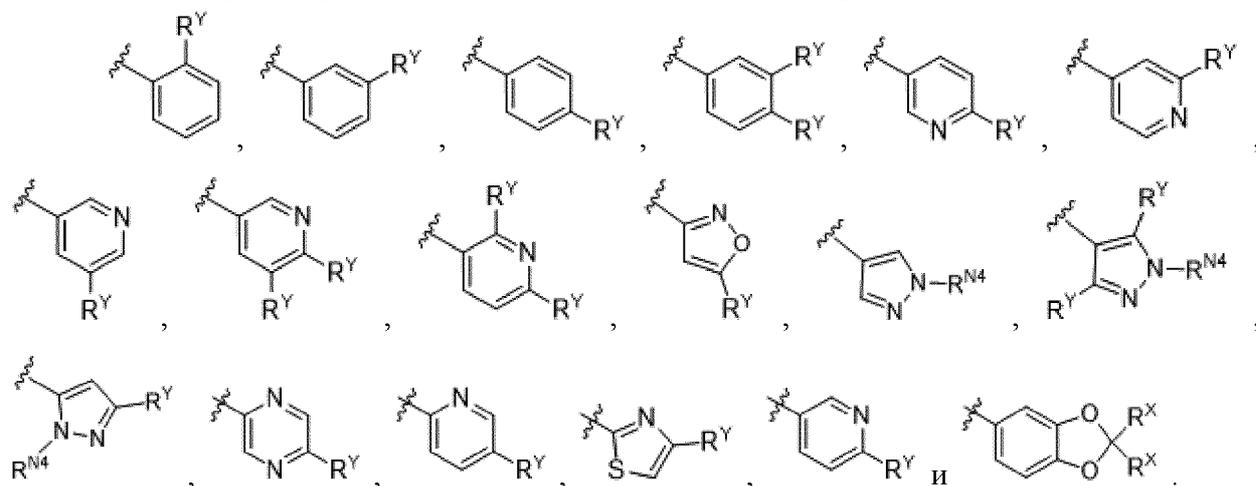
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен 1-2 R^Y группами.

В некоторых вариантах осуществления А выбран из группы, состоящей из:



В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой фенил, пиридил, изоксазолил, тиазолил, пирозинил или пирозолил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 R^Y группами.

В некоторых вариантах осуществления Z выбран из группы, состоящей из:



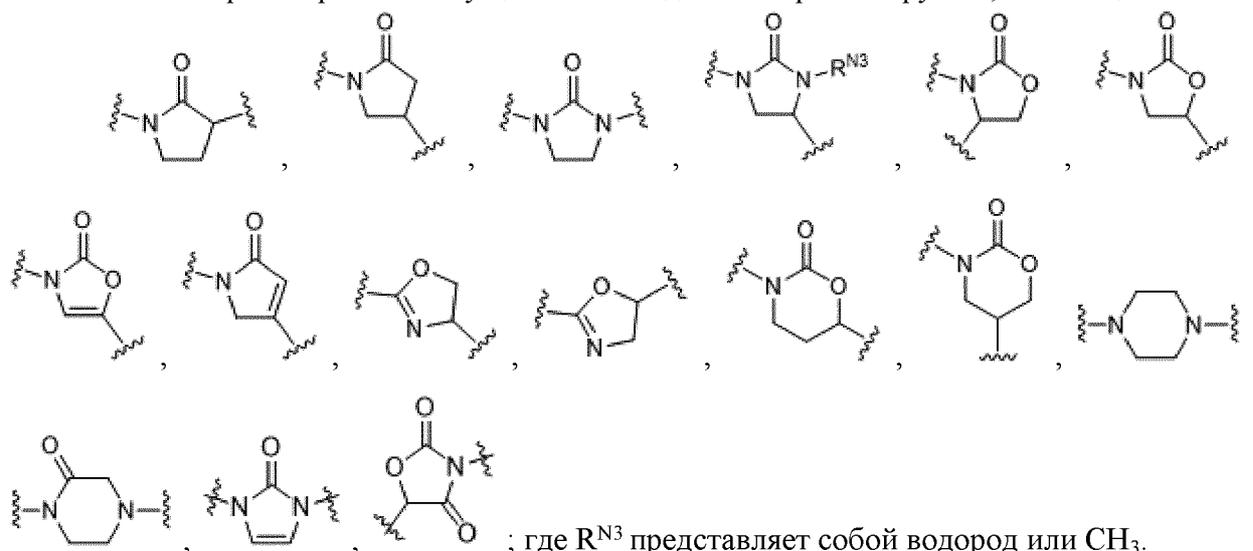
где R^{N4} представляет собой водород или CH_3 .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^Y независимо представляет собой водород, хлор, фтор, CF_3 , CHF_2 , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OCH_3 , OCF_3 , $OCH(CH_3)_2$ или CN .

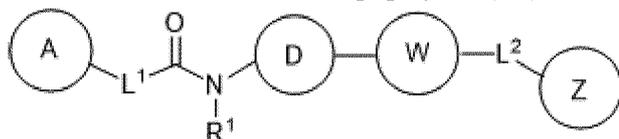
В некоторых вариантах осуществления W представляет собой пирролидиноновый, имидазолидиноновый, дигидроимидазолидиноновый, оксазолидиноновый, оксазолидиндионовый, оксазолоновый, дигидропирролоновый, пиперазиновый, пиперазиноновый, оксазиноновый или дигидрооксазоловый фрагмент, каждый из которых необязательно замещен 1-4 R^W группами.

В некоторых вариантах осуществления W представляет собой пирролидин-2-оновый, имидазолидин-2-оновый, оксазолидин-2-оновый, оксазол-2-оновый, 1,5-дигидропиррол-2-оновый, пиперазиновый, пиперазиноновый, 1,3-оксазинан-2-оновый, 4,5-дигидрооксазоловый, 1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-оновый, оксазолидин-2,4-дионовый фрагмент, каждый из которых необязательно замещен 1-4 R^W группами, и каждый R^W независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, галоген- C_1 - C_6 алкил, галоген, оксо, циано или $-OR^A$.

В некоторых вариантах осуществления где W выбран из группы, состоящей из:



В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-a):



Формула (I-a)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид или стереоизомер, где:

D представляет собой бицикло[1.1.1]пентанил, бицикло[2.2.2]октанил, циклогексил, циклобутил или тетрагидропиранил, каждый из которых необязательно замещен 1-4 R^X группами;

L^1 представляет собой CH_2O^* или $CH_2OCH_2^*$, где «*» обозначает точку присоединения к A;

L^2 выбран из связи, CH_2O^* , $-OCH_2^*$, $-CH_2-$, $-NH-$, $-NCH_3-$ или $-O-$, где «*» указывает точку присоединения к Z;

W представляет собой пирролидиноновый, имидазолидиноновый, дигидроимидазолидиноновый, оксазолидиноновый, оксазолидиндионовый, оксазолоновый, дигидропирролоновый, пиперазиновый, пиперазиновый, оксазиновый или дигидрооксазоловый фрагмент, каждый из которых необязательно замещен 1-4 R^W группами. и где имидазолидинон может быть необязательно замещен на доступном атоме азота водородом или CH_3 ;

A представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен 1-5 R^Y группами;

Z представляет собой фенил, пиридил, изоксазол, тиазол, пиазинил или пиазол, каждый из которых необязательно замещен на одном или более доступных атомах углерода 1-5 R^Y группами; и причем пиазол может быть необязательно замещен на доступном атоме азота водородом или CH_3 ;

каждый R^W независимо представляет собой фтор, хлор, оксо, OH, OCH_3 , CHF_2 , OCF_3 , CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 или $CH(CH_3)_2$;

каждый R^X независимо представляет собой фтор, оксо, OH, OCH_3 , $C(O)OH$ или $C(O)OCH_3$;

каждый R^Y независимо представляет собой хлор, фтор, CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OCH_3 , $OCH(CH_3)_2$ или CN; или

2 R^Y группы на смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фуранильное, пирролильное, или диоксоланильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено 1-2 R^X ; и

R^1 представляет собой водород.

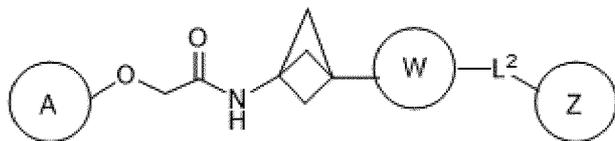
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (I-b):



Формула (I-b)

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид или стереоизомер, где каждый из A, W, Z, L^1 , и L^2 соответствует определению Формулы (I).

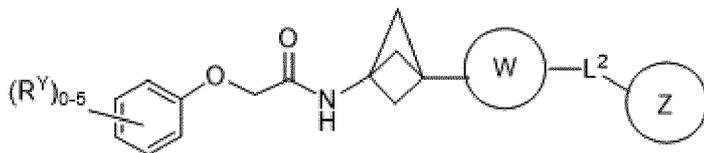
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (I-c):



Формула (I-c)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (I-d):

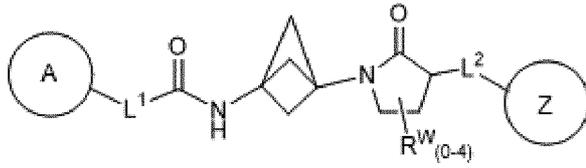


Формула (I-d)

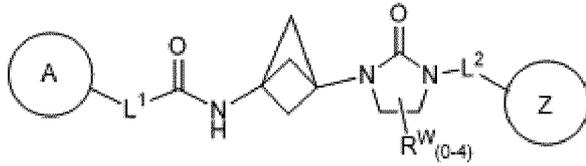
или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-e-1), формулы (I-e-2), формулы (I-e-3), формулы (I-e-4), формулы (I-e-5), формулы (I-e-6), формулы (I-e-7), формулы (I-e-8), формулы (I-e-9), формулы (I-e-10), формулы (I-e-11), формулы (I-e-12), формулы (I-e-13),

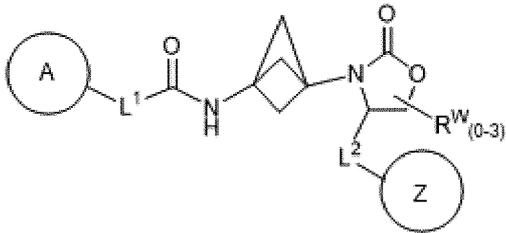
формулы (I-e-14) или формулы (I-e-15):



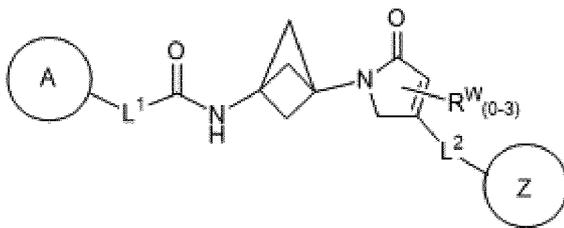
Формула (I-e-1)



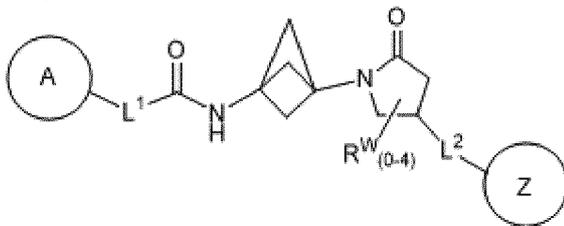
Формула (I-e-2)



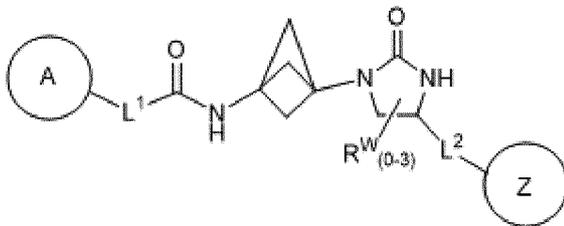
Формула (I-e-3)



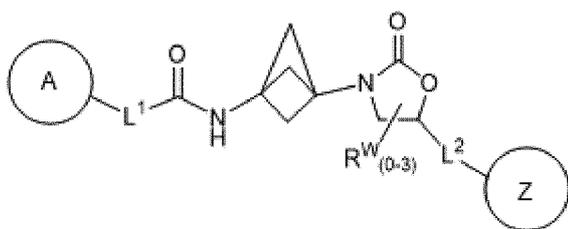
Формула (I-e-4)



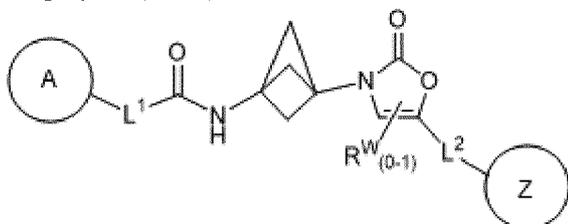
Формула (I-e-5)



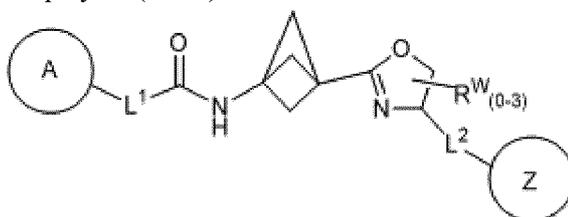
Формула (I-e-6)



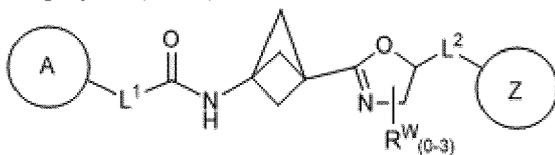
Формула (I-e-7)



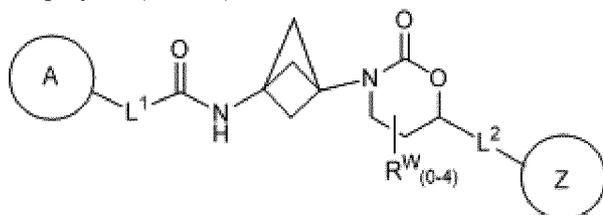
Формула (I-e-8)



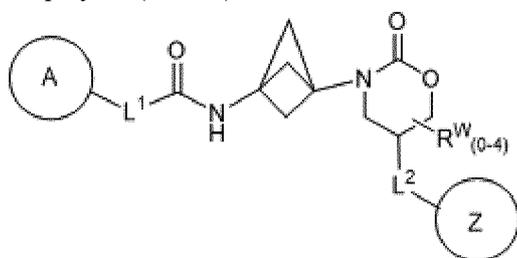
Формула (I-e-9)



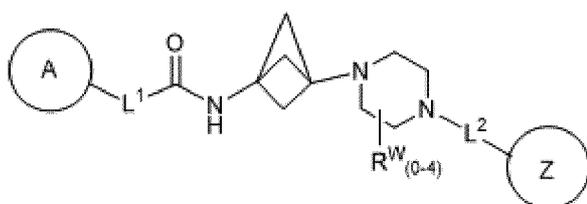
Формула (I-e-10)



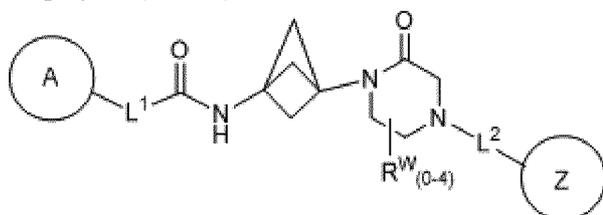
Формула (I-e-11)



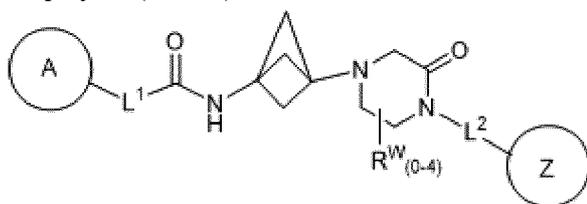
Формула (I-e-12)



Формула (I-e-13)



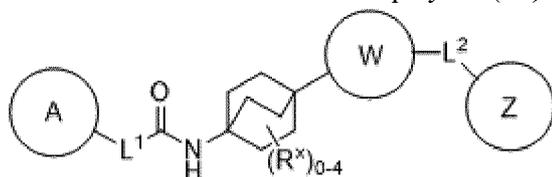
Формула (I-e-14)



Формула (I-e-15)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер.

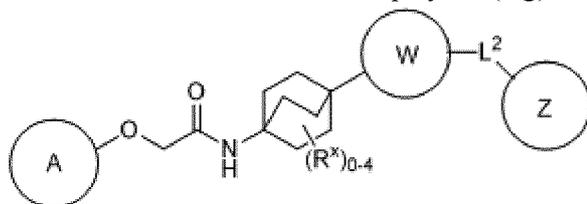
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (I-f):



Формула (I-f)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (I-g):

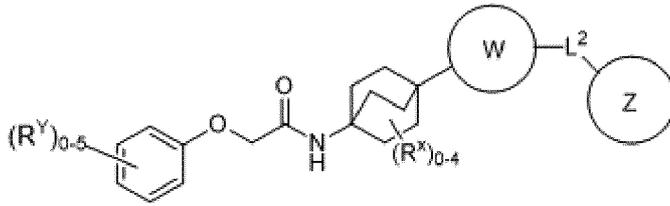


Формула (I-g)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I)

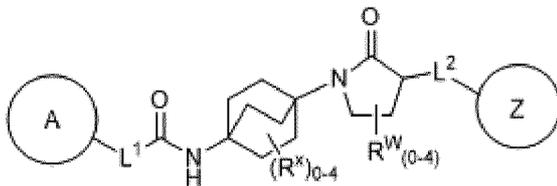
представляет собой соединение Формулы (I-h):



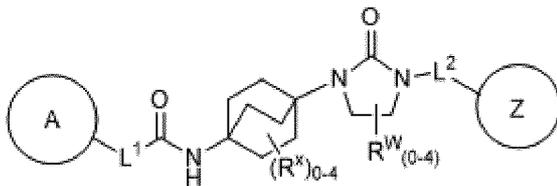
Формула (I-h)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер.

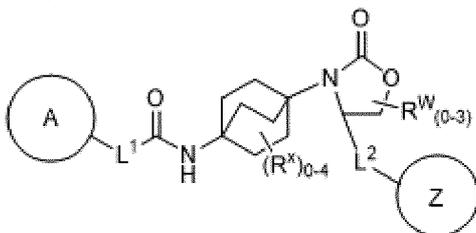
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-i-1), формулы (I-i-2), формулы (I-i-3), формулы (I-i-4), формулы (I-i-5), формулы (I-i-6), формулы (I-i-7), формулы (I-i-8), формулы (I-i-9), формулы (I-i-10), формулы (I-i-11), формулы (I-i-12), формулы (I-i-13), формулы (I-i-14) или формулы (I-i-15):



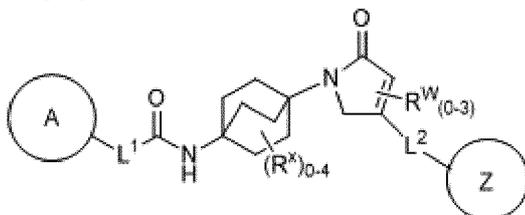
Формула (I-i-1)



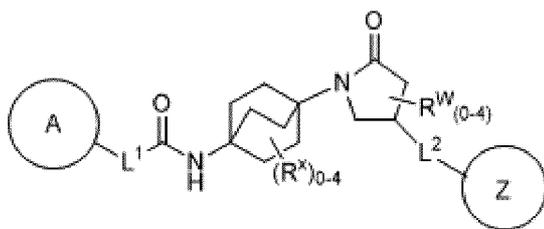
Формула (I-i-2)



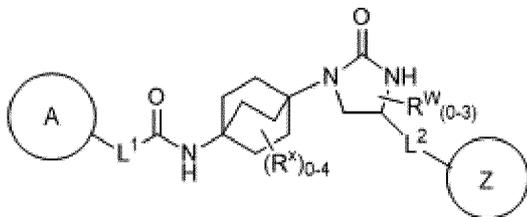
Формула (I-i-3)



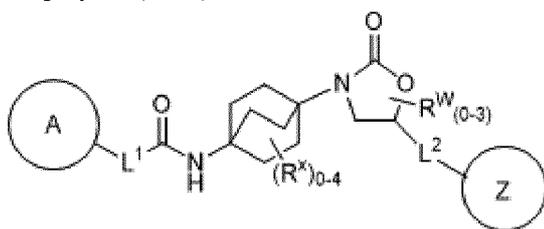
Формула (I-i-4)



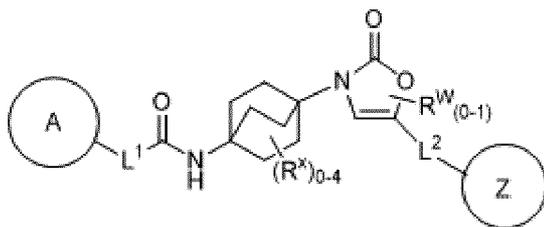
Формула (I-i-5)



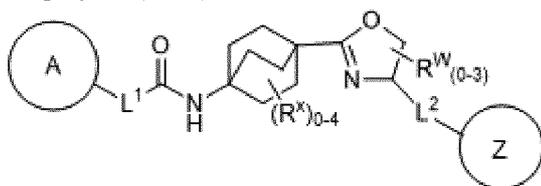
Формула (I-i-6)



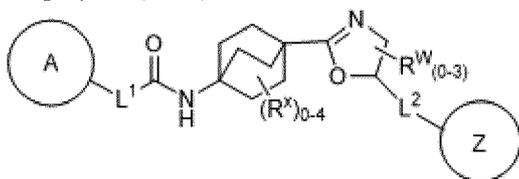
Формула (I-i-7)



Формула (I-i-8)

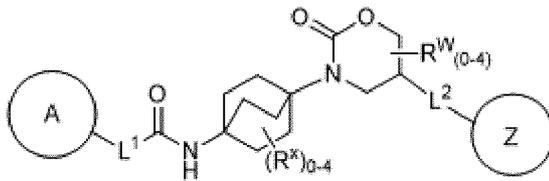


Формула (I-i-9)

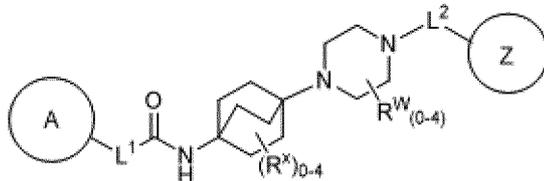


Формула (I-i-10)

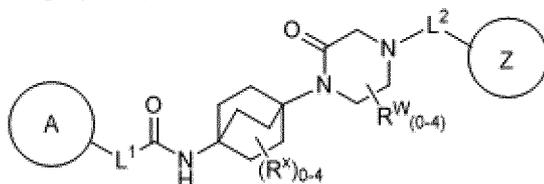
Формула (I-i-11)



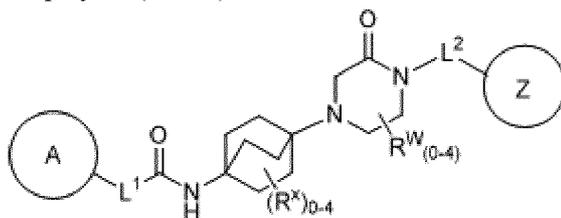
Формула (I-i-12)



Формула (I-i-13)



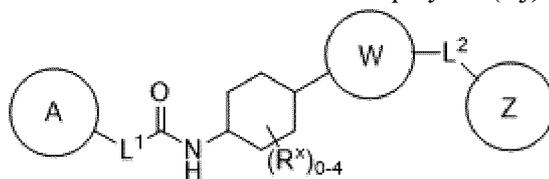
Формула (I-i-14)



Формула (I-i-15)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер.

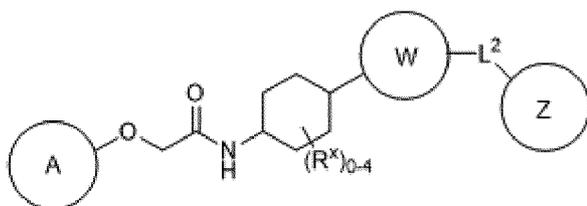
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (I-j):



Формула (I-j)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер.

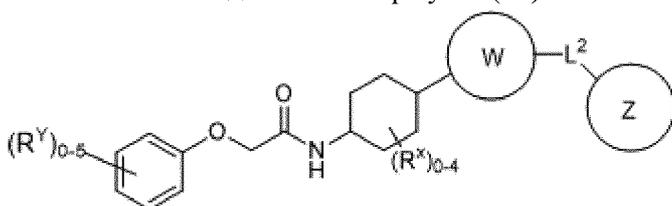
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (I-k):



Формула (I-k)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер.

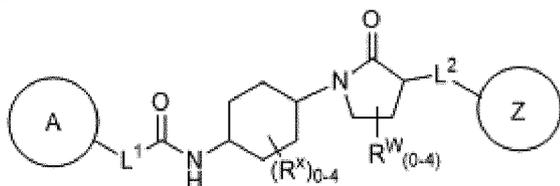
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (I-l):



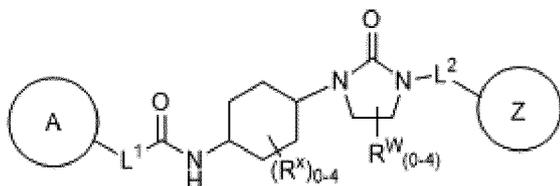
Формула (I-l)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер.

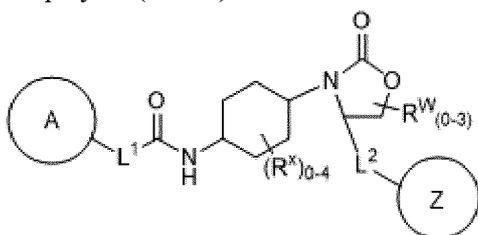
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-m-1), формулы (I-m-2), формулы (I-m-3), формулы (I-m-4), формулы (I-m-5), формулы (I-m-6), формулы (I-m-7), формулы (I-m-8), формулы (I-m-9), формулы (I-m-10), формулы (I-m-11), формулы (I-m-12), формулы (I-m-13), формулы (I-m-14) или формулы (I-m-15):



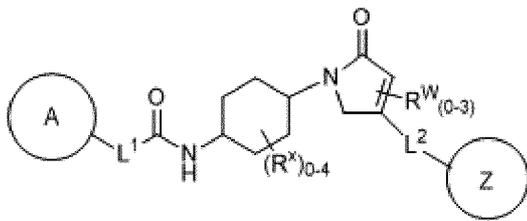
Формула (I-m-1)



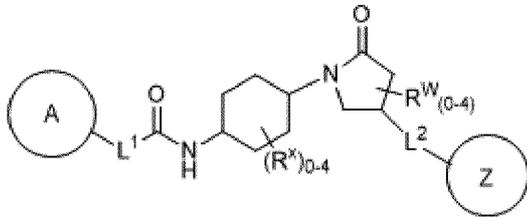
Формула (I-m-2)



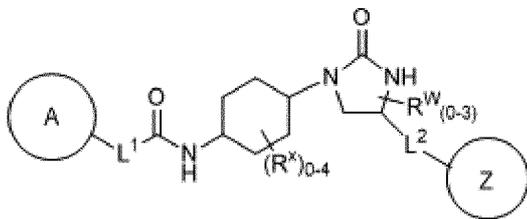
Формула (I-m-3)



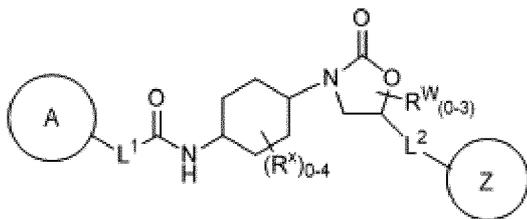
Формула (I-m-4)



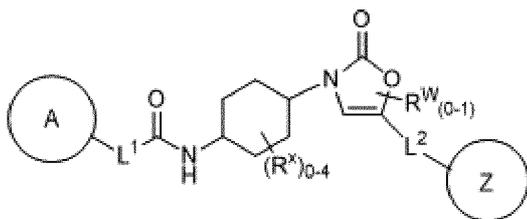
Формула (I-m-5)



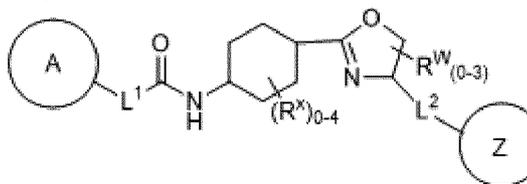
Формула (I-m-6)



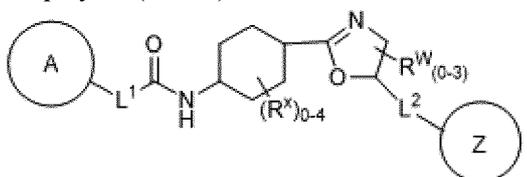
Формула (I-m-7)



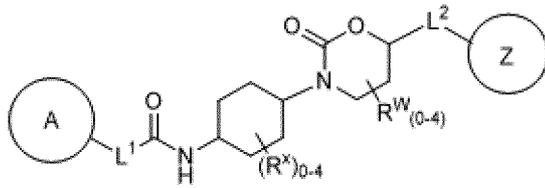
Формула (I-m-8)



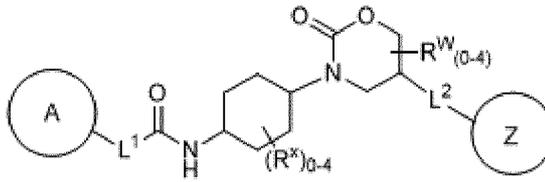
Формула (I-m-9)



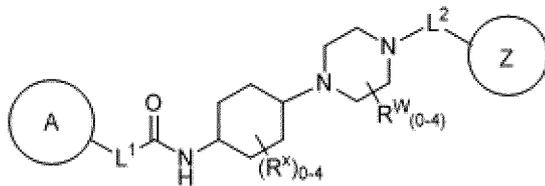
Формула (I-m-10)



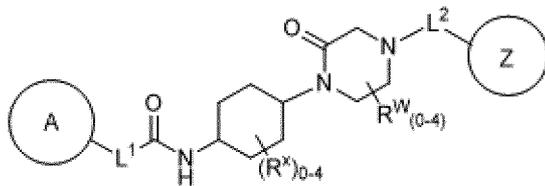
Формула (I-m-11)



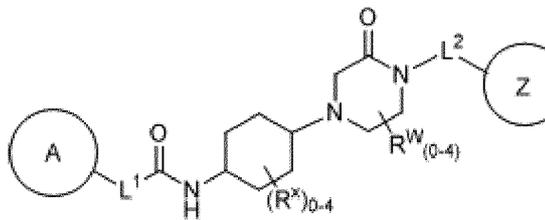
Формула (I-m-12)



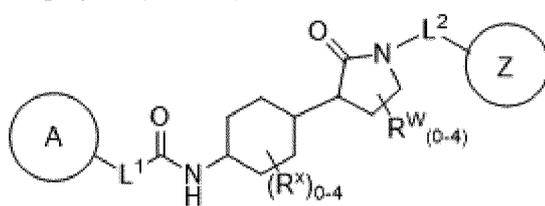
Формула (I-m-13)



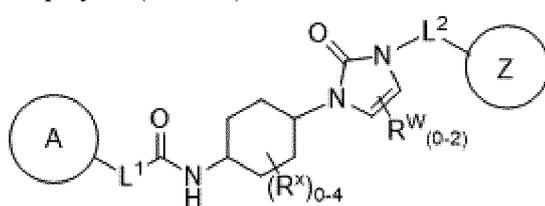
Формула (I-m-14)



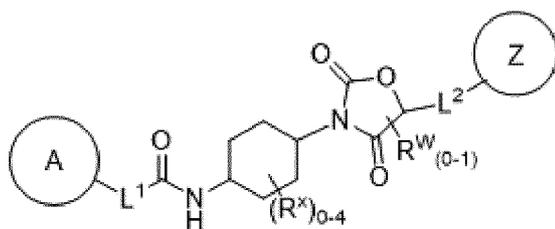
Формула (I-m-15)



Формула (I-m-16)



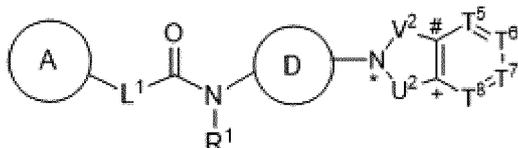
Формула (I-m-17)



Формула (I-m-18)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер.

Также в данном документе раскрыто соединение формулы (II):



Формула (II)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер, где:

D представляет собой бицикло[1.1.1]пентан, бицикло[2.2.2]октан, циклогексил, циклобутил или тетрагидропиранил каждый из которых необязательно замещен 1-4 R^X группами;

L¹ представляет собой связь, C₁-C₆ алкилен, 2-7-членный гетероалкилен или -O-, где C₁-C₆ алкилен или 2-7-членный гетероалкилен необязательно замещен 1-5 R^{L1};

R¹ представляет собой водород или C₁-C₆алкил;

A представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, где фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен на одном или более доступных атомах углерода 1-5 R^Y; и где если 5-6-членный гетероарил содержит заместимый азотсодержащий фрагмент, заместимый азотсодержащий фрагмент может быть необязательно замещен R^{N4};

T⁵ представляет собой азот или C(R^T);

T⁶ представляет собой азот или C(R^T);

T⁷ представляет собой азот или C(R^T);

T⁸ представляет собой азот или C(R^T);

где не более двух T⁵, T⁶, T⁷ и T⁸ могут представлять собой азот;

V² выбран из группы, состоящей из *-C(R^{V21}R^{V22})-#, *-C(R^{V21}R^{V22})-C(R^{V23}R^{V24})-#, *-C(R^{V21}R^{V22})-C(R^{V23}R^{V24})-C(R^{V23}R^{V24})-#, *-C(R^{V21}R^{V22})-C(R^{V21}R^{V22})-O-#, *-C(R^{V21}R^{V22})-C(R^{V21}R^{V22})-NR^{N4}-#, -C(R^{V21}R^{V22})-NR^{N4}-#, *-C(O)-C(R^{V23}R^{V24})-#, *-C(O)-C(R^{V23}R^{V24})-C(R^{V23}R^{V24})-#, *-C(O)-NR^{N4}-#, *-C(O)-# и *-C(O)-O-#, где «*-» и «-#» указывают точку присоединения V², как указано в Формуле (II);

U² выбран из группы, состоящей из связи, *-C(O)-+, и *-C(R^{U21}R^{U22})-+, где «*-» и «-+» указывает точку присоединения U², как указано в Формуле (II);

где если V² представляет собой *-C(R^{V21}R^{V22})-#, U² не является связью;

R^{U21} и R^{U22} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆

алкила, гидроксигруппы- C_2-C_6 алкила, галоген- C_2-C_6 алкила, амино- C_2-C_6 алкила, циано- C_2-C_6 алкила, $-OH$, $-C(O)NR^{BR^C}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, C_2-C_6 алкил- $C(O)OH$ и C_2-C_6 алкил- $C(O)OR^D$;

R^{V21} и R^{V22} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидроксигруппы- C_2-C_6 алкила, галоген- C_2-C_6 алкила, амино- C_2-C_6 алкила, циано- C_2-C_6 алкил, $-OH$, $-C(O)NR^{BR^C}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$ и $-C(O)OR^D$; и

R^{V23} и R^{V24} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидроксигруппы- C_1-C_6 алкила, галоген- C_1-C_6 алкила, амино- C_1-C_6 алкила, циано- C_1-C_6 алкила, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^{BR^C}$, $-NR^{BC}(O)R^D$, $-C(O)NR^{BR^C}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$ и $-S(O)_2R^D$;

каждый R^{L1} независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, гидроксигруппы- C_1-C_6 алкила, галоген- C_1-C_6 алкила, амино- C_1-C_6 алкила, циано- C_1-C_6 алкила, оксо, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^{BR^C}$, $-NR^{BC}(O)R^D$, $-C(O)NR^{BR^C}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$, и $-S(O)_2R^D$;

R^{N4} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидроксигруппы- C_2-C_6 алкила, галоген- C_2-C_6 алкила, амино- C_2-C_6 алкила, циано- C_2-C_6 алкила, $-C(O)NR^{BR^C}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ и $-S(O)_2R^D$;

каждый R^T независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидроксигруппы- C_1-C_6 алкила, галоген- C_1-C_6 алкила, галоген- C_1-C_6 алкокси, амино- C_1-C_6 алкила, циано- C_1-C_6 алкила, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^{BR^C}$, $-NR^{BC}(O)R^D$, $-C(O)NR^{BR^C}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)R^D$ и $-S(O)_2R^D$; или

2 R^T группы на смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный конденсированный циклоалкил, 3-7-членный конденсированный гетероцикл, конденсированный арил или 5-6-членный конденсированный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-5 R^X ;

каждый R^X независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидроксигруппы- C_1-C_6 алкила, галоген- C_1-C_6 алкила, амино- C_1-C_6 алкила, циано- C_1-C_6 алкила, оксо, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^{BR^C}$, $-NR^{BC}(O)R^D$, $-C(O)NR^{BR^C}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$ и $-S(O)_2R^D$;

каждый R^Y независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидроксигруппы- C_1-C_6 алкила, галоген- C_1-C_6 алкила, галоген- C_1-C_6 алкокси, амино- C_1-C_6 алкила, циано- C_1-C_6 алкила, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^{BR^C}$, $-NR^{BC}(O)R^D$, $-C(O)NR^{BR^C}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)R^D$, $-S(O)_2R^D$, и G^1 ; или

2 R^Y группы на смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный конденсированный циклоалкил, 3-7-членный конденсированный гетероцикл, конденсированный арил или 5-6-членный конденсированный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-5 R^X ;

каждый G^1 независимо представляет собой 3-7-членный циклоалкил, 3-7-членный гетероцикл, арил или 5-6-членный гетероарил, где каждый 3-7-членный циклоалкил, 3-7-членный гетероцикл, арил или 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3

R^Z ;

каждый R^Z независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, гидроксид- C_1 - C_6 алкила, галоген- C_1 - C_6 алкила, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$ и $-S(O)_2 R^D$;

R^A представляет собой, в каждом случае, независимо водород, C_1 - C_6 алкил, галоген- C_1 - C_6 алкил, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$ или $-C(O)OR^D$;

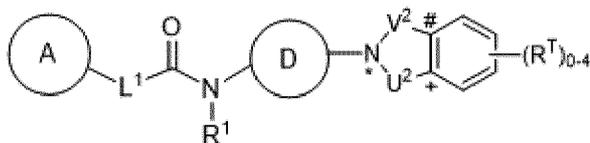
каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил; или R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-3 R^Z ;

каждый R^D независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил или галоген- C_1 - C_6 алкил;

каждый R^E независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или галоген- C_1 - C_6 алкил;

каждый R^F независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или галоген; и m равно 1, когда R^F представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил, 3, когда R^F представляет собой C_1 - C_6 алкил, или 5, когда R^F представляет собой галоген;

В некоторых вариантах осуществления соединение представлено:



В некоторых вариантах осуществления V^2 выбран из группы, состоящей из $^*C(R^{V21}R^{V22})-\#$, $^*C(R^{V21}R^{V22})-C(R^{V23}R^{V24})-\#$, $^*C(O)-C(R^{V23}R^{V24})-\#$, и $^*C(R^{V21}R^{V22})-C(R^{V23}R^{V24})-C(R^{V23}R^{V24})-\#$; где « * » и « $\#$ » указывает точку присоединения V^2 , как указано в Формуле (II).

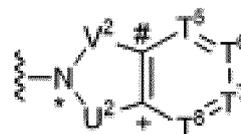
В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{V21} и R^{V22} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, $-OH$, и C_1 - C_3 алкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{V21} и R^{V22} представляет собой водород или $-OH$.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{V23} и R^{V24} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_1 - C_3 алкил, циано, $-OR^A$ и $-NR^B R^C$.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{V23} и R^{V24} представляет собой водород.

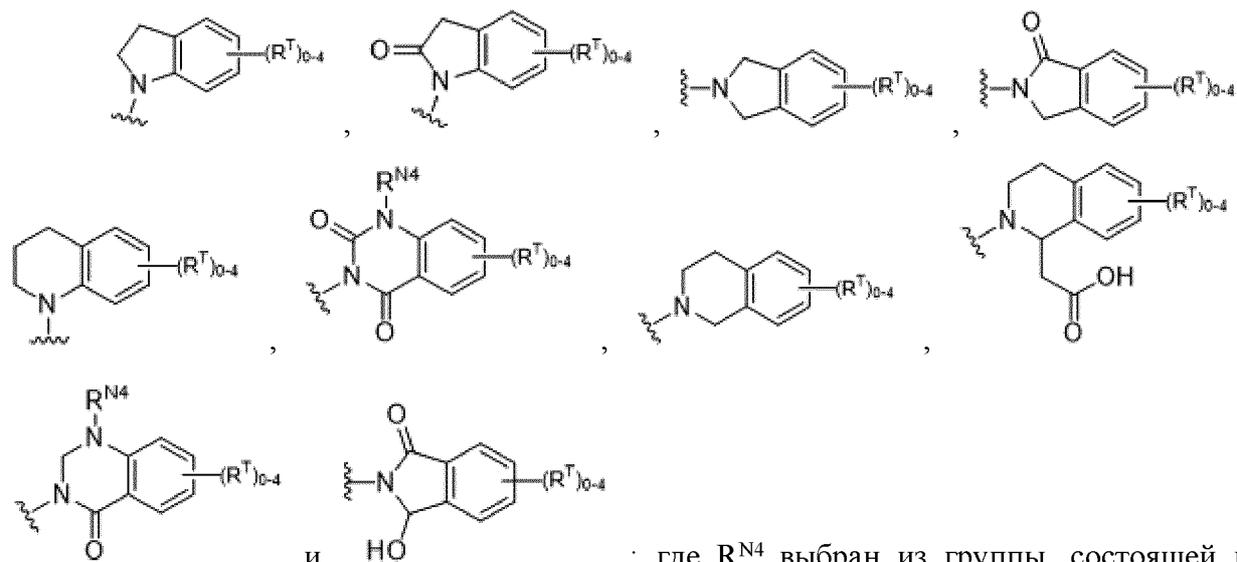
В некоторых вариантах осуществления U^2 выбран из группы, состоящей из связи, $^*C(O)^{-}$, $^*CH_2^{-}$, и $^*CH(CH_2CO_2H)^{-}$, где « * » и « $^{-}$ » указывает точку присоединения U^2 , как указано в Формуле (II); и V^2 выбран из группы, состоящей из $^*CH_2-\#$, $^*CH_2-CH_2-\#$, $^*C(O)-CH_2-\#$, $^*C(O)-NH-\#$, $^*CH_2-NH-\#$, и $^*CH_2-CH_2-CH_2-\#$; где « * » и « $\#$ » указывает точку присоединения V^2 , как указано в Формуле (II).



В некоторых вариантах осуществления фрагмент

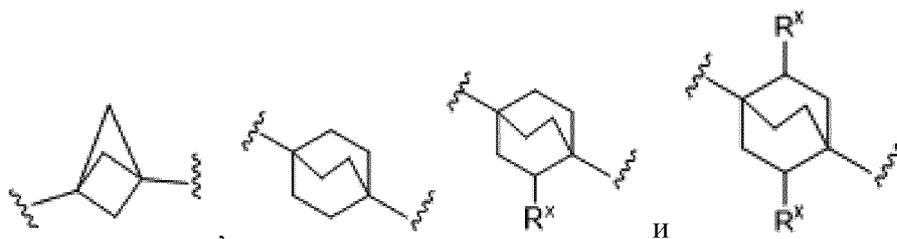
выбран из

группы, состоящей из:



; где R^{N4} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, и гидрокси- C_2 - C_6 алкила.

В некоторых вариантах осуществления D выбран из группы, состоящей из

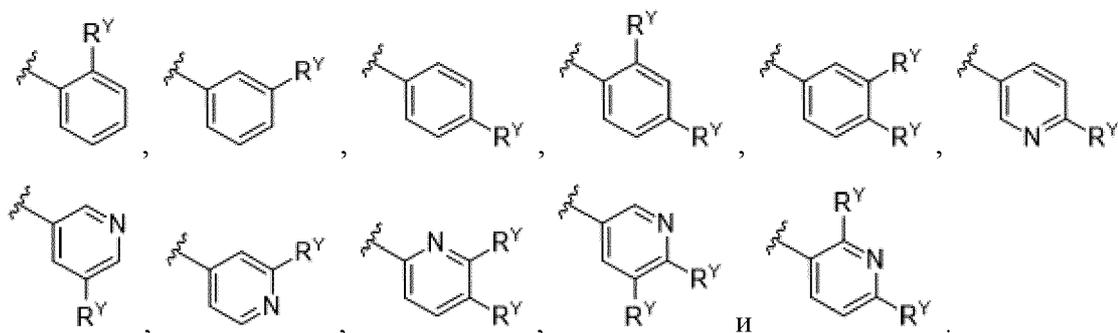


В некоторых вариантах осуществления каждый R^X независимо выбран из группы, состоящей из оксо-, $-OH$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, галоген, и гидрокси- C_1 - C_6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой CH_2O^* или $CH_2OCH_2^*$; где « $-*$ » указывает точку присоединения к A.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой водород или CH_3 .

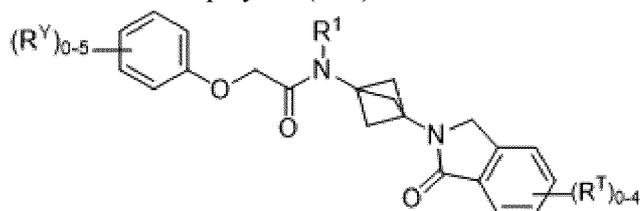
В некоторых вариантах осуществления A выбран из группы, состоящей из:



В некоторых вариантах осуществления каждый R^Y независимо представляет собой водород, хлор, фтор, CF_3 , CH_3 , CHF_2 , OCF_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OCH_3 , $OCH(CH_3)_2$ или CN .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^T независимо выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, CHF_2 , CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OCH_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , OCH_2CF_3 , $OCH(CH_3)_2$ и CN .

В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (II) представляет собой соединение Формулы (II-a):



Формула (II-a)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид или стереоизомер, где:

R^1 представляет собой водород или CH_3 ;

каждый R^Y независимо представляет собой водород, хлор, фтор, CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OCH_3 , $OCH(CH_3)_2$ или CN ; и

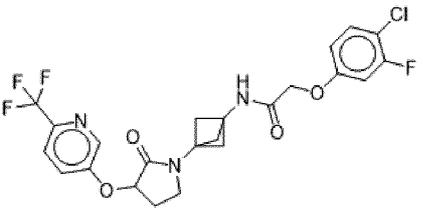
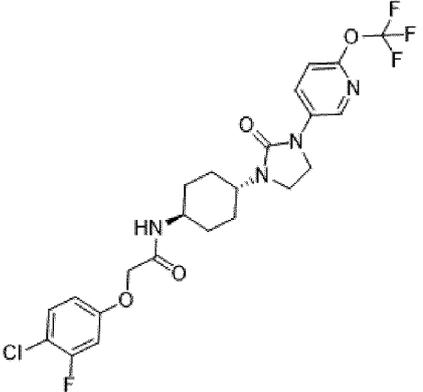
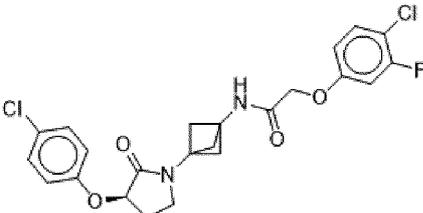
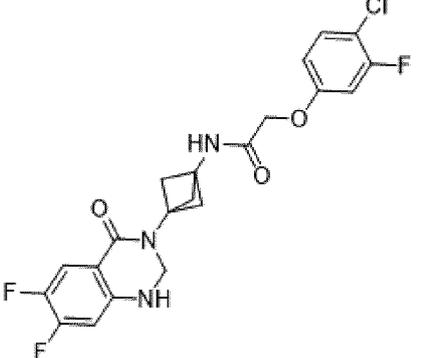
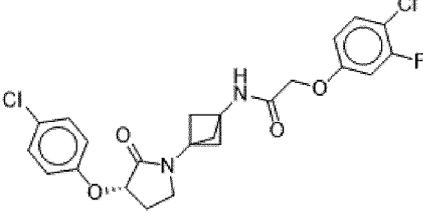
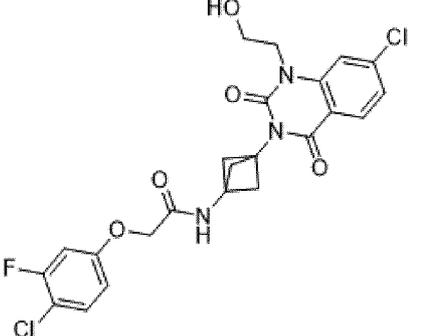
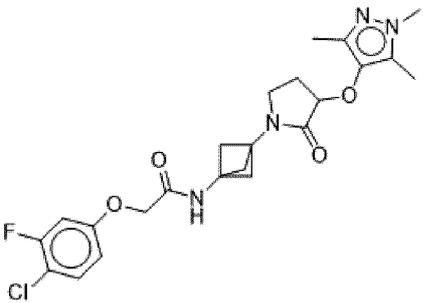
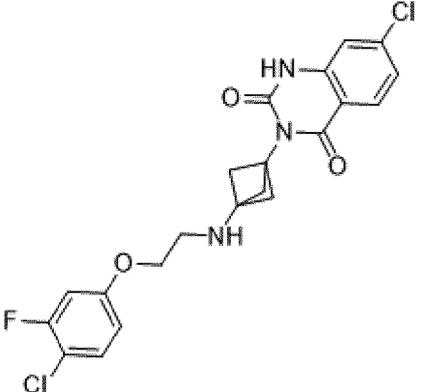
каждый R^T независимо выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, CHF_2 , CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OCH_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , OCH_2CF_3 , $OCH(CH_3)_2$ и CN .

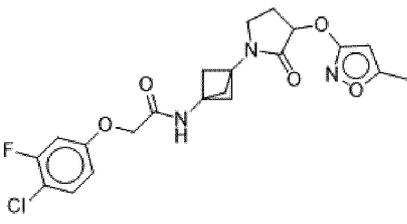
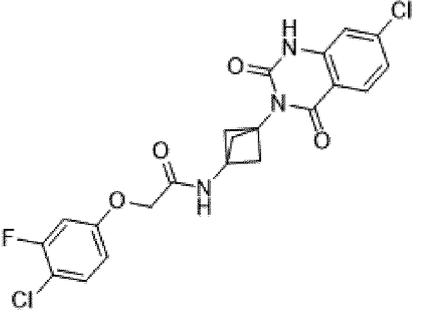
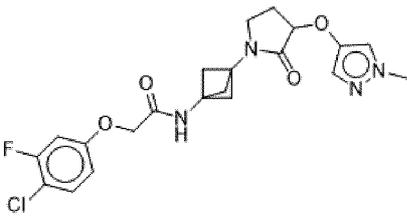
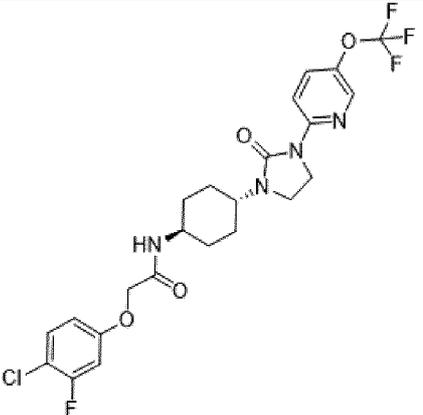
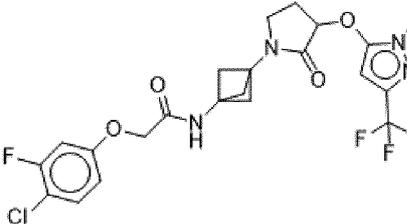
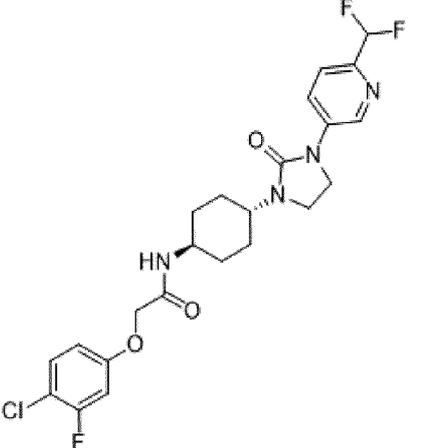
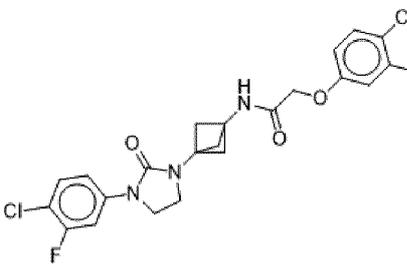
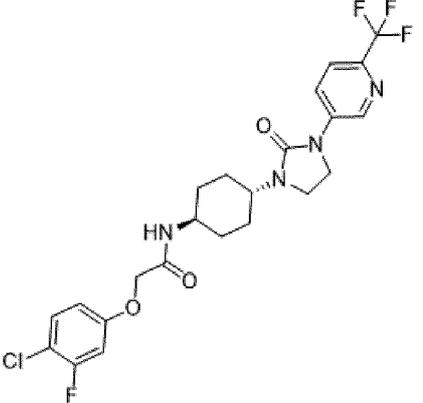
В некоторых вариантах осуществления раскрытое в данном документе соединение или его фармацевтически приемлемая соль составлены в виде фармацевтически приемлемой композиции, содержащей раскрытое соединение и фармацевтически приемлемый носитель.

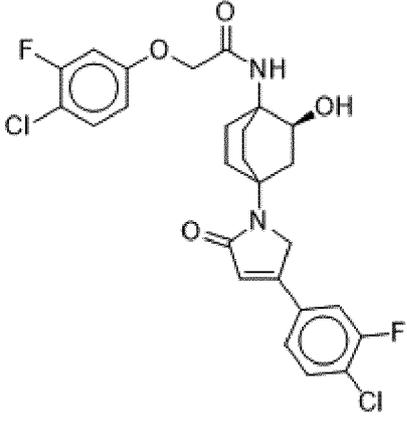
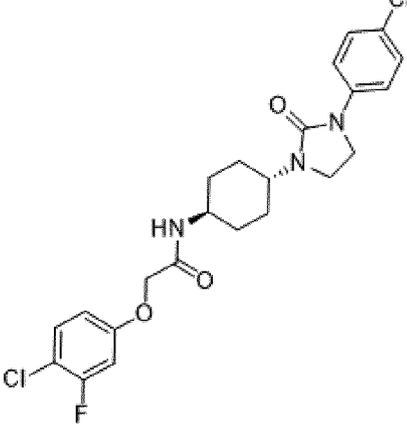
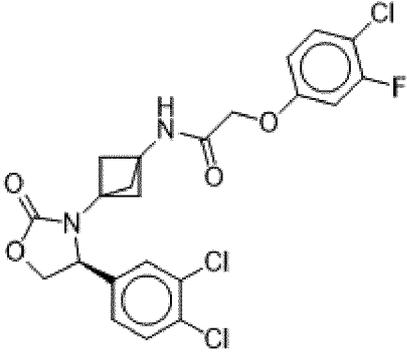
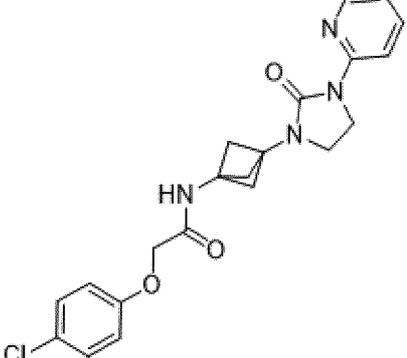
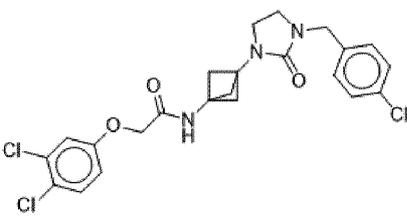
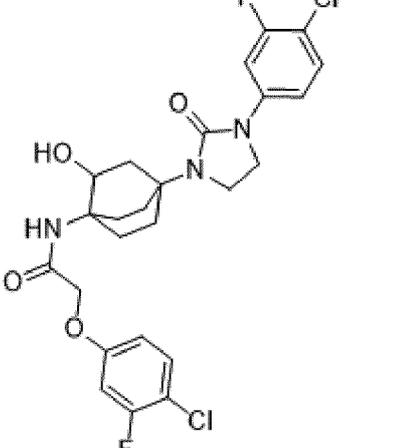
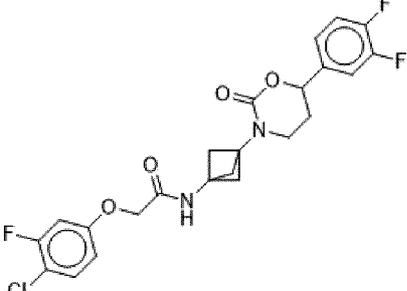
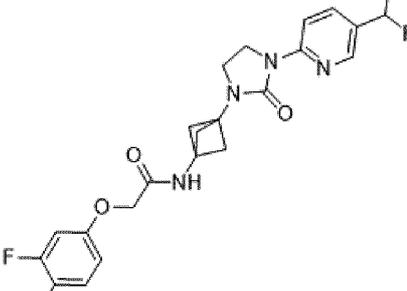
В некоторых вариантах осуществления раскрытое соединение выбирают из соединения, указанного в таблице 1, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида или его стереоизомера.

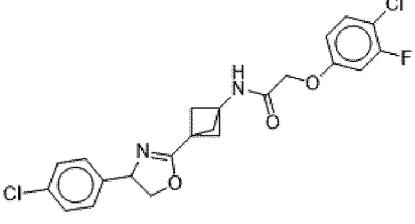
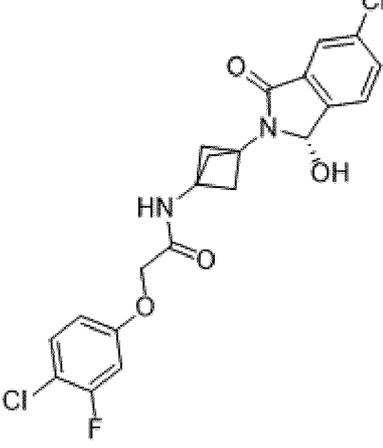
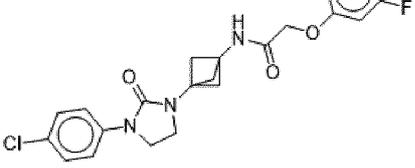
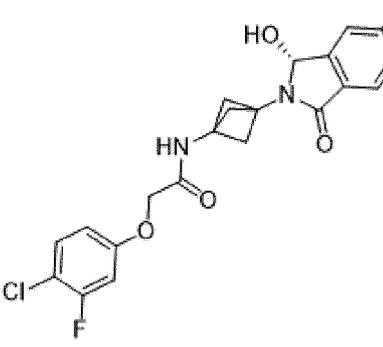
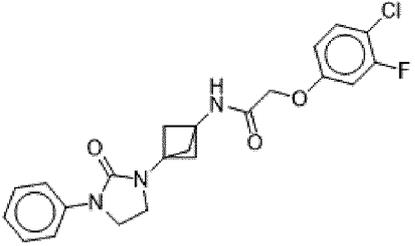
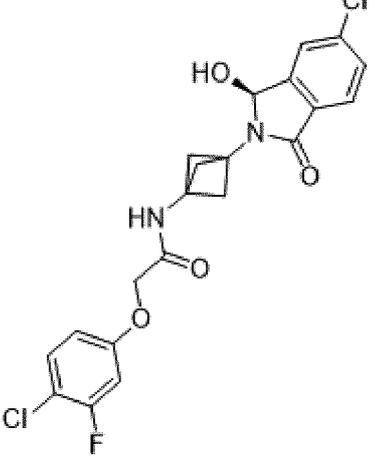
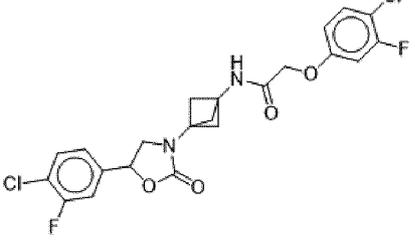
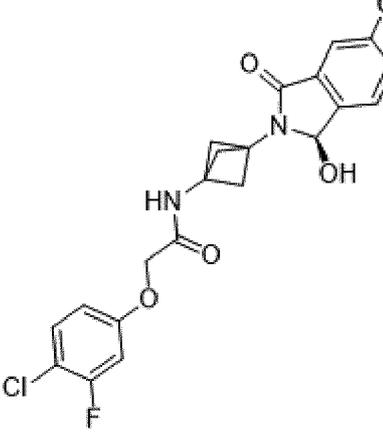
Таблица 1. Иллюстративные соединения изобретения

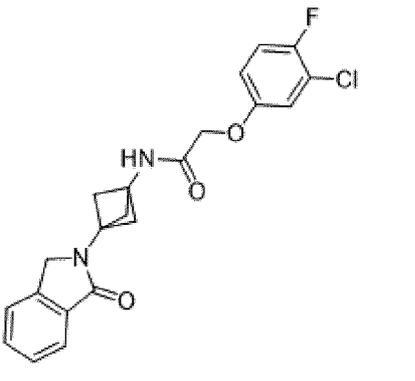
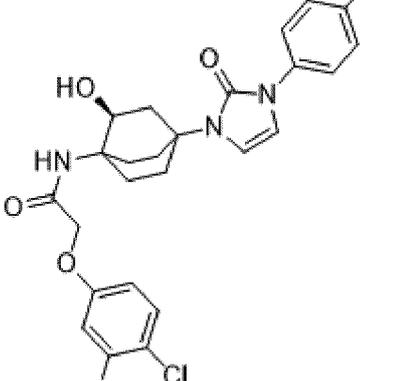
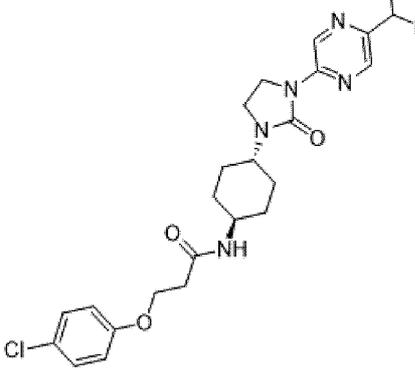
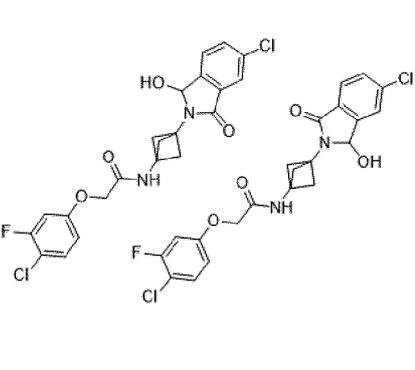
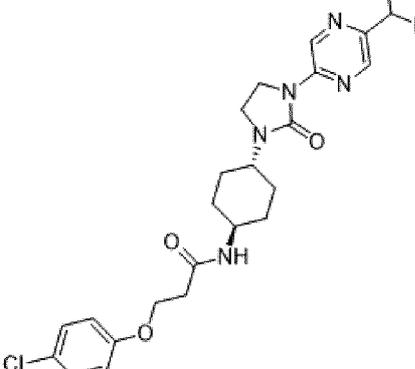
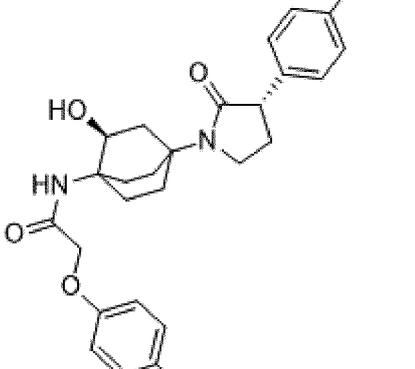
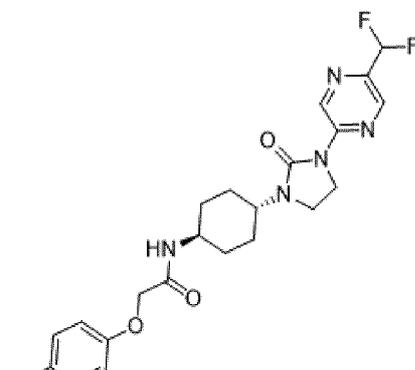
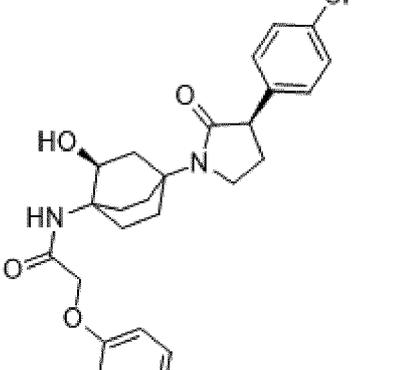
Номер соединения	Структура	Номер соединения	Структура
100		135	

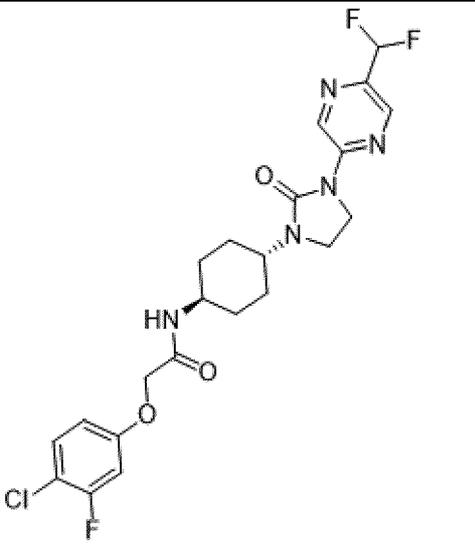
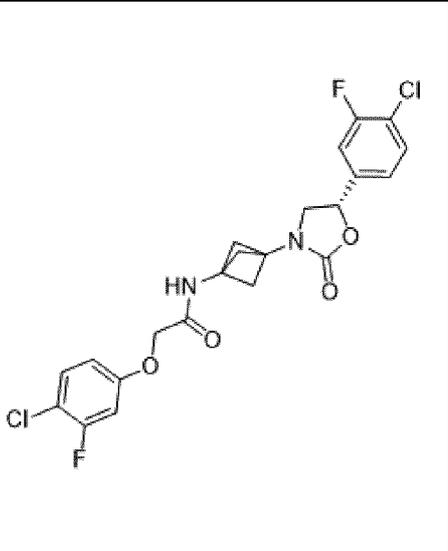
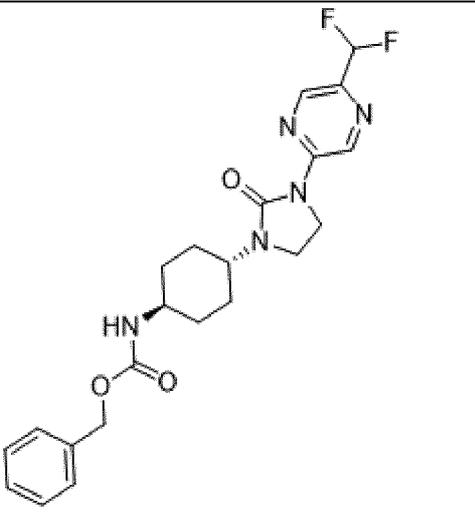
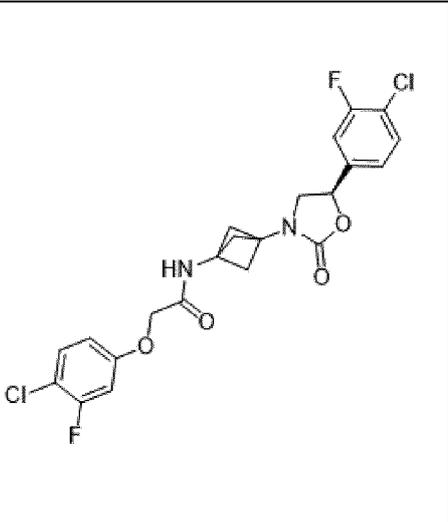
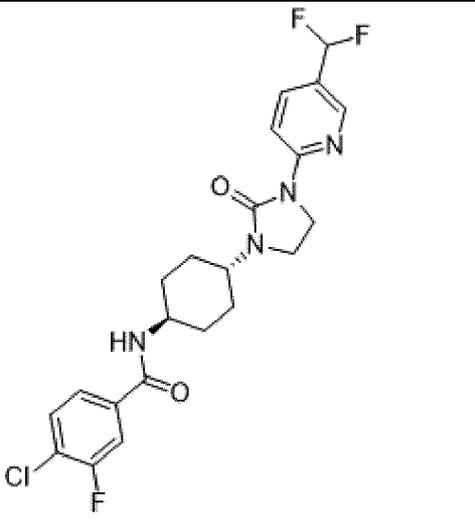
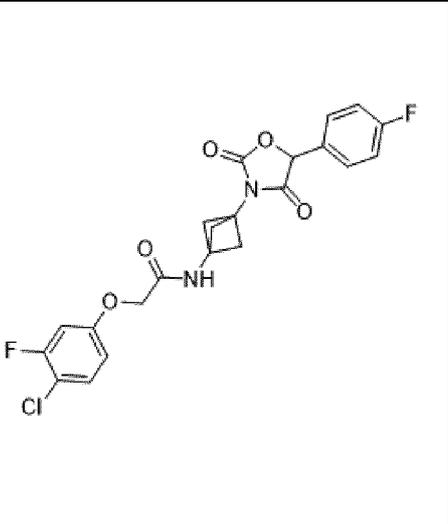
101		136	
102		137	
103		138	
104		139	

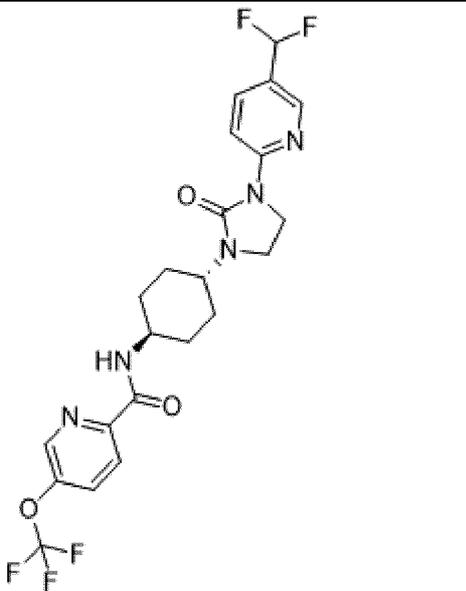
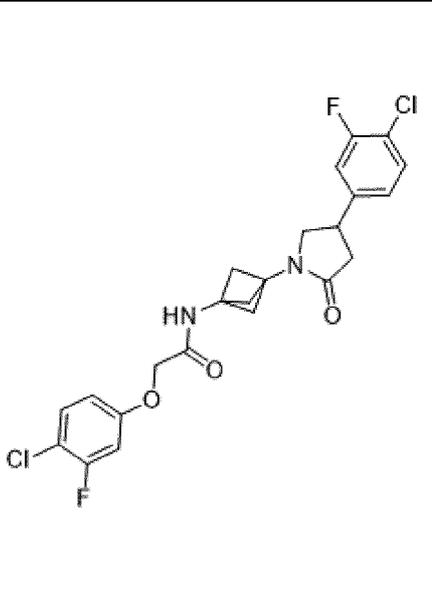
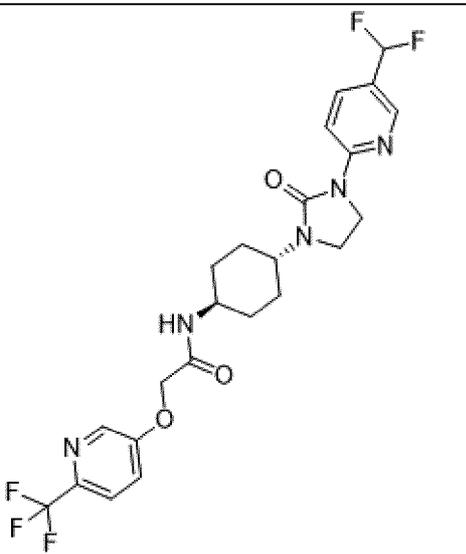
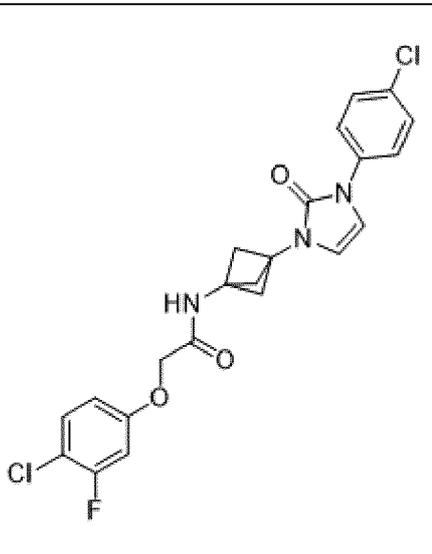
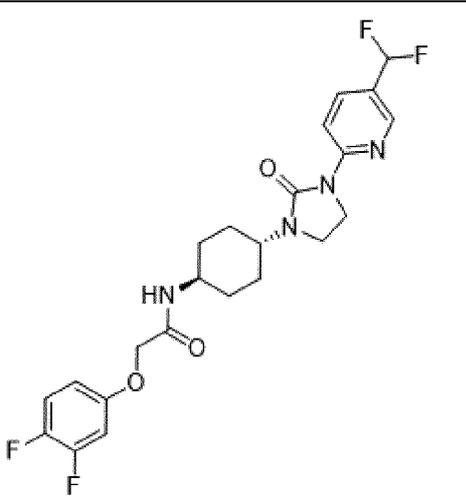
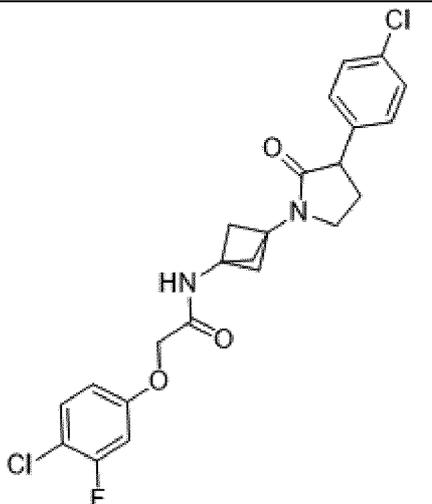
105		140	
106		141	
107		142	
108		143	

109		144	
110		145	
111		146	
112		147	

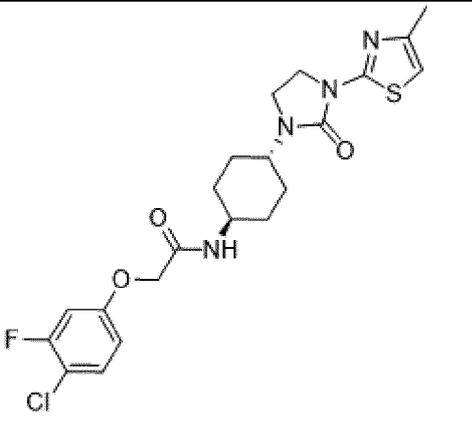
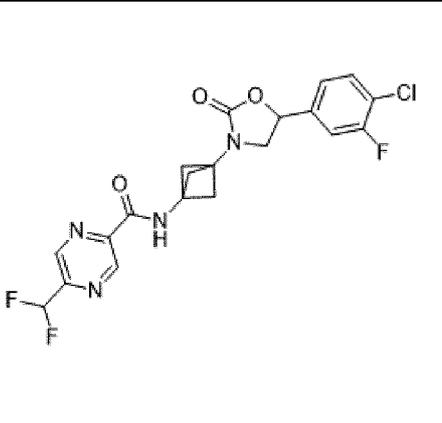
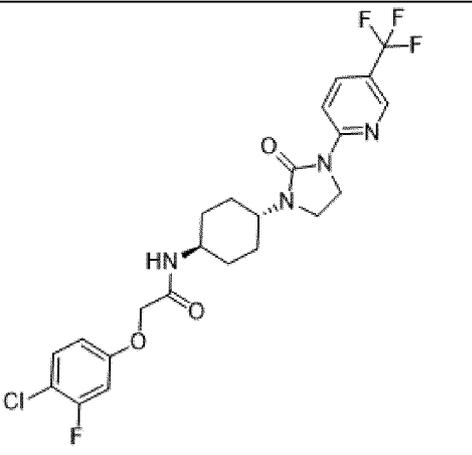
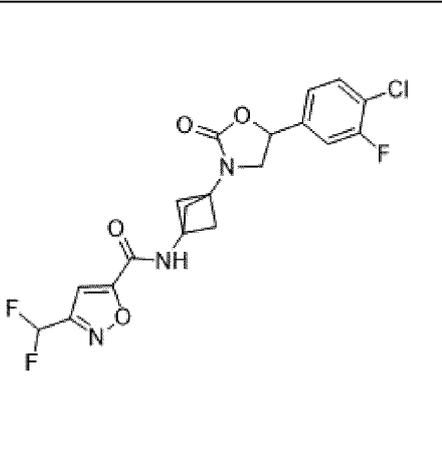
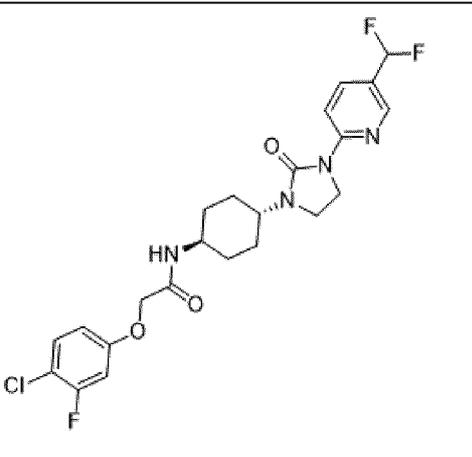
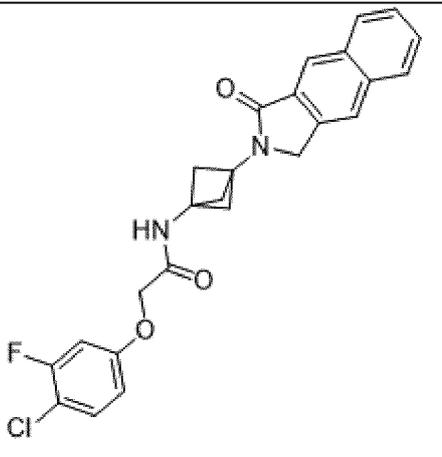
113		148	
114		149	
115		150	
116		151	

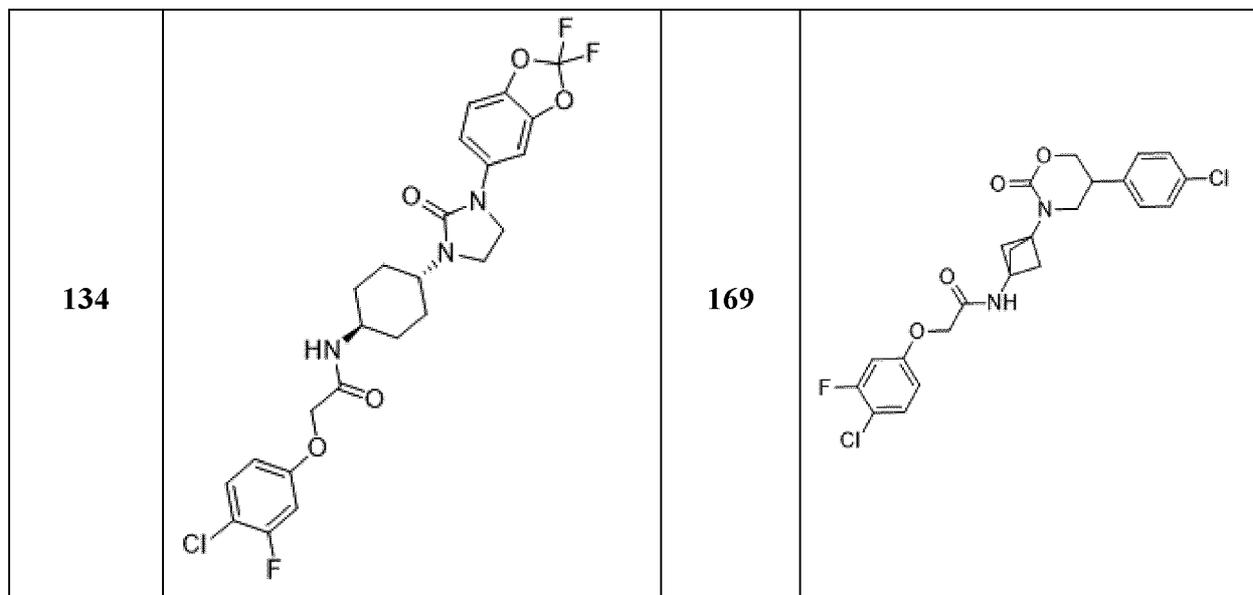
117		152	
118		153	
119		154	
120		155	

121	 <chem>Clc1ccc(F)cc1OCC(=O)N[C@H]2CCCC[C@H]2N3CCN(C3)C4=CN=C(C(F)F)N4</chem>	156	 <chem>Clc1ccc(F)cc1OCC(=O)N[C@H]2C=C[C@H]2N3CCN(C3)C4=CC=C(C=C4)C(F)C5=CC=C(C=C5)Cl</chem>
122	 <chem>c1ccccc1OC(=O)N[C@H]2CCCC[C@H]2N3CCN(C3)C4=NC=C(C(F)F)N4</chem>	157	 <chem>Clc1ccc(F)cc1OCC(=O)N[C@@H]2C=C[C@H]2N3CCN(C3)C4=CC=C(C=C4)C(F)C5=CC=C(C=C5)Cl</chem>
123	 <chem>Clc1ccc(F)cc1C[C@H]2CCCC[C@H]2N3CCN(C3)C4=CC=NC=C4C(F)F</chem>	158	 <chem>Fc1ccc(cc1)C2=CC(=O)N(C2)C3=C[C@H]3NC(=O)COc1ccc(Cl)c(F)c1</chem>

124		159	
125		160	
126		161	

127		162	
128		163	
129		164	
130		165	

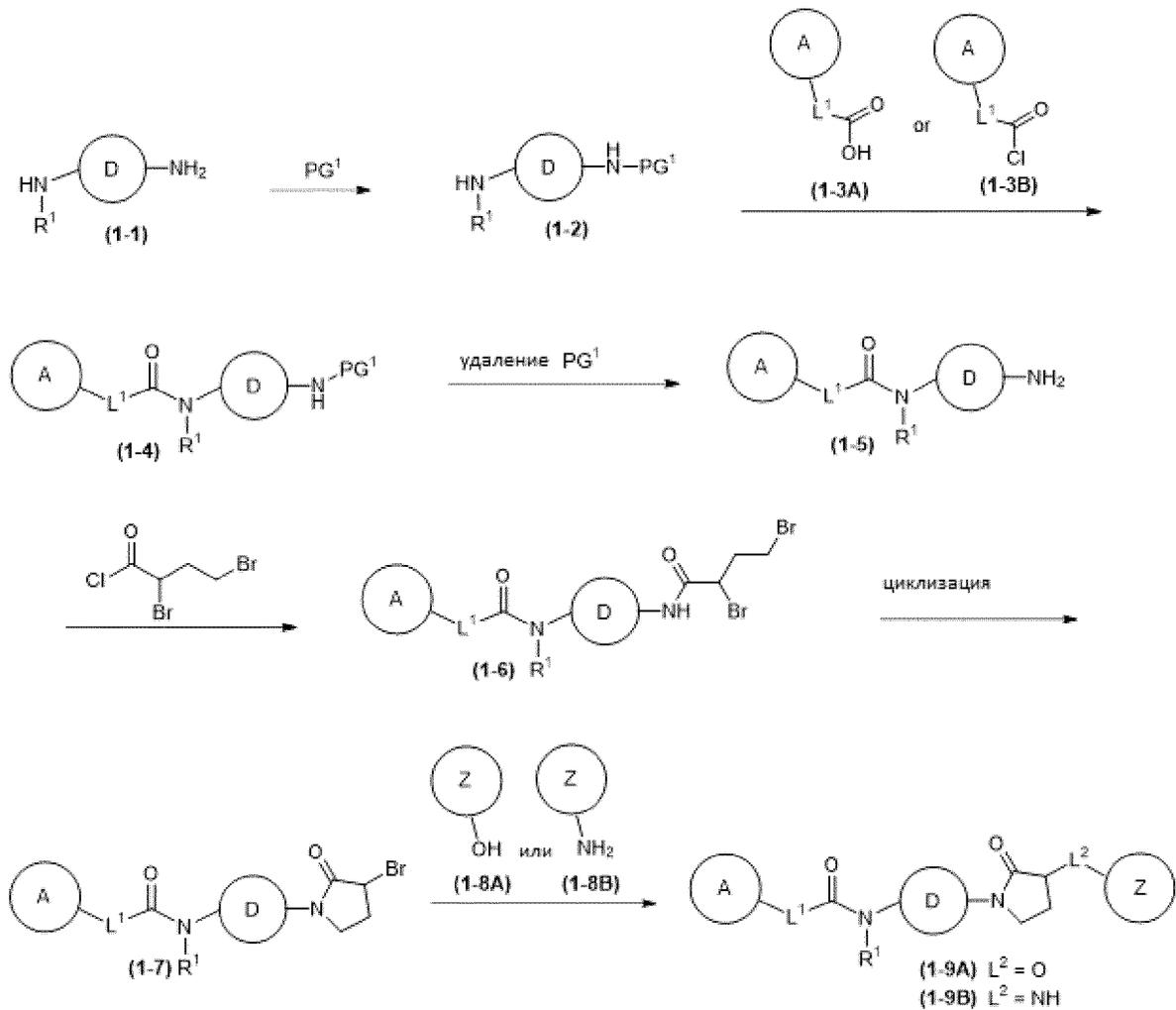
131		166	
132		167	
133		168	



Способы получения иллюстративных соединений

Соединения изобретения могут быть лучше поняты благодаря следующим схемам и способам синтеза, которые иллюстрируют пути, с помощью которых могут быть получены соединения. Соединения данного изобретения могут быть получены различными методами синтеза. Типичные методы синтеза показаны, но не ограничиваются ими, на Схеме 1-16. Переменные A, D, W, Z, L¹, L², R¹, R^W, T¹, T², T³ и T⁴ определены в соответствии с приведенными в данном документе определениями, например, в разделе «Краткое изложение сущности изобретения».

Схема 1: Типичная схема синтеза иллюстративных соединений изобретения.



Как показано на Схеме 1, соединения формулы (1-9А или 1-9В) могут быть изготовлены из соединений Формулы (1-1). Соединения Формулы (1-1) могут быть превращены в соединения Формулы (1-2) селективной установкой аминных защитных групп (PG^1 , напр. *tert*-бутоксикарбонил или бензилоксикарбонил) с использованием условий, известных специалисту в данной области техники. Амины формулы (1-2) могут сочетаться с карбоновыми кислотами формулы (1-3А) в условиях образования амидной связи с получением амидов формулы (1-4). Примеры условий, известных для генерации амидов из смеси карбоновой кислоты и амина включают, но не ограничиваются ими, добавление конденсирующего реагента, такого как *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимид или 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид (EDC, EDAC или EDCI), 1,3-дициклогексилкарбодиимид (DCC), бис(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфиновый хлорид (BOPCl), *N*-[(диметиламино)-1*H*-1,2,3-триазоло-[4,5-*b*]пиридин-1-илметиле]-*N*-метилметанамина гексафторфосфат *N*-оксид или 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N*, *N*, *N'*, *N'*-тетраметилуруния гексафторфосфат или 1-[бис(диметиламино)метиле]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния 3-оксидгексафторфосфат или 2-(3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизуруния гексафторфосфат(V) или 2-(7-аза-1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуруния гексафторфосфат (HATU), *O*-(бензотриазол-

1-ил)-*N, N, N', N'*-тетраметилурония тетрафторборат (ТВТУ), 2-(1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфат(V) (НВТУ), 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксид (ТЗР®), (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламино-морфолино-карбения гексафторфосфат (СОМУ®) и фтор-*N, N, N', N'*-тетраметилформамидиния гексафторфосфат. Связывающие реагенты могут быть добавлены в виде твердого вещества, раствора или в качестве реагента, связанного с твердым полимерным носителем.

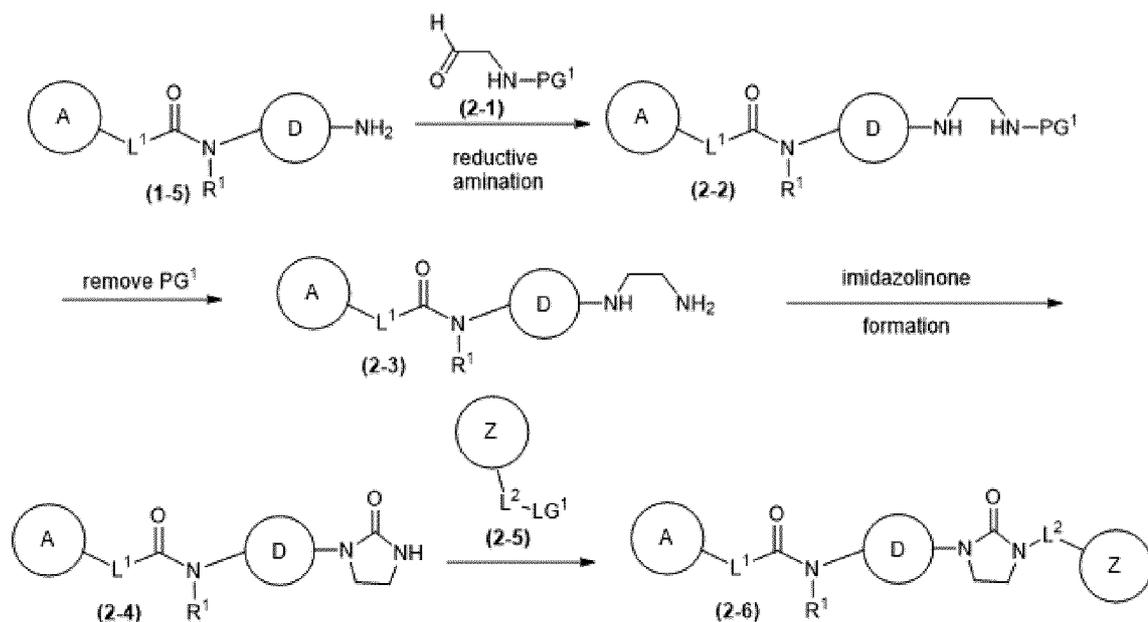
В дополнение к связывающим реагентам, вспомогательные связывающие реагенты могут облегчать реакцию связывания. Вспомогательные связывающие реагенты, которые часто используются в реакциях связывания, включают, но не ограничиваются ими 4-(диметиламино)пиридин (DMAP), 1-гидрокси-7-азабензотриазол (НОАТ) и 1-гидроксибензотриазол (НОВТ). Реакция может проводиться необязательно в присутствии основания, такого как триэтиламин или диизопропиламин. Реакцию связывания можно проводить в растворителях, таких как, но не ограничиваясь ими, тетрагидрофуран, *N, N*-диметилформамид, *N, N*-диметилацетамид, диметилсульфоксид, дихлорметан и этилацетат.

альтернативно, карбоновые кислоты формулы (1-3А) могут быть превращены в соответствующие хлорангидриды формулы (1-3В) путем взаимодействия с тионилхлоридом, PCl_3 , PCl_5 , цианурхлоридом или оксалилхлоридом. Реакции с тионилхлоридом и оксалилхлоридом могут катализироваться с помощью *N, N*-диметилформамида при температуре окружающей среды в растворителе, таком как дихлорметан. Полученные в результате кислотные хлориды формулы (1-3В) могут затем реагировать с аминами формулы (1-2), необязательно в присутствии основания, такого как основание третичного амина, такого как триэтиламин или диизопропилэтиламин, или ароматического основания, такого как пиридин, при комнатной температуре в растворителе, таком как дихлорметан, с получением амидов формулы (1-4).

С соединений формулы (1-4) можно снять защиту, используя условия, известные специалисту в данной области и зависящие от защитной группы (PG^1), используемой для получения соединений формулы (1-5). Соединения формулы (1-5) могут взаимодействовать с хлорангидридом 2,4-дибромбутаноилхлоридом необязательно в присутствии основания, такого как основание третичного амина, такого как триэтиламин или диизопропилэтиламин, или ароматического основания, такого как пиридин, при комнатной температуре в растворителе, таком как дихлорметан, с получением амидов формулы (1-6).

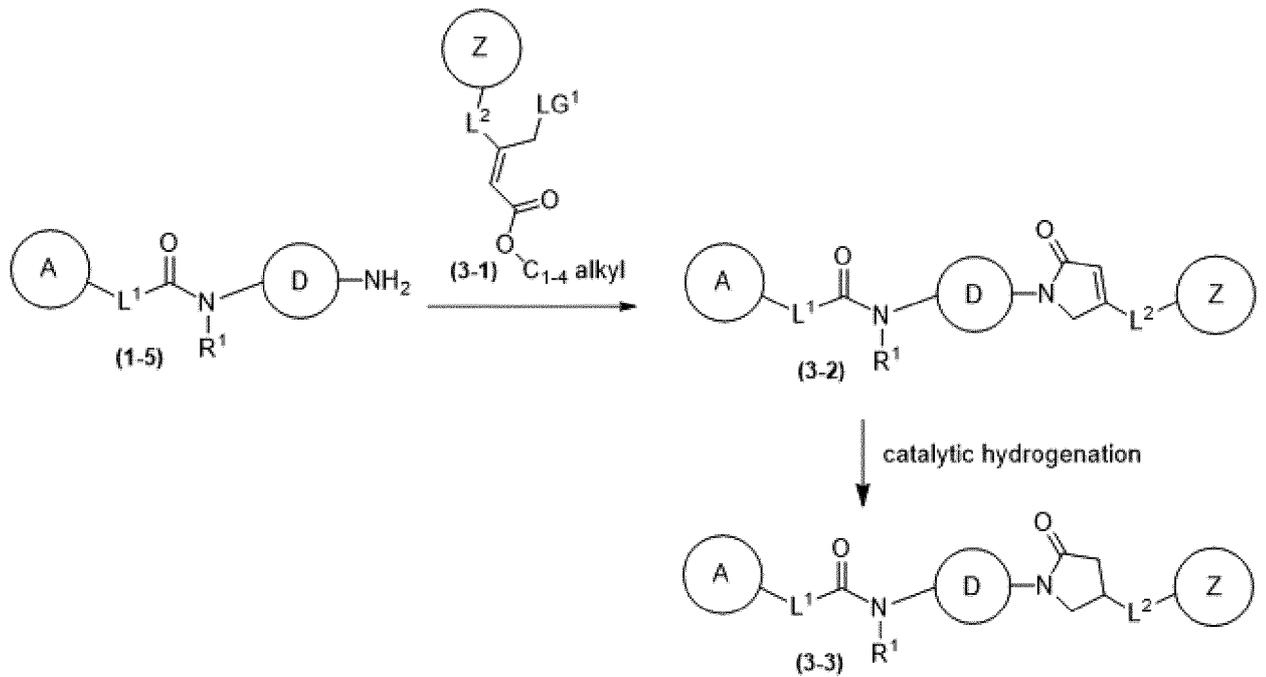
Соединения формулы (1-6) можно циклизовать, используя подходящее основание для депротонирования амида азота, такое как бис(триметилсилил)амид лития, в растворителе, таком как тетрагидрофуран, с получением соединений формулы (1-7). Соединения формулы (1-7) могут реагировать с соединениями формулы (1-8а или 1-8В) в условиях нуклеофильного замещения в присутствии подходящего основания, такого как карбонат калия, с получением соединений формулы (1-9А или 1-9В) соответственно. Соединения формулы (1-9А или 1-9В) представляют собой соединения Формулы (I).

Схема 2: Типичная схема синтеза иллюстративных соединений изобретения.



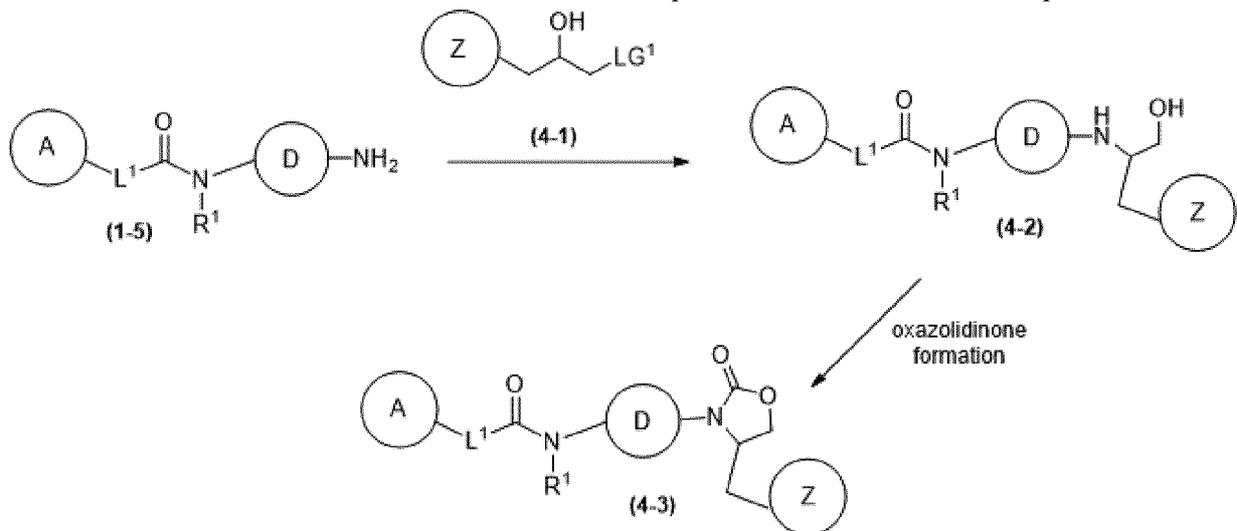
Как показано на схеме 2, соединения Формулы (2-6) могут быть изготовлены из соединений Формулы (1-5). Соединения формулы (1-5) могут быть восстановительно аминированы соединениями формулы (2-1), где PG¹ представляет собой подходящую защитную группу амина, с получением соединений формулы (2-2). Удаление защитной группы амина соединений формулы (2-2) с использованием условий, известных специалисту в данной области и зависящих от защитной группы (PG¹), дает соединения формулы (2-3), которые впоследствии могут быть циклизованы посредством условия образования имидазолинона с использованием первичных и вторичных аминогрупп для получения соединений формулы (2-4). Соединения формулы (2-3) могут быть обработаны обрабатывать реагентом карбонилирования, таким как *N, N'*-карбонилдиимидазол, в присутствии основания третичного амина, такого как 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен. Соединения формулы (2-4) могут быть обработаны соединениями формулы (2-5), где LG¹ представляет собой уходящую группу, например галоген или сульфат, в условиях реакции нуклеофильного замещения (когда L² представляет собой связь) с получением соединений формулы (2-6). Когда L² представляет собой связь, можно использовать условия реакции замещения в ароматическое ядро, такие как условия катализируемой палладием реакции кросс-сочетания соединений формулы (2-5) с соединениями формулы (2-4) с получением соединений формулы (2-6). Пример условий реакции кросс-сочетания с использованием палладия включает, но не ограничивается ими, палладиевый катализатор (например, трис(добензилиденацетон)дипалладий(0)), лиганд (например, 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (XPhos)) и основание (например, карбонат цезия), нагретые в растворителе (например, диоксане) в инертной атмосфере. Соединения формулы (2-6) представляют собой соединения Формулы (I).

Схема 3: Типичная схема синтеза иллюстративных соединений изобретения.



Как показано на схеме 3, соединения Формулы (3-2) могут быть изготовлены из соединений Формулы (1-5). Соединения формулы (1-5) могут быть обработаны соединениями формулы (3-1) в присутствии третичного амина, такого как *N,N*-диизопропилэтиламин, в подходящем растворителе, таком как пропионитрил, при повышенной температуре с получением соединения формулы (3-2). Соединения формулы (3-2) представляют собой соединения Формулы (I). Соединения формулы (3-2) могут быть превращены в соединения формулы (3-3) посредством каталитического гидрирования. Соединения формулы (3-3) представляют собой соединения Формулы (I).

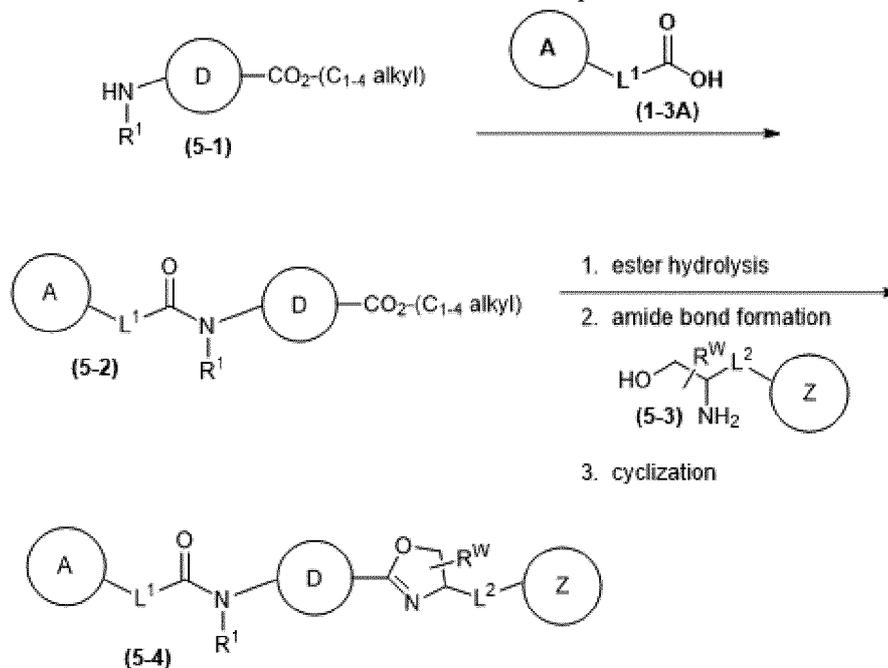
Схема 4: Типичная схема синтеза иллюстративных соединений изобретения.



Как показано на схеме 4, соединения Формулы (4-3) могут быть изготовлены из соединений Формулы (1-5). Соединения формулы (1-5) могут быть обработаны соединениями формулы (4-1), где LG¹ представляет собой уходящую группу, например галоген или сульфат, в присутствии третичного амина, такого как *N,N*-диизопропилэтиламин, в растворителе, таком как *N,N*-диметилформамид при повышенной

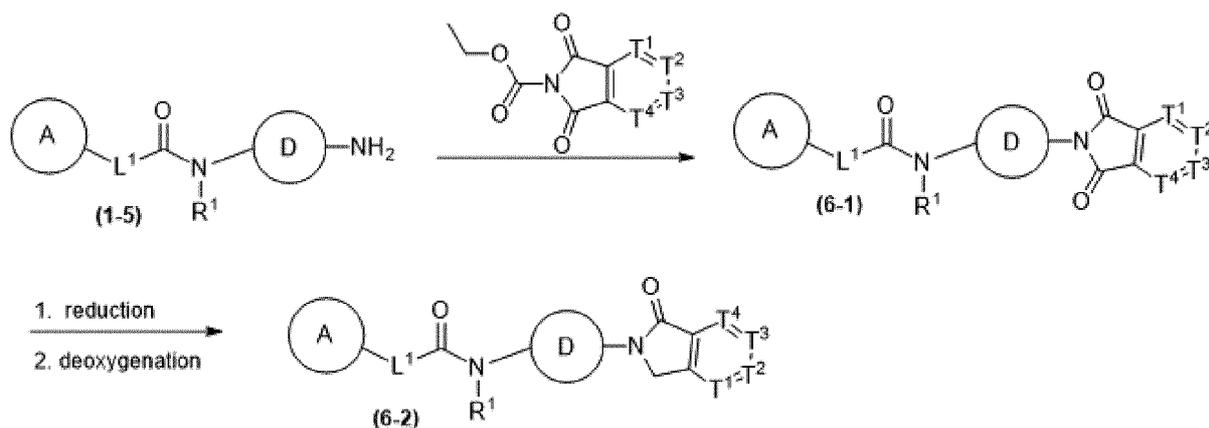
температуре в микроволновом реакторе с получением соединения формулы (4-2). Соединения формулы (4-2) могут быть обработаны реагентом карбонилирования, таким как 4-нитрофенилкарбонхлоридат, в присутствии третичного амина, такого как *N,N*-диизопропилэтиламин, в растворителе, таком как ацетонитрил, при повышенной температуре в микроволновой печи с получением соединения формулы (4-3). Соединения формулы (4-3) представляют собой соединения Формулы (I).

Схема 5: Типичная схема синтеза иллюстративных соединений изобретения.



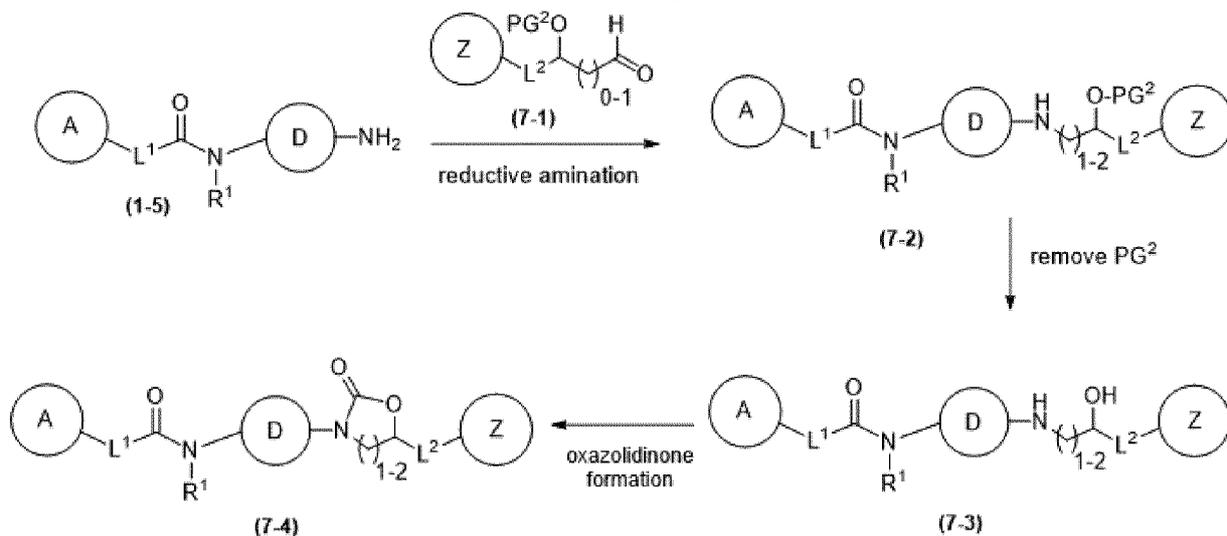
Как показано на Схеме 5, соединения формулы (5-4) могут быть изготовлены из соединений Формулы (5-1). Соединения формулы (5-1) могут быть соединены с соединениями формулы (1-3A) в условиях реакции образования амидной связи, описанной на схеме 1 с получением соединений формулы (5-2). Соединения формулы (5-2) могут быть превращены в соединения формулы (5-4) в трехстадийном процессе. На первой стадии сложные эфиры Формулы (5-2) могут быть гидролизованы с соответствующими карбоновыми кислотами с использованием условий, известных специалисту в данной области техники. Карбоновые кислоты могут реагировать с соединениями формулы (5-3) в условиях реакции образования амидной связи, описанной на схеме 1. Полученные амиды могут быть обработаны *n*-толуолсульфонилхлоридом в присутствии третичного амина, такого как триэтиламин и 4-(диметиламино)пиридин, в растворителе, таком как дихлорметан, при комнатной температуре, или метансульфоновой кислотой в нагретом толуоле, с получением соединения формулы (5-4). Соединения формулы (5-4) представляют собой соединения формулы (I).

Схема 6: Типичная схема синтеза иллюстративных соединений изобретения.



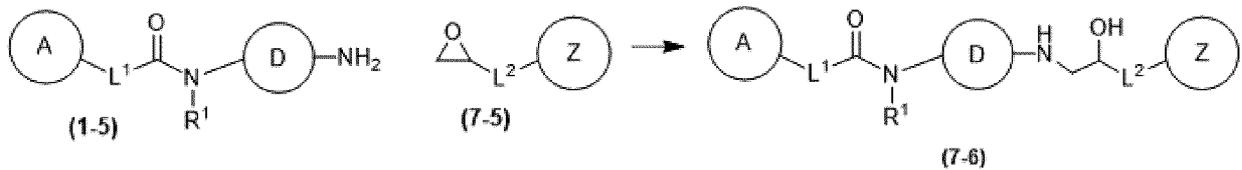
Как показано на схеме 6, соединения Формулы (6-2) могут быть изготовлены из соединений Формулы (1-5). Соединения формулы (1-5) могут быть обработаны этил 1,3-диоксоизоиндолин-2-карбоксилатом в присутствии третичного амина, такого как триэтиламин, в растворителе, таком как тетрагидрофуран, с получением соединений формулы (6-1). Соединения формулы (6-1) могут быть превращены в соединения формулы (6-2) в двухстадийном процессе с получением соединений формулы (6-2). На первом этапе одна из карбонильных групп имидов формулы (6-1) может быть восстановлена до соответствующего спирта реагированием с цинком в уксусной кислоте при повышенной температуре. Полученный 3-гидроксиизоиндолин-1-он может быть дезоксигенирован с использованием триэтилсилана в присутствии трифторуксусной кислоты в растворителе, таком как метилхлорид, с получением соединений формулы (6-2). Соединения формулы (6-2) представляют собой соединения формулы (II).

Схема 7: Типичная схема синтеза иллюстративных соединений изобретения.



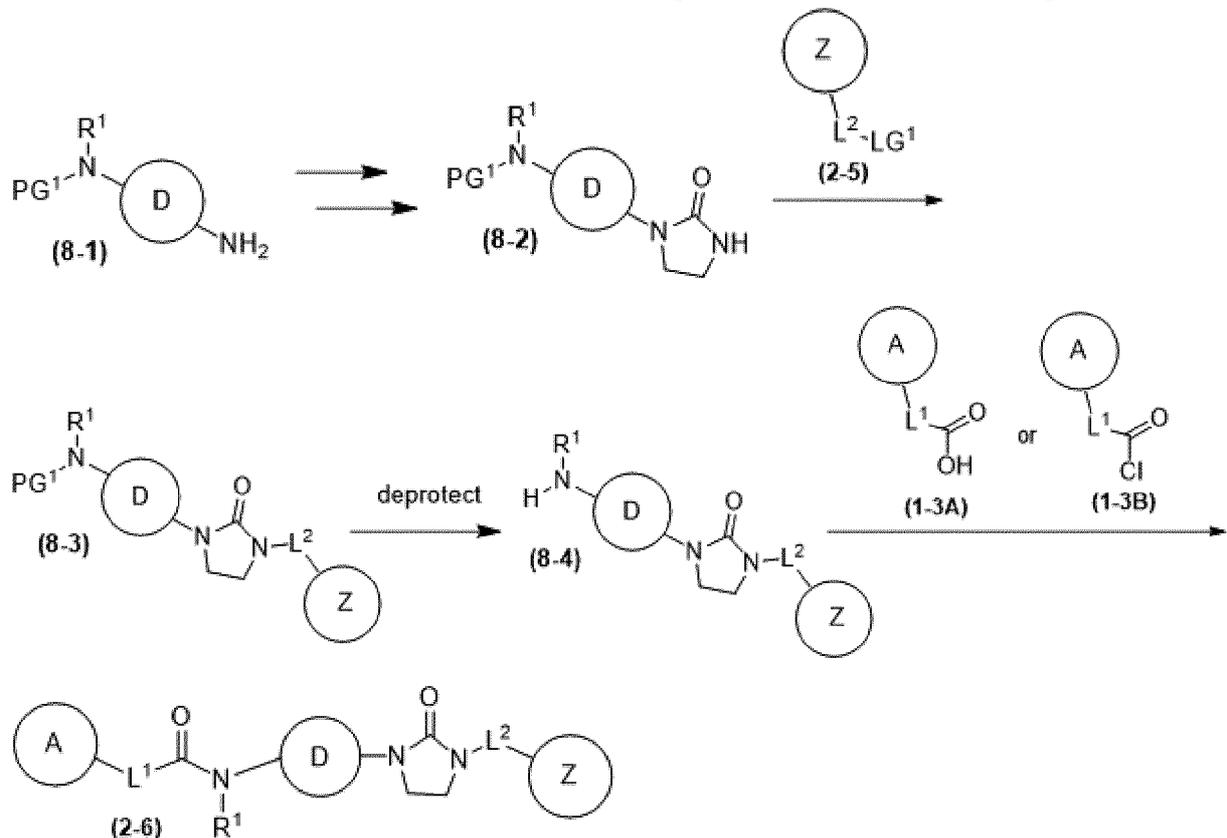
Как показано на схеме 7, соединение формулы (7-4) могут быть изготовлено из соединений формулы (1-5). Соответственно, соединения формулы 1-5 могут быть обработаны в условиях восстановительного аминирования соединениями формулы (7-1), где PG² представляет собой гидроксилзащитную группу, например триалкилсилан, с получением соединений формулы (7-2). Затем соединения формулы (7-2) могут быть обработаны в условиях, известных специалисту в данной области техники, и в

зависимости от конкретной защитной группы для удаления защитной группы PG^2 получают соединения формулы (7-3). Например, когда PG^2 представляет собой *трет*-бутилдиметилсилил, обработка фторидом тетра-*n*-бутиламония в растворителе, таком как тетрагидрофуран, обнажает соответствующую гидроксигруппу. Соединения формулы (7-3) могут быть обработаны реагентом карбонилирования, таким как 4-нитрофенилкарбонхлоридат, в присутствии основания, такого как основание на основе третичного амина, например триэтиламина, или ароматического основания, например, пиридина, или их комбинации, в нагретом растворителе, таком как ацетонитрил, с получением соединения формулы (7-4). Нагрев может выполняться либо традиционно, либо с микроволновым облучением. Соединения формулы (7-4) представляют собой соединения формулы (I).



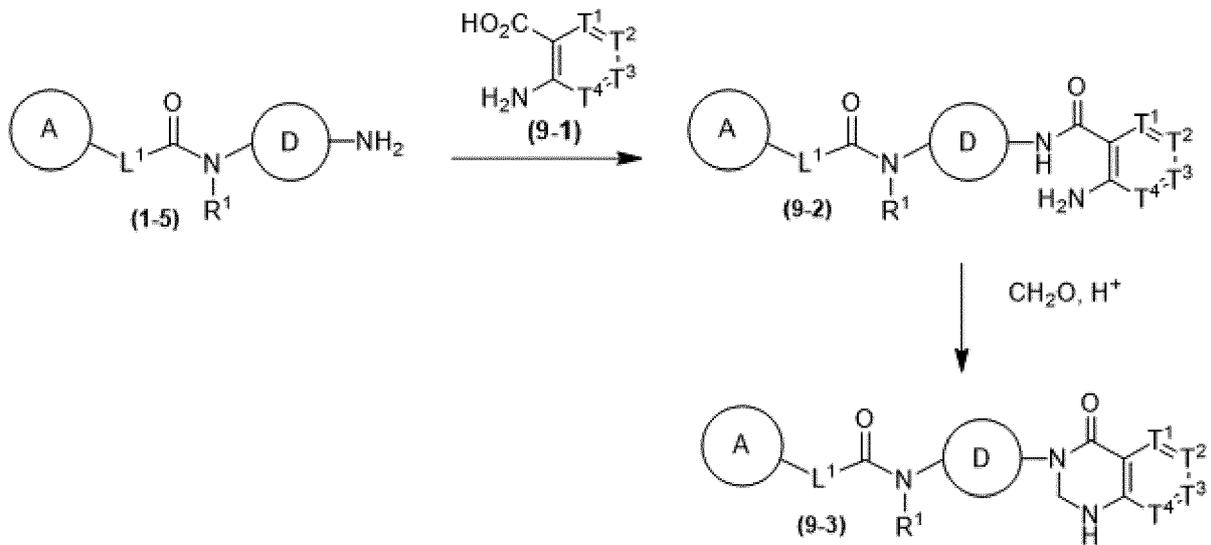
В качестве альтернативы последовательности, показанной выше, соединения формулы (1-5) могут взаимодействовать с оксиранами формулы (7-5) в нагретом растворителе, таком как, но не ограничиваясь им, этанол, с получением соединений формулы (7-6). Соединения формулы (7-6) могут быть преобразованы в оксазолидиноны с использованием способов, описанных выше, для превращения соединений формулы (7-3) в соединения формулы (7-4).

Схема 8: Типичная схема синтеза иллюстративных соединений изобретения.



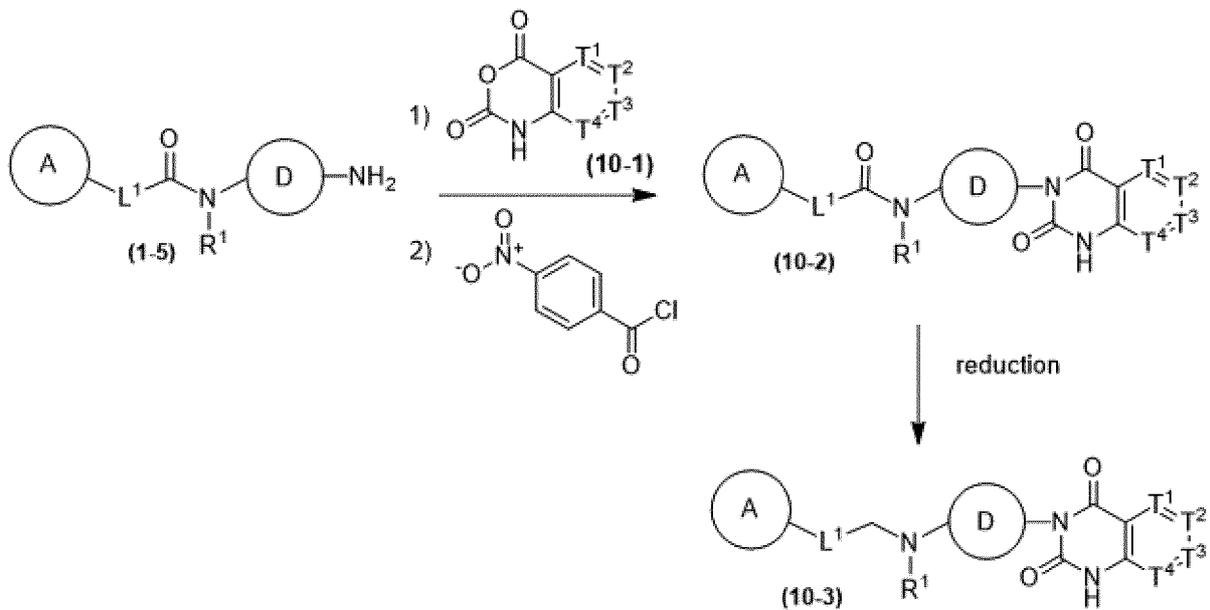
Как показано на схеме 8, соединения Формулы (2-6) могут быть изготовлены из соединений Формулы (8-1). Соединения формулы (8-1), где PG^1 представляет собой подходящую защитную группу амина, могут быть превращены в соединения формулы (8-2) с использованием методологий, описанных на схеме 2, для превращения соединений формулы (1-5) в соединения формула (2-4). Соединения формулы (8-2) могут затем взаимодействовать с соединениями формулы (2-5) с получением соединений формулы (8-3) с использованием методологий, описанных на схеме 2, для превращения соединений формулы (2-4) в соединения формулы (2-6). Защитная группа амина, PG^1 , может быть удалена из соединений формулы (8-3) в условиях, известных специалисту в данной области и зависящих от конкретной защитной группы, с получением соединений формулы (8-4). Например, когда защитной группой является бензилоксикарбонил, обработка нагретой трифторуксусной кислотой в герметично запечатанной пробирке в реактор удаляет защитную группу. Соединения формулы (8-4) могут быть связаны с соединениями формулы (1-3а) или формулы (1-3В) в условиях, описанных на схеме 1, для превращения соединений формулы (1-2) в соединения формулы (1-4), чтобы получить соединения формулы (2-6). Соединения формулы (2-6) представляют собой соединения формулы (I).

Схема 9: Типичная схема синтеза иллюстративных соединений изобретения.



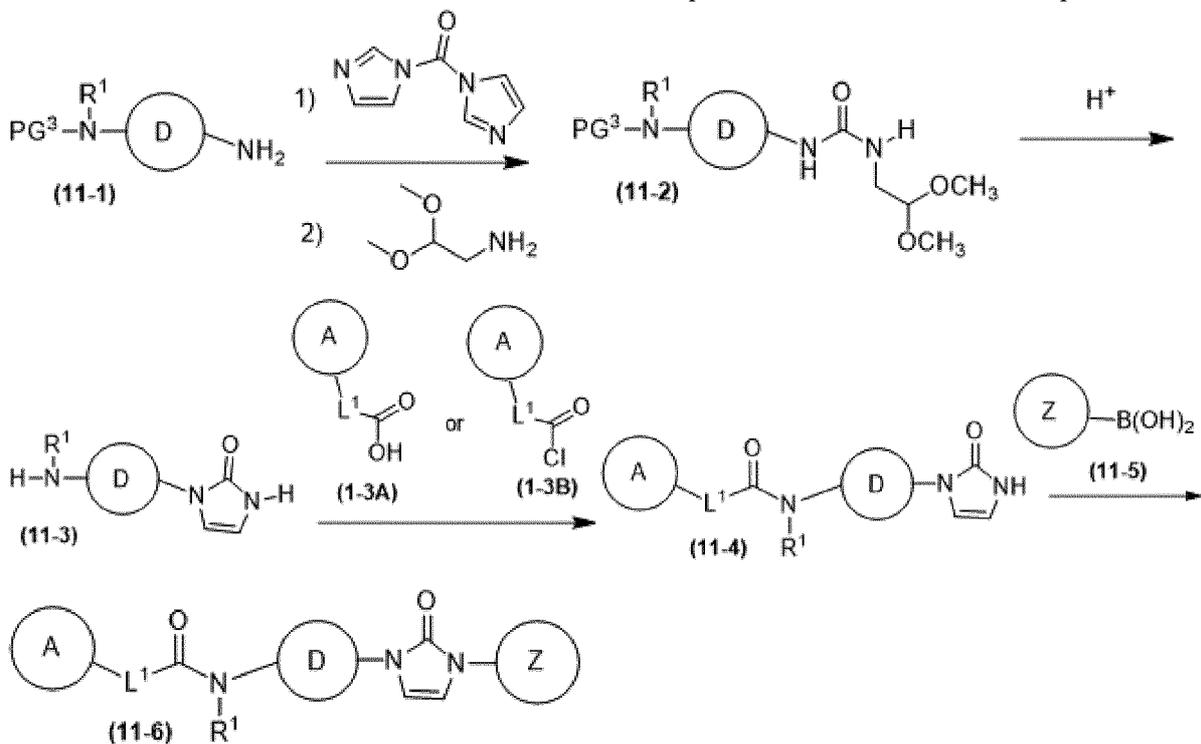
Как показано на схеме 9, соединения Формулы (1-5) могут быть превращены в соединения Формулы (9-3). Соединения формулы (1-5) могут взаимодействовать с соединениями формулы (9-1) в условиях реакции образования амидной связи, описанной на схеме 1 с получением соединений формулы (9-2). Соединения формулы (9-2) могут взаимодействовать с формальдегидом в присутствии кислотного катализатора, такого как соляная кислота, в растворителе, таком как нагретый 1,2-диметоксиэтан, с получением соединений формулы (9-3). Соединения формулы (9-3) представляют собой соединения Формулы (I).

Схема 10: Типичная схема синтеза иллюстративных соединений изобретения.



Как показано на схеме 10, соединения формулы (1-5) могут быть превращены в соединения формулы (10-2) и соединения формулы (10-3). Соединения формулы (1-5) могут взаимодействовать с соединениями формулы (10-1) в растворителе, таком как нагретый тетрагидрофуран. Последующая обработка 4-нитробензоилхлоридом при продолжении нагревания дает соединения формулы (10-2). Амид соединений формулы (10-2) может быть восстановлен с помощью восстановителя, такого как гидрид диизобутилалюминия, при комнатной температуре или около нее в растворителе, таком как тетрагидрофуран, с получением аминов соединений формулы (10-3). Соединения формулы (10-2) и соединения формулы (10-3) представляют собой соединения формулы (I).

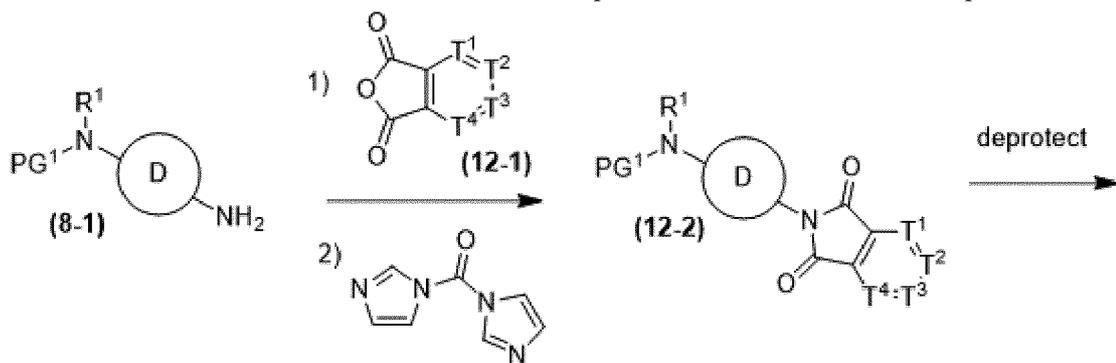
Схема 11: Типичная схема синтеза иллюстративных соединений изобретения.

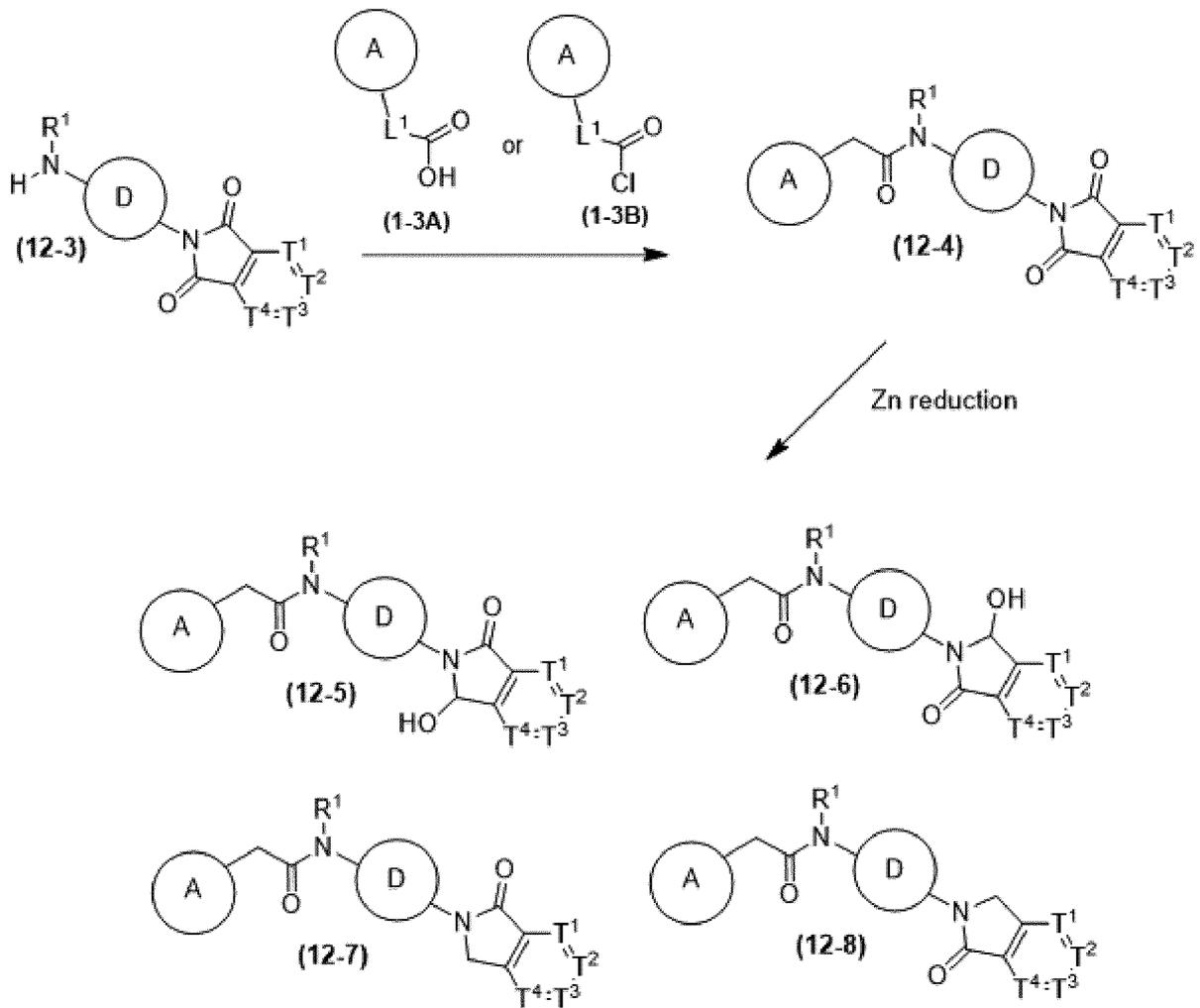


Как показано на схеме 11, соединения формулы 11-1 могут быть превращены в

соединения формулы (11-6). Соединения формулы (11-1), где PG^3 представляет собой защитную группу амина, удаляемую в кислотных условиях, могут сначала взаимодействовать с N, N' -карбонилдиимидазолом в присутствии основания третичного амина в растворителе, таком как N, N -диметилформамид, а затем с 2,2-диметоксиэтанамином с получением соединений формулы (11-2). Соединения (11-2) могут реагировать в кислых условиях, таких как соляная кислота, в диоксане в необязательно нагретом растворителе, таком как метанол, для удаления защитной группы PG^3 , и подвергаться циклизации с образованием дигидро-2*H*-имидазол-2-она с получением соединений формулы (11-3). Амины формулы (11-3) могут быть связаны с карбоновыми кислотами формулы (1-3а) в условиях образования амидной связи с получением амидов формулы (11-4) в условиях, описанных на схеме 1. Альтернативно, хлориды карбоновых кислот формулы (1-3В) могут взаимодействовать с аминами формулы (11-3), необязательно в присутствии основания, такого как основание третичного амина, такого как триэтиламин или диизопропилэтиламин, или ароматического основания, такого как пиридин, при комнатной температуре в растворителе, таком как дихлорметан, с получением амидов формулы (11-4). Соединения формулы (11-4) могут быть обработаны соединениями формулы (11-5) (бороновая кислота или боронат) в условиях реакции замещения в ароматическое ядро, таких как условия катализируемой медью реакции кросс-сочетания, с получением соединений формулы (11-6). Пример условий катализируемой медью реакции перекрестного сочетания включает, но не ограничивается ими, диацетоксигруппу, третичное аминное основание и порошкообразные 5\AA сита в нагретом N, N -диметилформамиде в инертной атмосфере. Соединения формулы (11-6) представляют собой соединения Формулы (I).

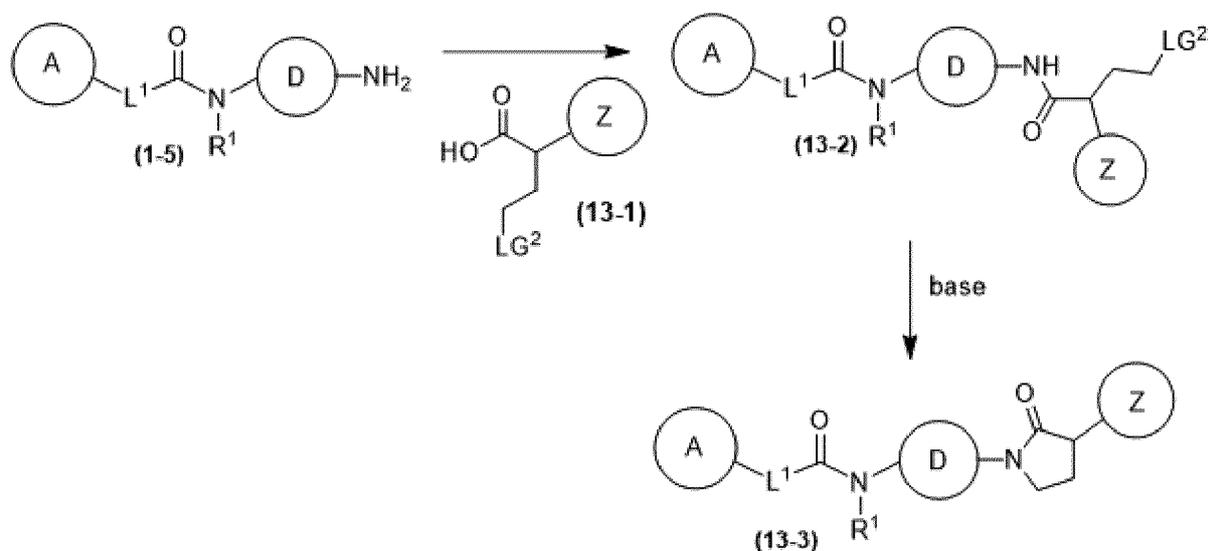
Схема 12: Типичная схема синтеза иллюстративных соединений изобретения.





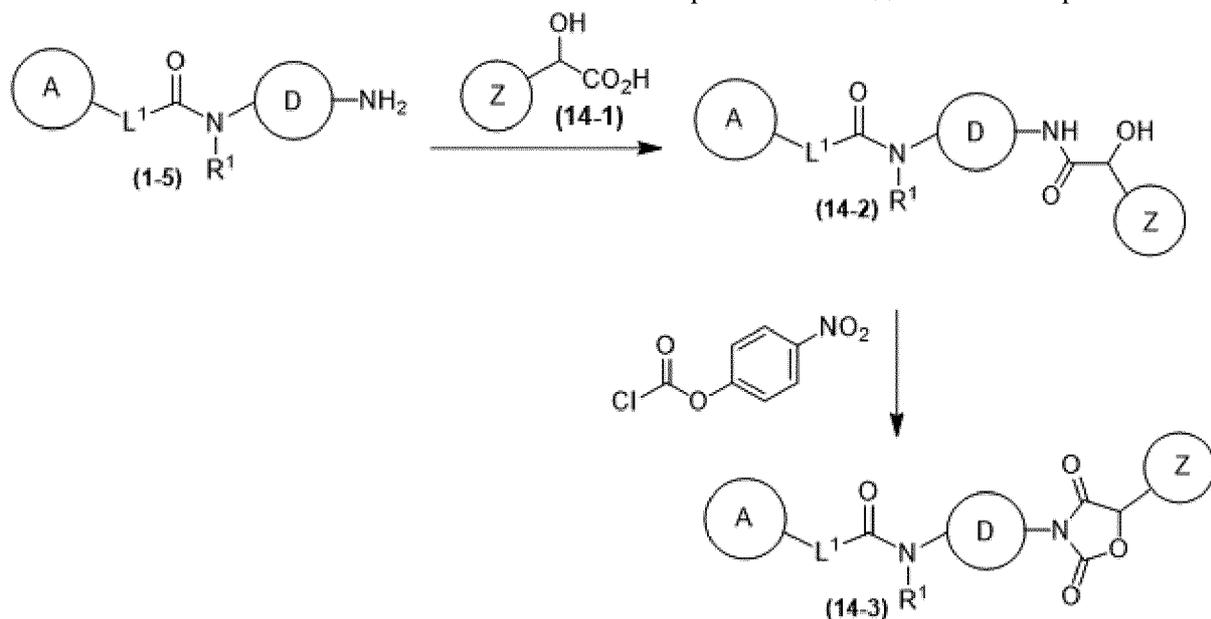
Как показано на схеме 12, соединения Формулы (8-1) могут быть превращены в соединения Формулы (12-5), Формулы (12-6), Формулы (12-7) и Формулы (12-8). Соединения формулы (8-1), где PG¹ представляет собой подходящую защитную группу амина, можно превратить в соединения формулы (12-2), сначала подвергая реакции с соединениями формулы (12-1) в нагретом растворителе, таком как хлороформ, а затем подвергая реакции с N, N'-карбонилдиимдазолом в том же нагретом растворителе. Защитная группа может быть удалена из соединений формулы (12-2) с использованием процедур, известных специалисту в данной области и зависящих от конкретной защитной группы, с получением соединений формулы (12-3). Соединения формулы (12-3) могут взаимодействовать с соединениями формулы (1-3а) или формулы (1-3В) в условиях, описанных на схеме 1, с получением соединений формулы (12-4). Соединения формулы (12-4) могут реагировать с цинковой пылью в уксусной кислоте и, необязательно, в присутствии этилацетата с получением изомерных соединений формулы (12-5) и соединений формулы (12-6) или изомерных соединений формулы (12-7) и соединений формулы (12-8). Соединения формулы (12-5), формулы (12-6), формулы (12-7) и формулы (12-8) представляют собой соединения Формулы (I).

Схема 13: Типичная схема синтеза иллюстративных соединений изобретения.



Как показано на схеме 13, соединения Формулы (1-5) могут быть превращены в соединения Формулы (13-3). Соединения формулы (1-5) могут реагировать с соединениями формулы (13-1), где LG² представляет собой уходящую группу, такую как, но не ограничиваясь этим, хлор, в условиях образования амидной связи, описанных на схеме 1, с получением соединений формулы (13-2). Соединения формулы (13-2) могут реагировать с основанием, таким как трет-бутоксид калия, в растворителе, таком как тетрагидрофуран, с получением лактамов формулы (13-3). Соединения формулы (13-3) представляют собой соединения Формулы (I).

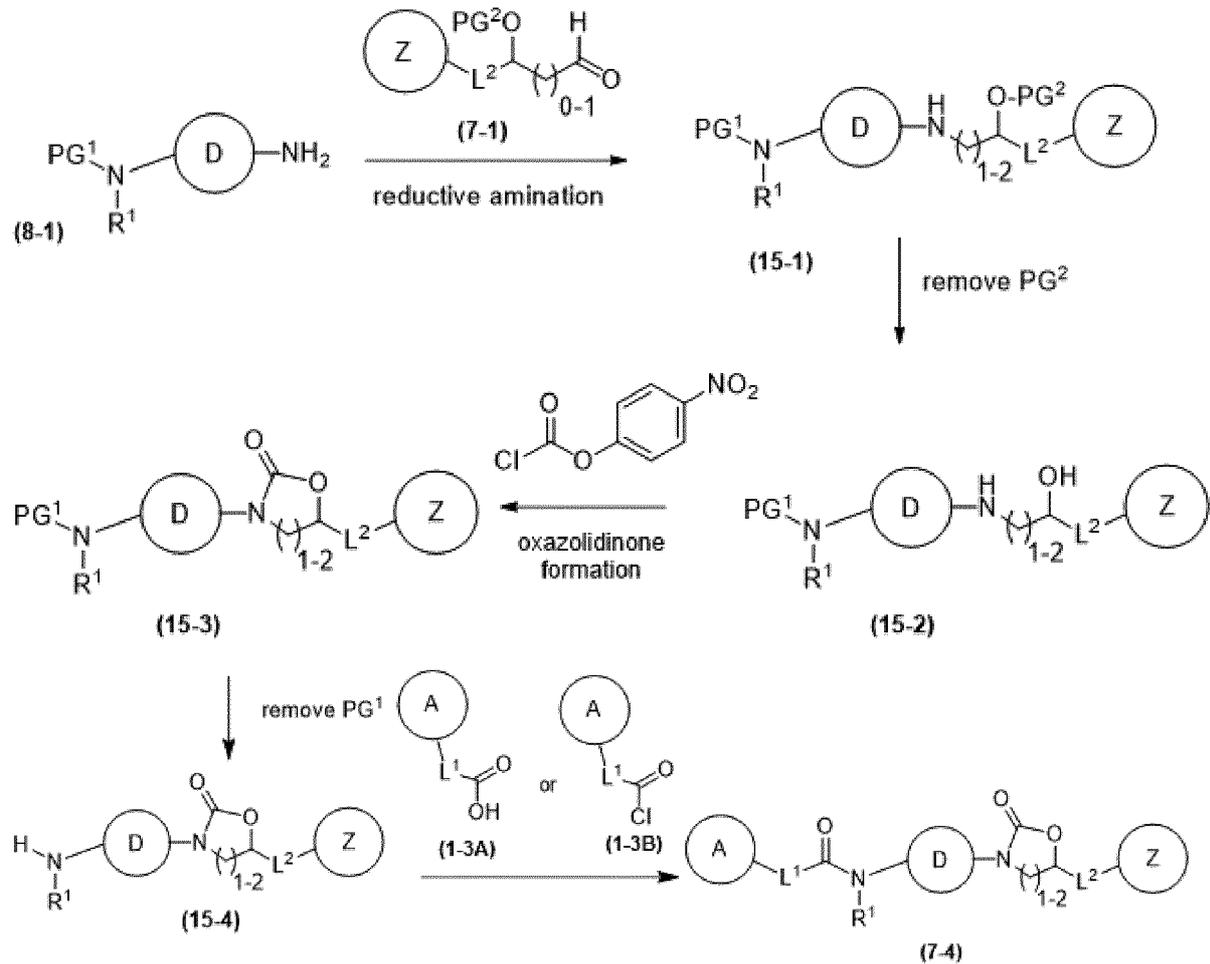
Схема 14: Типичная схема синтеза иллюстративных соединений изобретения.



Как показано на схеме 14, соединения формулы (14-3) могут быть изготовлены начиная с соединений формулы (1-5). Соединения формулы (1-5) могут взаимодействовать с соединениями формулы (14-1) в условиях реакции образования амидной связи, описанной на схеме 1, с получением соединений формулы (14-2). Соединения формулы (14-2) могут взаимодействовать с 4-нитрофенилкарбонхлоридом, основанием третичного амина, таким как *N,N*-диизопропилэтиламин и пиридин, в нагретом растворителе, таком как

ацетонитрил, с получением соединений формулы (14-3). Нагревание может быть достигнуто стандартным способом или с помощью микроволнового излучения. Соединения формулы (14-3) представляют собой соединения Формулы (I).

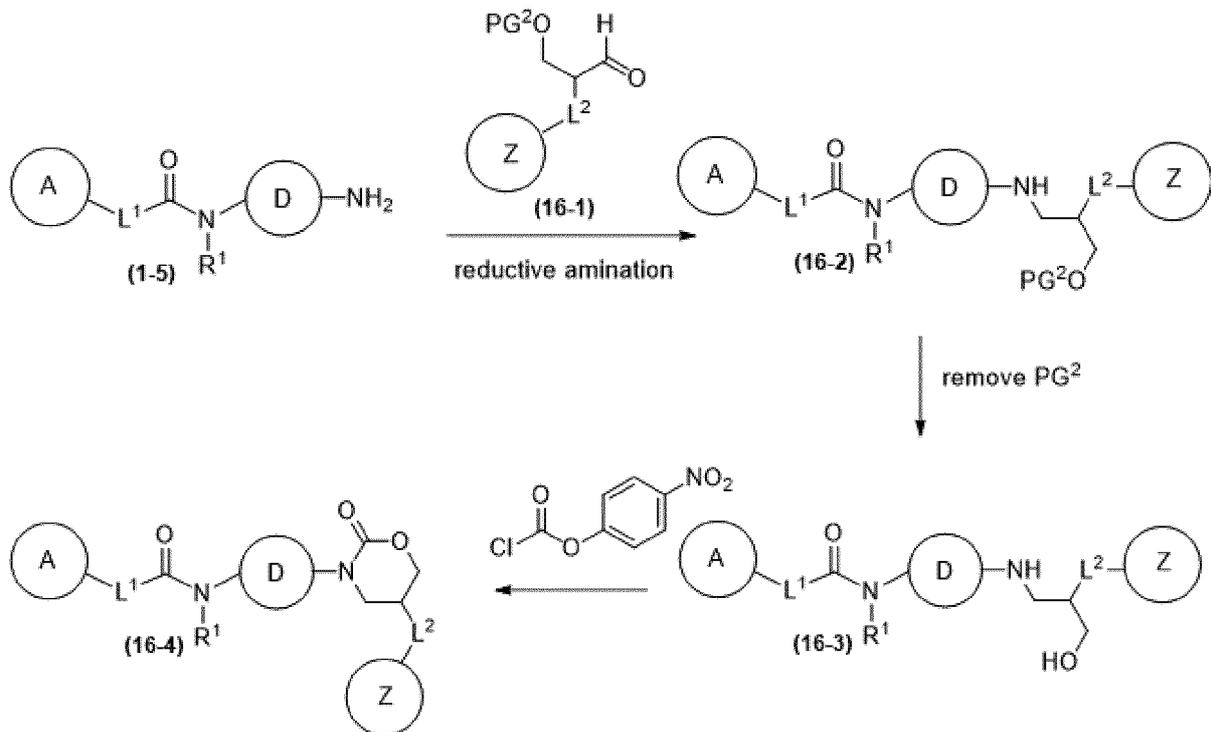
Схема 15: Типичная схема синтеза иллюстративных соединений изобретения.



Как показано на схеме 15, соединения формулы (7-4) могут быть изготовлены из соединений формулы (8-1). Соответственно, соединения формулы (8-1), где PG^1 представляет собой подходящую аминную защитную группу, могут быть обработаны в условиях восстановительного аминирования соединениями формулы (7-1), где PG^2 представляет собой гидроксильную защитную группу, например триалкилсилил, с получением соединений формулы (15-1). Соединения формулы (15-1) затем могут быть обработаны в условиях, известных специалисту в данной области техники, и в зависимости от конкретной защитной группы для удаления защитной группы PG^2 и получения соединений формулы (15-2). Например, когда PG^2 представляет собой *tert*-бутилдиметилсилил, обработка фторидом тетра-*n*-бутиламмония в растворителе, таком как тетрагидрофуран, обнажает соответствующую гидроксигруппу. Соединения формулы (15-2) могут быть обработаны реагентом карбонилирования, таким как 4-нитрофенилкарбонхлоридат, в присутствии основания, такого как основание на основе третичного амина, например триэтиламина, или ароматического основания, например, пиридина, или их комбинации, в нагретом растворителе, таком как ацетонитрил, с

получением соединения формулы (15-3). Нагрев может выполняться либо традиционно, либо с микроволновым облучением. Защитная группа амина, PG^1 , может быть удалена из соединений формулы (15-3) в условиях, известных специалисту в данной области и зависящих от конкретной защитной группы, с получением соединений формулы (15-4). Соединения формулы (15-4) могут взаимодействовать с соединениями формулы (1-3a) или формулы (1-3b) в условиях, описанных на схеме 1, с получением соединений формулы (7-4). Соединения формулы (7-4) представляют собой соединения Формулы (I).

Схема 16: Типичная схема синтеза иллюстративных соединений изобретения.



Как показано на схеме 16, соединения формулы (1-5) могут быть превращены в соединения формулы (16-4). Соответственно, соединения формулы (1-5) могут реагировать в условиях восстановительного аминирования с соединениями формулы (16-1), где PG^2 представляет собой гидроксилзащитную группу, например триалкилсилил, с получением соединений формулы (16-2). Соединения формулы (16-2) затем могут быть обработаны в условиях, известных специалисту в данной области техники, и в зависимости от конкретной защитной группы для удаления защитной группы PG^2 и получения соединений формулы (16-3). Например, когда PG^2 представляет собой *трет*-бутилдиметилсилил, обработка фторидом тетра-*n*-бутиламмония в растворителе, таком как тетрагидрофуран, обнажает соответствующую гидроксигруппу. Соединения формулы (16-3) могут быть обработаны реагентом карбонилирования, таким как 4-нитрофенилкарбонхлоридат, в присутствии основания, такого как основание третичного амина, например, диизопропилэтиламин, или ароматического основания, например пиридина, или их комбинации в нагретом растворителе, таком как ацетонитрил, с получением соединения формулы (16-4). Нагрев может выполняться либо традиционно, либо с микроволновым облучением. Соединения формулы (16-4) представляют собой соединения Формулы (I).

Фармацевтические композиции

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение Формулы (I) или Формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) или Формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер обеспечиваются в эффективном количестве в фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления изобретения эффективное количество представляет собой терапевтически эффективное количество. В некоторых вариантах осуществления изобретения эффективное количество представляет собой профилактически эффективное количество.

Фармацевтические композиции, описанные здесь, могут быть получены любым способом, известным в области фармакологии. В общем, такие подготовительные способы включают в себя этапы, на которых соединение Формулы (I) или Формулы (II) («активный ингредиент») объединяют с носителем и/или одним или несколькими другими вспомогательными ингредиентами, а затем, при необходимости и/или желательно, формование и/или упаковку продукта в желаемую единичную или многодозовую единицу. Фармацевтические композиции могут быть получены, упакованы и/или проданы оптом, в виде единицы дозы и/или в виде единичных унифицированных доз. Используемый здесь термин «единичная доза» представляет собой дискретное количество фармацевтической композиции, содержащее заданное количество активного ингредиента. Количество активного ингредиента обычно равно дозировке активного ингредиента, который вводится субъекту и/или удобной фракции такой дозы, такой как, например, -половина или одна - треть такой дозы.

Относительные количества соединения Формулы (I) или Формулы (II), фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и/или любых дополнительных ингредиентов в фармацевтической композиции изобретения будут варьироваться в зависимости от идентичности, размера и/или состояния принимающего лечения субъекта и, кроме того, в зависимости от способа применения, которым должна быть введена композиция. В качестве примера композиция может содержать от 0,1 до 100% (мас./мас.) соединения Формулы (I) или Формулы (II).

Термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» относится к нетоксичному носителю, адьюванту, разбавителю или носителю, который не разрушает фармакологическую активность соединения, с которым он находится в готовой смеси. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, используемые при изготовлении фармацевтических композиций изобретения, являются любыми из тех, которые хорошо известны в фармацевтической композиции и включают инертные разбавители, диспергирующие и/или гранулирующие агенты, поверхностно-активные агенты и/или эмульгаторы, разрыхляющие агенты, связывающие агенты, консерванты,

буферные агенты, смазывающие агенты и/или масла. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, используемые при изготовлении фармацевтических композиций изобретения, включают, но не ограничиваются ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, частичные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, вода, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, динатрийгидрофосфат, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный кремнезем, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества, основанные на целлюлозе-, полиэтиленгликоль, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропиленовые- блок-полимеры, полиэтиленгликоль и ланолин.

Композиции настоящего изобретения могут вводиться перорально, парентерально (включая подкожно, внутримышечно, внутривенно и внутрикожно), путем ингаляционного спрея, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или через имплантированный резервуар. В некоторых вариантах осуществления изобретения предлагаемые соединения или композиции вводят внутривенно и/или перорально.

Используемый здесь термин «парентеральный» включает подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутриглазную, интравитреальную, внутри-суставную, внутри-синовиальную, внутригрудную, интратекальную, внутривенную, внутрибрюшинную интравитреальную и внутричерепную инъекцию или методы инфузии. Предпочтительно композиции вводят перорально, подкожно, внутрибрюшинно или внутривенно. Стерильные инъекционные формы композиций настоящего изобретения могут представлять собой водную или масляную суспензию. Эти суспензии могут быть составлены в соответствии со способами, известными в данной области, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный препарат для инъекций может также представлять собой стерильный раствор для инъекций или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы, являются вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные, неподвижные масла обычно используют в качестве растворителя или суспендирующей среды.

Фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению можно вводить перорально в любой приемлемой для перорального применения лекарственной форме, включая, но не ограничиваясь ими, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения обычно используемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсулы полезные разбавители включают лактозу и сушеный кукурузный крахмал. Когда водные суспензии необходимы для перорального применения, активный ингредиент объединяют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При желании могут быть добавлены

некоторые подслащивающие, ароматизирующие или красящие вещества. В некоторых вариантах осуществления предлагаемая пероральная композиция формулируется для немедленного высвобождения или длительного/замедленного высвобождения. В некоторых вариантах осуществления

композиция подходит для буккального или подъязычного введения, включая таблетки, таблетки для рассасывания и пастилки. Соединение Формулы (I) или Формулы (II) также может быть в микроинкапсулированной форме.

Композиции настоящего изобретения могут быть доставлены трансдермально, посредством местного способа применения, составленного в виде аппликационных палочек, растворов, суспензий, эмульсий, гелей, кремов, мазей, паст, желе, красок, порошков и аэрозолей. Пероральные препараты включают таблетки, пилюли, порошок, драже, капсулы, жидкости, таблетки для рассасывания, облатки, гели, сиропы, суспензии, суспензии и т. д., пригодные для приема внутрь пациентом. Препараты твердой формы включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, облатки, суппозитории и диспергируемые гранулы. Препараты в жидкой форме включают растворы, суспензии и эмульсии, например, растворы воды или воды/пропиленгликоля. Композиции настоящего изобретения могут дополнительно включать компоненты для обеспечения длительного высвобождения и/или комфорта. Такие компоненты включают высокомолекулярные, анионные мукоиметические полимеры, гелеобразующие полисахариды и тонкоизмельченные субстраты носителя лекарственного средства. Эти компоненты более подробно обсуждаются в патентах США № 4,911,920; 5,403,841; 5,212,162 и 4,861,760. Все содержание этих патентов включено в настоящее описание посредством ссылки во всей их полноте для всех целей. Композиции настоящего изобретения также могут быть доставлены в виде микросфер для медленного высвобождения в организме. Например, микросферы можно вводить путем внутрикожной инъекции, содержащей в препарате микросфер, которые медленно высвобождают подкожно (см. Rao, *J. Biomater Sci. Polym. Ed.* 7:623-645, 1995; как биоразлагаемые и инъекционные гелевые составы (смотри, например, *Gao Pharm. Res.* 12:857-863, 1995); или в качестве микросфер для перорального введения (смотри, например, Eyles, *J. Pharm. Pharmacol.* 49:669-674, 1997). В другом варианте осуществления изобретения, составы композиций настоящего изобретения могут быть доставлены с использованием липосом, которые сливаются с клеточной мембраной или эндоцитируются, то есть с использованием рецепторных лигандов, прикрепленных к липосоме, которые связываются с рецепторами белков поверхностной мембраны клетки, приводящей к эндоцитозу. При использовании липосом, особенно там, где липосомная поверхность несет рецепторные лиганды, специфичные для клеток-мишеней, или иным образом предпочтительно направляется на конкретный орган, можно сосредоточить доставку композиций настоящего изобретения в клетки-мишени *in vivo*. (См., например, Al-Muhammed, *J. Microencapsul.* 13:293-306, 1996; Chonn, *Curr. Opin. Biotechnol.* 6:698-708, 1995; Ostro, *J. Hosp. Pharm.* 46: 1576-1587, 1989). Композиции настоящего изобретения также могут быть доставлены в виде наночастиц.

Альтернативно, фармацевтически приемлемые композиции настоящего изобретения можно вводить в виде суппозитория для ректального введения. Фармацевтически приемлемые композиции настоящего изобретения также можно вводить местно, особенно когда мишень лечения включает области или органы, легко доступные посредством местного применения, включая заболевания глаз, кожи или нижнего кишечного тракта. Подходящие местные составы легко готовят для каждой из этих областей или органов.

В некоторых вариантах осуществления, чтобы продлить действие лекарственного средства, часто желательно замедлять абсорбцию лекарственного средства от подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть достигнуто за счет использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с плохой водорастворимостью. Скорость абсорбции лекарственного средства зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристалла и кристаллической формы. Альтернативно, замедленное всасывание парентерально вводимой лекарственной формы осуществляют путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном носителе.

Хотя описания фармацевтических композиций, представленные здесь, в основном направлены на фармацевтические композиции, которые подходят для введения людям, специалисту в данной области техники будет понятно, что такие композиции обычно подходят для введения животным всех видов. Модификация фармацевтических композиций, подходящих для введения людям, для изготовления композиций, подходящих для введения различным животным, хорошо понятна, и обычно опытный ветеринарный фармаколог может проектировать и/или выполнять такую модификацию с помощью обычных экспериментов.

Соединения, представленные в данном документе, например, соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, или стереоизомер, обычно составлены в виде единичной дозированной формы, например, единичной унифицированной дозированной формы, для удобства введения и однородности дозировки. Однако следует понимать, что общее ежедневное использование композиций настоящего изобретения будет решаться лечащим врачом в рамках обоснованного медицинского заключения. Конкретный терапевтически эффективный уровень дозы для любого конкретного субъекта или организма будет зависеть от множества факторов, включая лечение заболевания и тяжесть заболевания; активность используемого конкретного активного ингредиента; используемый конкретный состав; возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол и диета субъекта; время введения, способ введения и скорость экскреции применяемого конкретного активного ингредиента; продолжительность лечения; препараты, используемые в комбинации или совпадающие с применяемым конкретным активным ингредиентом; и подобные факторы, хорошо известные в медицине.

Точное количество соединения, необходимое для достижения эффективного количества, будет варьироваться от субъекта к субъекту, в зависимости, например, от вида,

возраста и общего состояния субъекта, степени тяжести побочных эффектов или расстройства, идентичности конкретного соединения(ий), способа введения и тому подобное. Желаемую дозу можно доставлять три раза в день, два раза в день, один раз в день, через день, каждый третий день, каждую неделю, каждые две недели, каждые три недели или каждые четыре недели. В некоторых вариантах осуществления желаемая доза может быть доставлена с использованием нескольких способов введения (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или более введений).

В некоторых вариантах осуществления эффективное количество соединения Формулы (I) или Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера для введения один или несколько раз в день может включать от около 0,0001 до около 5000 мг, например, от около 0,0001 мг до около 4000 мг, от около 0,0001 мг до около 2000 мг, от около 0,0001 мг до около 1000 мг, от около 0,001 мг до около 1000 мг, от около 0,01 мг до около 1000 мг, от около 0,1 мг до около 1000 мг, от около 1 мг до 1000 мг, от около 1 мг до около 100 мг, от около 10 мг до около 1000 мг или от около 100 мг до около 1000 мг соединения на единицу дозированной формы.

В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (I) или Формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер могут находиться в дозах, достаточных для доставки от около 0,001 до около 1000 мг/кг, например 0,001 мг/кг до около 500 мг/кг, от около 0,01 до около 250 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 100 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 50 мг/кг, около 0,1 мг/кг до около 40 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 25 мг/кг, от около 0,01 мг/кг до около 10 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 10 мг/кг или около 1 мг/кг до около 50 мг/кг массы тела в день, один или несколько раз в день, для получения желаемого терапевтического эффекта.

Понятно, что диапазоны доз, как описано здесь, обеспечивают руководство для введения предоставленных фармацевтических композиций взрослым. Количество, которое должно вводиться, например, ребенку или подростку, может быть определено специалистом-практиком или специалистом в данной области и может быть ниже или идентично тому, которое вводится взрослым.

Также будет понятно, что соединение или композицию, например, соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, как описано здесь, можно вводить в комбинации с одним или несколькими дополнительными фармацевтическими агентами. Соединения или композиции можно вводить в комбинации с дополнительными фармацевтическими агентами, которые улучшают их биодоступность, уменьшают и/или изменяют их метаболизм, ингибируют их экскрецию и/или изменяют их распределение в организме. Также будет понятно, что применяемая терапия может достигать желаемого эффекта для одного и того же расстройства и/или может достигать различных эффектов.

Соединение или композицию можно вводить одновременно с, перед или после одного или нескольких дополнительных фармацевтических агентов, которые могут быть

полезны, например, в комплексных терапиях. Фармацевтические агенты включают терапевтически активные агенты. Фармацевтические агенты также включают профилактически активные агенты. Каждый дополнительный фармацевтический агент можно вводить в дозе и/или по расписанию, определенному для этого фармацевтического агента. Дополнительные фармацевтические агенты также могут вводиться вместе друг с другом и/или с соединением или композицией, описанной здесь, в разовой дозе или вводиться отдельно в разных дозах. Конкретная комбинация для использования в режиме лечения будет учитывать совместимость соединения изобретения с дополнительными фармацевтическими агентами и/или желаемым терапевтическим и/или профилактическим эффектом, который должен быть достигнут. В общем, ожидается, что дополнительные фармацевтические агенты, используемые в комбинации, будут использоваться на уровнях, которые не превышают уровней, при которых они используются индивидуально. В некоторых вариантах осуществления уровни, используемые в комбинации, будут ниже, чем используемые индивидуально.

Примеры дополнительных фармацевтических агентов включают, но не ограничиваются ими, антипролиферативные агенты, противораковые средства, антидиабетические средства, противовоспалительные агенты, иммунодепрессанты и обезболивающие агенты. Фармацевтические агенты включают небольшие органические молекулы, такие как лекарственные соединения (например, соединения, одобренные Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США, как это предусмотрено в Кодексе федеральных правил (CFR)), пептиды, белки, углеводы, моносахариды, олигосахариды, полисахариды, нуклеопротеины, мукопротеины, липопротеины, синтетические полипептиды или белки, небольшие молекулы, связанные с белками, гликопротеинами, стероидами, нуклеиновыми кислотами, ДНК, РНК, нуклеотидами, нуклеозидами, олигонуклеотидами, антисмысловыми олигонуклеотидами, липидами, гормонами, витаминами и клетками.

Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, включают композиции, в которых активный ингредиент (например, соединения, описанные здесь, включая варианты или примеры) содержится в терапевтически эффективном количестве, то есть в количестве, эффективном для достижения его предполагаемой цели. Фактическое количество, эффективное для конкретного приложения, будет зависеть, в частности, от состояния, подлежащего лечению. При введении в способах лечения заболевания такие композиции будут содержать количество активного ингредиента, эффективное для достижения желаемого результата, например, модулирования активности молекулы-мишени (например, eIF2B, eIF2 или компонента пути передачи сигнала eIF2 α или компонента фосфорилированного eIF2 α или пути ISR) и/или сокращения, устранения или замедления прогрессирования симптомов болезни (например, симптомов рака, нейродегенеративного заболевания, лейкодистрофии, воспалительного заболевания, заболевания опорно-двигательного аппарата, метаболического заболевания или заболевания или нарушения, связанного с нарушенной функцией eIF2B, eIF2 α или

компонентом пути eIF2 или пути ISR). Определение терапевтически эффективного количества соединения изобретения хорошо соответствует возможностям специалистов в данной области, особенно в свете подробного описания настоящего изобретения.

Дозировка и частота (одна или несколько доз), вводимая млекопитающему, могут варьироваться в зависимости от множества факторов, например, страдает ли млекопитающее от другого заболевания, и его пути введения; размера, возраста, пола, здоровья, веса тела, индекса массы тела и диеты получателя; характера и степени симптомов заболевания, которое лечится (например, симптомов рака, нейродегенеративного заболевания, лейкоцистоза, воспалительного заболевания, заболевания опорно-двигательного аппарата, метаболического заболевания или заболевания или расстройства, связанного с нарушенной функцией eIF2B, eIF2 α , или компонента пути eIF2 или пути ISR), вида одновременного лечения, осложнения от заболевания, которое лечится или других проблем, связанных со здоровьем. Другие терапевтические режимы или агенты могут использоваться в сочетании с методами и соединениями изобретения заявителей. Регулирование и манипулирование установленными дозировками (например, частотой и продолжительностью) хорошо доступно специалистам в данной области.

Для любого соединения, описанного здесь, терапевтически эффективное количество может быть первоначально определено из анализов клеточной культуры. Целевыми концентрациями будут те концентрации активного соединения(ий), которые способны достигать описанных здесь способов, измеренных с использованием способов, описанных здесь или известных в данной области.

Как хорошо известно в данной области, терапевтически эффективные количества для использования у людей также могут быть определены на моделях животных. Например, дозу для человека можно сформулировать для достижения концентрации, которая была признана эффективной у животных. Дозировка у людей может быть откорректирована путем мониторинга эффективности соединений и доза корректируется в сторону увеличения или уменьшения, как описано выше. Корректировка дозы для достижения максимальной эффективности у людей на основе описанных выше способов и других методов хорошо соответствует возможностям обычного квалифицированного специалиста.

Дозировки могут варьироваться в зависимости от требований пациента и используемого соединения. Доза, вводимая пациенту в контексте настоящего изобретения, должна быть достаточной, чтобы влиять на полезный терапевтический ответ у пациента с течением времени. Размер дозы также будет определяться наличием, характером и степенью любых неблагоприятных побочных эффектов. Определение правильной дозировки для конкретной ситуации находится в компетенции практикующего врача. Как правило, лечение начинается с меньших доз, которые меньше оптимальной дозы соединения. После этого дозировка увеличивается небольшими приращениями до достижения оптимального эффекта при обстоятельствах. Размеры дозировки и интервалы можно регулировать индивидуально, чтобы обеспечить уровни вводимого соединения,

эффективного для конкретного клинического показания, которое лечится. Это обеспечит терапевтический режим, который соизмерим с серьезностью состояния болезни человека.

Используя приведенные здесь учения, можно планировать эффективный профилактический или терапевтический режим лечения, который не вызывает существенной токсичности и в то же время эффективен для лечения клинических симптомов, проявляемых конкретным пациентом. Это планирование должно включать тщательный выбор активного соединения путем учета таких факторов, как составная активность, относительная биодоступность, масса тела пациента, наличие и тяжесть неблагоприятных побочных эффектов, предпочтительный способ введения и профиль токсичности выбранного агента.

Также объектом изобретения являются наборы (например, фармацевтические пакеты). Наборы изобретения могут быть полезны для профилактики и/или лечения заболевания (например, рака, нейродегенеративного заболевания, лейкоцистозии, воспалительного заболевания, заболеваний опорно-двигательного аппарата, метаболического заболевания или других заболеваний или состояний, описанных здесь).

Представленные наборы могут содержать фармацевтическую композицию или соединение согласно изобретению и контейнер (например, флакон, ампулу, бутылку, шприц и/или раздаточную упаковку или другой подходящий контейнер). В некоторых вариантах осуществления изобретения предоставленные наборы могут необязательно дополнительно включать второй контейнер, содержащий фармацевтическое вспомогательное вещество для разбавления или суспензию фармацевтической композиции или соединения изобретения. В некоторых вариантах осуществления предлагаемая фармацевтическая композиция или соединение, предусмотренные в контейнере и втором контейнере, объединяются с образованием одной стандартной лекарственной формы.

Таким образом, в одном аспекте представлены комплекты, включающие в себя первый контейнер, содержащий соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, или стереоизомер или его фармацевтическую композицию. В некоторых вариантах осуществления изобретения наборы полезны для предотвращения и/или лечения пролиферативного заболевания у субъекта. В некоторых вариантах осуществления наборы дополнительно включают в себя инструкции для введения соединения формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, или стереоизомера или его фармацевтической композиции субъекту для предотвращения и/или лечения заболевания, которое здесь описано.

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

Настоящее изобретение предлагает соединения, композиции и способы, содержащие соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, композиции и способы используются для предотвращения или лечения заболевания, расстройства или состояния.

Типичные заболевания, расстройства или состояния включают, но не ограничиваются ими, нейродегенеративное заболевание, лейкодистрофию, рак, воспалительное заболевание, аутоиммунное заболевание, вирусную инфекцию, кожное заболевание, фиброзное заболевание, гемоглобинопатию, заболевание почек, состояние потери слуха, заболевание глаз, заболевание с мутациями, приводящими к индукции РНБ, малярийную инфекцию, скелетно-мышечную болезнь, нарушение обмена веществ или митохондриальное заболевание.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание, расстройство или состояние связано с (например, вызвано) модулированием (например, снижением) активности или уровня eIF2B, активности или уровня eIF2 α или компонента пути eIF2 или пути ISR. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание, расстройство или состояние связано с модулированием сигнального пути, относящимся к компоненту пути eIF2 или пути ISR (например, фосфорилированию компонента пути eIF2 или пути ISR). В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание, расстройство или состояние связано с (например, вызвано) нейродегенерацией. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание, расстройство или состояние связано с (например, вызвано) гибелью или дисфункцией нервных клеток. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание, расстройство или состояние связано с (например, вызвано) гибелью или дисфункцией глиальных клеток. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание, расстройство или состояние связано с (например, вызвано) повышением уровня или активности eIF2B, eIF2 α или компонента пути eIF2 или пути ISR. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание, расстройство или состояние связано с (например, вызвано) снижением уровня или активности eIF2B, eIF2 α или компонента пути eIF2 или пути ISR.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание может быть вызвано мутацией в гене или белковой последовательности, относящихся к члену пути eIF2 (например, eIF2B, eIF2 α или другой компонент). Примеры мутаций включают аминокислотную мутацию в субъединицах eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5. В некоторых вариантах осуществления изобретения аминокислотная мутация (например, аминокислотное замещение, добавление или делеция) в определенном белке может вызывать структурное изменение, например, конформационное или стерическое изменение, которое влияет на функцию белка. Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения аминокислоты в и вокруг активного сайта или закрывающие сайт связывания (например, сайт фосфорилирования, низкомолекулярный сайт связывания или белоксвязывающий сайт) могут мутировать таким образом, что оказывают воздействие на активность белка. В некоторых случаях аминокислотная мутация (например, аминокислотное замещение, добавление или делеция) может быть консервативной и может несущественно задевать структуру или функцию белка. Например, в некоторых случаях замещение серинового остатка треониновым остатком может незначительно воздействовать на функцию белка. В других случаях аминокислотная мутация может быть

более драматичной, такой как замещение заряженной аминокислоты (например, аспарагиновой кислоты или лизина) большой, неполярной аминокислотой (например, фенилаланином или триптофаном) и вследствие этого значительно воздействовать на функцию белка. Природу мутаций, которые действуют на структуру или функцию гена или белка, можно легко идентифицировать, используя стандартные методы секвенирования, например, методы глубокого секвенирования, которые хорошо известны из уровня техники. В некоторых вариантах осуществления изобретения мутация в участнике пути eIF2 может действовать на связывание или активность соединения Формулы (I) или Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сокристалла, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, *N*-оксида или стереоизомера и вследствие этого модулировать лечение определенного заболевания, расстройства или состояния или их симптомов.

В некоторых вариантах осуществления изобретения белок eIF2 может содержать аминокислотную мутацию (например, аминокислотное замещение, добавление или делецию) в остатке аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутаминовой кислоты, глутамина, глицина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина или валина. В некоторых вариантах осуществления изобретения белок eIF2 может содержать аминокислотное замещение в остатке аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутаминовой кислоты, глутамина, глицина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина или валина. В некоторых вариантах осуществления изобретения белок eIF2 может содержать аминокислотное добавление в остатке аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутаминовой кислоты, глутамина, глицина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина или валина. В некоторых вариантах осуществления изобретения белок eIF2 может содержать аминокислотную делецию в остатке аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутаминовой кислоты, глутамина, глицина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина или валина.

В некоторых вариантах осуществления изобретения белок eIF2 может содержать аминокислотную мутацию (например, аминокислотное замещение, добавление или делецию) в остатке аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутаминовой кислоты, глутамина, глицина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина или валина в субъединицах eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5. В некоторых вариантах осуществления изобретения белок eIF2 может содержать аминокислотное замещение в остатке аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутаминовой кислоты, глутамина, глицина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина или валина в субъединицах eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5. В некоторых вариантах

осуществления изобретения белок eIF2 может содержать аминокислотное добавление в остатке аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутаминовой кислоты, глутамина, глицина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина или валина в субъединицах eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5. В некоторых вариантах осуществления изобретения белок eIF2 может содержать аминокислотную делецию в остатке аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутаминовой кислоты, глутамина, глицина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина или валина в субъединицах eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5. Примеры мутаций включают V183F (субъединица eIF2B1), H341Q (eIF2B3), I346T (eIF2B3), R483W (eIF2B4), R113N (eIF2B5) и R195H (eIF2B5).

В некоторых вариантах осуществления изобретения аминокислотная мутация (например, аминокислотное замещение, добавление или делеция) в участнике пути eIF2 (например, белковой субъединице eIF2B) может воздействовать на связывание или активность соединения Формулы (I) или Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сокристалла сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, *N*-оксида или стереоизомера и вследствие этого модулировать лечение определенного заболевания, расстройства или состояния или их симптомов.

Нейродегенеративное заболевание

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или формулы (II), его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер используются для лечения нейродегенеративного заболевания. В контексте данного документа, термин «нейродегенеративное заболевание» относится к заболеванию или состоянию, при котором поражается функция нервной системы пациента. Примеры нейродегенеративного заболевания, которое может лечиться соединением, фармацевтической композицией или способом, описанными в данном документе, включает болезнь Александра, болезнь Альпера, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз (БАС), атаксию-телеангиэктазию, болезнь Баттена (также известную как болезнь Шпильмайера-Фогта-Сьегрена-Баттена), губкообразную энцефалопатию крупного рогатого скота (BSE), болезнь Канавана, кортико-базальную дегенерацию, болезнь Крейцфельда-Якоба, дистонию, лобно-височную деменцию (ЛВД), синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера, болезнь Гентингтона, ВИЧ-ассоциированную деменцию, болезнь Кеннеди, болезнь Краббе, куру, болезнь диффузных телец Леви, болезнь Мачадо-Джозефа (спиноцереbellарная дегенерация типа 3), множественную системную атрофию, множественную системную протеинопатию, нарколепсию, нейроборрелиоз, болезнь Паркинсона, болезнь Пелицеуса-Мерцбахера, болезнь Пика, первичный латеральный склероз, прионные инфекции, болезнь Рефсума, болезнь Сандхоффа, болезнь Шильдера, подострая комбинированная дегенерация спинного мозга на фоне злокачественной анемии, шизофрению, спинально-цереbellарную

атаксию (множественных типов с переменными характеристиками, например, спинально-церебеллярную атаксию типа 2 или спинально-церебеллярную атаксию типа 8), спинальную мышечную атрофию, болезнь Стила-Ричардсона-Ольшевского, прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальную дегенерацию, аденолейкодистрофию, X-сцепленную аденолейкодистрофию, церебральную аденолейкодистрофию, болезнь Пелизея-Мерцбахера, болезнь Краббе, лейкодистрофию из-за мутации в гене DARS2 (иногда известную как лукоэнцефалопатия с вовлечением ствола головного мозга и спинного мозга и подъемом лактата). (LBSL), расстройства спектра, связанные с DARS2, или сухотку спинного мозга.

В некоторых вариантах осуществления изобретения нейродегенеративное заболевание включает болезнь исчезающего белого вещества головного мозга, детскую атаксию с гипомиелинизацией ЦНС, лейкодистрофию, лейкоэнцефалопатию, гипомиелинизирующее или демиелинизирующее заболевание, синдром умственной отсталости (например, синдром ломкой X-хромосомы), болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз (БАС), болезнь Крейтцфельда-Якоба, лобно-височную деменцию (ЛВД), синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера, болезнь Гентингтона, деменцию (например, ВИЧ-ассоциированную деменцию или болезнь диффузных телец Леви), куру, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона или прионную болезнь.

В некоторых вариантах осуществления изобретения нейродегенеративное заболевание включает болезнь исчезающего белого вещества головного мозга, детскую атаксию с гипомиелинизацией ЦНС, лейкодистрофию, лейкоэнцефалопатию, гипомиелинизирующее или демиелинизирующее заболевание или синдром умственной отсталости (например, синдром ломкой X-хромосомы).

В некоторых вариантах осуществления изобретения нейродегенеративное заболевание включает психиатрическое заболевание, такое как агорафобия, болезнь Альцгеймера, нервная анорексия, амнезия, тревожное расстройство, синдром дефицита внимания, биполярное расстройство, телесное дисморфическое расстройство, нервная булимия, клаустрофобия, депрессия, бредовое представление, синдром Диогена, нарушение координации, бессонница, синдром Мюнхгаузена, нарколепсия, расстройство личности по нарциссическому типу, обсессивно-компульсивное расстройство, психоз, фобическое расстройство, шизофрения, сезонное аффективное расстройство, шизоидное расстройство личности, лунатизм, социофобия, злоупотребление психоактивными веществами, поздняя дискинезия, синдром Туретта или трихотилломания.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или формулы (II), его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер используются для лечения болезни исчезающего белого вещества головного мозга. Примеры способов лечения болезни исчезающего белого вещества головного мозга включают снижение или устранение симптома болезни исчезающего белого вещества головного мозга, снижение исчезновения белого вещества, снижение исчезновения миелина, увеличение количества миелина или

увеличение количества белого вещества у субъекта, но не ограничиваются ими.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или формулы (II), его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер используются для лечения детской атаксии с гипомиелинизацией ЦНС. Примеры способов лечения детской атаксии с гипомиелинизацией ЦНС включают снижение или устранение симптома детской атаксии с гипомиелинизацией ЦНС, повышение уровня миелина или снижение исчезновения миелина у субъекта, но не ограничиваются ими.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или формулы (II), его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер используются для лечения синдрома умственной отсталости (например, синдрома ломкой X-хромосомы). Примеры способов лечения синдрома умственной отсталости включают снижение или устранение симптома синдрома умственной отсталости, но не ограничиваются ими.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или формулы (II), его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер используются для лечения нейродегенерации. Примеры способов лечения нейродегенерации включают улучшение умственного состояния, повышение ментальной функции, замедление снижения ментальной функции, снижение деменции, отсрочивание наступления деменции, улучшение когнитивных навыков, снижение потери когнитивных навыков, улучшение памяти, снижение деградации памяти или продление продолжительности существования, но не ограничиваются ими.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или формулы (II), его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер используются для лечения лейкоэнцефалопатии или демиелинизирующего заболевания. Примеры лейкоэнцефалопатии включают прогрессирующую многоочаговую лейкоэнцефалопатию, токсическую лейкоэнцефалопатию, лейкоэнцефалопатию с исчезающим белым веществом, лейкоэнцефалопатию с нейроаксональными сфероидными, синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии, гипертензивную лейкоэнцефалопатию, макроцефалическую лейкоэнцефалопатию с субкортикальными кистами, амиотрофия Шарко-Мари-Тута и болезнь Девика, но не ограничиваются ими. Лейкоэнцефалопатия может включать демиелинизирующее заболевание, унаследованное или приобретенное. В некоторых вариантах осуществления изобретения приобретенное демиелинизирующее заболевание может быть воспалительным демиелинизирующим заболеванием (например, инфекционным воспалительным демиелинизирующим заболеванием или неинфекционным воспалительным демиелинизирующим заболеванием), токсическим демиелинизирующим заболеванием, метаболическим демиелинизирующим заболеванием, гипоксическим демиелинизирующим заболеванием, травматическим демиелинизирующим заболеванием

или ишемическим демиелинизирующим заболеванием (например, болезнь Бинсвангера). Примеры способов лечения лейкоэнцефалопатии или демиелинизирующего заболевания включают снижение или устранение симптома лейкоэнцефалопатии или демиелинизирующего заболевания, снижение потери миелина, повышение количества миелина, снижение потери белого вещества у субъекта или повышение количества белого вещества у субъекта, но не ограничиваются ими.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или формулы (II), его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер используются для лечения травматического повреждения или индуцированного токсином повреждения нервной системы (например, головного мозга). Примеры травматического поражения мозга включают абсцесс головного мозга, сотрясение мозга, ишемию, кровоизлияние в головной мозг, перелом черепа, диффузную аксональную травму, бодрствующую кому или поражение, относящееся к травматическому повреждению нервной системы, которое вызывает повреждение в органах или ткани, но не ограничиваются ими. Примеры вызванных токсинами поражений головного мозга включают токсическую энцефалопатию, менингиты (например, бактериальные менингиты или вирусные менингиты), менингоэнцефалит, энцефалит (например, японский энцефалит, восточный лошадиный энцефалит, энцефалит Западного Нила), синдром Гийена-Барре, хорею Сиденгама, гидрофобию, проказу, нейросифилис, прионную инфекцию или воздействие химических веществ (например, арсена, олова, толуола, этанола, марганца, фторида, дихлорбифенилтрихлорэтана (DDT), дихлордифенилдихлорэтилена (DDE), тетрачлорэтилена, полибромированный дифениловый эфир, пестициды, ингибитор натриевых каналов, ингибитор калиевых каналов, ингибитор хлорных каналов, ингибитор кальциевых каналов или ингибитор гематоэнцефалического барьера), но не ограничиваются ими.

В других вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или формулы (II), его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер используются для улучшения памяти субъекта. Было доказано, что стимулирование памяти облегчается при помощи ослабленного и сниженного путем фосфорилирования повышенного eIF2 α . Регуляторы трансляции, такие как соединения, описанные в данном документе (например, соединение Формулы (I) или Формулы (II)), выполняют роль терапевтических агентов, которые улучшают память при заболеваниях человека, связанных с потерей памяти, таких как болезнь Альцгеймера и другие неврологические состояния, которые активируют РНБ или ISR в нейронах и тем самым оказывают негативное воздействие на укрепление памяти, такие как Болезнь Паркинсона, шизофрения, боковой амиотрофический склероз (БАС) и прионные инфекции. Кроме того, мутация в eIF2 γ , которая разрывает целостность комплекса, связывает интеллектуальное нарушение (синдром умственной отсталости или ID) с ослабленной инициацией передачи у человека. Таким образом, два заболевания с

ослабленной функцией eIF2 - ID и VWM - представляют разные фенотипы, но оба главным образом поражают головной мозг и отрицательно влияют на способность к обучению. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или состояние представляют собой неудовлетворительную память (например, рабочую память, долговременную память, кратковременную память или укрепление памяти).

В еще других вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или формулы (II), его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер используются в способе улучшения памяти у субъекта (например, рабочей памяти, долговременной памяти, кратковременной памяти или консолидации памяти). В некоторых вариантах осуществления изобретения субъектом является человек. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъектом является не принадлежащее человеческому роду млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъектом является одомашненное животное. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъектом является собака. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъектом является птица. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъектом является лошадь. В вариантах осуществления изобретения пациентом является представитель крупного рогатого скота. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъектом является примат.

Рак

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или формулы (II), его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, или стереоизомер используются для лечения рака. Используемый здесь термин «рак» относится к ракам и карциномам человека, саркомам, аденокарциномам, лимфомам, лейкозам, меланомам и т. д., включая солидный рак и рак лимфатической системы, почек, молочной железы, легких, мочевого пузыря, толстой кишки, яичника, предстательной железы, поджелудочной железы, желудка, мозга, головы и шеи, кожи, матки, яичка, глиомы, пищевода, рака печени, включая гепатокарциному, лимфому, включая В-острую лимфобластную лимфому, неходжкинские лимфомы (например, лимфомы Беркитта, мелкоклеточную и крупноклеточную лимфомы) лимфома Ходжкина, лейкемию (включая AML, ALL и CML) и/или множественную миелому. В некоторых других случаях «рак» относится к раку легких, раку молочной железы, раку яичников, лейкемии, лимфоме, меланоме, раку поджелудочной железы, саркоме, раку мочевого пузыря, раку кости, раку мозга, раку шейки матки, раку толстой кишки, раку пищевода, раку желудка, раку печени, раку головы и шеи, раку почек, миеломе, раку щитовидной железы, раку предстательной железы, метастатическому раку или карциноме.

Используемый здесь термин «рак» относится ко всем типам рака, новообразованию или злокачественным опухолям, обнаруженных у млекопитающих, включая лейкемию, лимфому, карциному и саркому. Иллюстративные виды рака, которые могут лечиться соединением, фармацевтической композицией или способом, представленным здесь, включают лимфому, саркому, рак мочевого пузыря, рак кости, опухоль головного мозга,

рак шейки матки, рак толстой кишки, рак пищевода, рак желудка, рак головы и шеи, рак почки, миелому, рак щитовидной железы, лейкомию, рак предстательной железы, рак молочной железы (например, ER положительный, отрицательный ER, устойчивость к химиотерапии, резистентность к герцептину, HER2 положительный, устойчивый к доксорубину, устойчивый к тамоксифену, протоковая карцинома, долевая карцинома, первичный, метастатический), рак яичников, рак поджелудочной железы, рак печени (например, гепатоцеллюлярная карцинома), рак легкого (например, немелкоклеточная карцинома легких, плоскоклеточная карцинома легких, аденокарцинома, крупноклеточная карцинома легкого, мелкоклеточная карцинома легкого, карциноид, саркома), мультиформную глиобластому, глиому или меланому. Дополнительные примеры включают рак щитовидной железы, эндокринной системы, головного мозга, груди, шейки матки, толстой кишки, головы и шеи, печени, почек, легких, немелкоклеточный рак легкого, меланому, мезотелиому, яичника, саркому, рак желудка, матки или медуллобластому (например, WNT-зависимую детскую медуллобластому), Болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, множественную миелому, нейробластому, глиому, мультиформную глиобластому, рак яичников, рабдомиосаркому, первичный тромбоцитоз, первичную макроглобулинемию, первичные опухоли головного мозга, рак, злокачественную инсулиному поджелудочной железы, злокачественный карциноид, рак мочевого пузыря, предраковые поражения кожи, рак яичка, лимфомы, рак щитовидной железы, нейробластому, рак пищевода, рак мочеполовой системы, злокачественную гиперкальциемию, рак эндометрия, рак коры надпочечников, новообразования эндокринной или экзокринной поджелудочной железы, рак щитовидной железы медуллярного типа, медуллярная карцинома щитовидной железы, меланому, колоректальный рак, папиллярный рак щитовидной железы, гепатоцеллюлярную карциному, рак соска молочной железы, листовидную цистосаркому, лобулярную карциному, протоковую карциному, рак звездчатых клеток поджелудочной железы, рак жиронакапливающих клеток или рак предстательной железы.

Термин «лейкемия» относится в целом к прогрессирующим, злокачественным заболеваниям органов кроветворения и обычно характеризуется искаженной пролиферацией и развитием лейкоцитов и их предшественников в крови и костном мозге. Лейкемия обычно клинически классифицируется на основе (1) продолжительности и характера болезни - острой или хронической; (2) типа задействованной ячейки; миелоидная (миелогенная), лимфоидная (лимфогенная) или моноцитарная; и (3) увеличение или не увеличение числа аномальных клеток в крови-лейкемических или алейкемических (сублейкемических). Иллюстративные лейкозы, которые могут лечиться соединением, фармацевтической композицией или способом, представленным здесь, включают, например, острый нелимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, острый гранулоцитарный лейкоз, хронический гранулоцитарный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, Т-клеточный лейкоз взрослых, нелейкемический лейкоз, лейкозная лейкемия, базофильный лейкоз, недифференцируемый лейкоз, лейкоз крупного

рогатого скота, хронический миелоцитарный лейкоз, гематодермия, эмбриональный лейкоз, эозинофильная лейкемия, лейкемия Гросса, лейкоз ворсистых клеток, гемобластический лейкоз, гемоцитобластный лейкоз, гистиоцитарный лейкоз, лейкемия стволовых клеток, острый моноцитарный лейкоз, лейкопенический лейкоз, лимфолейкоз, лимфобластный лейкоз, лимфоцитарный лейкоз, лимфогенный лейкоз, лимфоидный лейкоз, лимфосаркома клеточного лейкоза, тучноклеточный лейкоз, мегакариоцитный лейкоз, микромиелобластный лейкоз, лейкоз миелобластов, миелоцитарный лейкоз, миелоидный миелолейкоз, миеломоноцитарный лейкоз, лейкемия Негели, плазмоклеточный лейкоз, множественная миелома, плазмоцитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, лейкемия клетки Ридера, лейкемия Шиллинга, недифференцированный бластный лейкоз, сублейкемический лейкоз или лейкоз недифференцированных клеток.

Термин «саркома» обычно относится к опухоли, которая состоит из вещества, подобного эмбриональной соединительной ткани, и обычно состоит из плотно упакованных клеток, встроенных в фибриллярное или гомогенное вещество. Саркомы, которые могут лечиться соединением, фармацевтической композицией или способом, представленным здесь, включают хондросаркому, фибросаркому, лимфосаркому, меланосаркому, миксосаркому, остеосаркому, саркому Абемети, инфильтрирующую липому, липосаркому, альвеолярную саркому мягких тканей, амелобластосаркому, ботриоидную саркому, хлорлейкоз, хориокарциному, эмбриональную саркому, саркому опухоли Вильмса, саркому эндометрия, стромальную саркому, саркому Юинга, фасциальную саркому, фибробластическую саркому, гигантоклеточную саркому, гранулоцитарную саркому, саркому Ходжкина, идиопатическую множественную геморрагическую саркому, иммунобластную саркому В-клеток, лимфому, иммунобластную саркому Т-клеток, саркому Дженсена, саркому Капоши, саркому Купфера, ангиосаркому, лейкосаркому, злокачественную мезенхимому, паростальную саркому, ретикулоцитарную саркому, саркому Руса, саркому серозной кисты, синовиальную саркому или телеангиэктальтическую саркому.

Под термином «меланома» понимают опухоль, возникающую из меланоцитарной системы кожи и других органов. Меланомы, которые могут лечиться соединением, фармацевтической композицией или способом, представленным здесь, включают, например, акральную лентигозную меланому, амеланотическую меланому, эпителиоидный невус, меланому Клодмана, меланому S91, меланому Harding-Passey, ювенильную меланому, ограниченный предраковый меланоз, злокачественную меланому, узловатую меланому, подногтевую меланому или поверхностную распространяющуюся меланому.

Термин «карцинома» относится к злокачественному новообразованию, состоящему из эпителиальных клеток, склонных проникать в окружающие ткани и вызывать метастазы. Иллюстративные карциномы, которые могут лечиться соединением, фармацевтической композицией или способом, представленным здесь, включают, например, медуллярную

карциному щитовидной железы, семейную медуллярную карциному щитовидной железы, ацинарную аденокарциному, аденокарциному, аденокистозную карциному, аденоидокистозную карциному, аденоматозную карциному, карциному коры надпочечника, авеолярную карциному, аденоматоз легких, базальноклеточную карциному, базалоидную карциному, базоспиноцеллюлярную карциному, бронхоальвеолярную карциному, бронхиолярную карциному, бронхогенную карциному, мозговидную карциному, холангиоцеллюлярный рак, хориокарциному, перстневидно-клеточный рак, комедонную карциному, карциному тела, решетчатую карциному, распространенную карциному плевры, рак кожи, цилиндрическую карциному, карциному цилиндрической клетки, протоковую карциному, карциному из эпителия протоков, карциному твердую, эмбриональный рак, карциному подобную мозговому веществу, эпидермоидную карциному, карциному эпителия аденоидов, экзофитную карциному, рак из язвы, фиброзную карциному, слизеподобную карциному, слизиобразующий рак, гигантоклеточную карциному, карциному гигантской клетки, аденокарциному, гранулезоклеточную опухоль, базально-клеточный рак, гематоидную карциному, злокачественную карциному, аденому из клеток Гюртле, гиалоидную карциному, карциному, напоминающую надпочечник, детскую тератокарциному, внутриэпителиальный рак, внутриэпидермальную карциному, внутриэпителиальный рак, карциному Кромпечера, карциному клетки Кульчицкого, крупноклеточный рак, чечевицеобразную карциному, хрусталиковую карциному, липоматозную карциному, лобулярную карциному, лимфоэпителиальную карциному, медуллярную карциному, костномозговую карциному, меланотическую карциному, карциному неба, слизиобразующий рак, слизиобразующую карциному, карциному слизистой, слизиобразующий плоскоклеточный рак, карциному слизистой, карциному слизистой, миксоматозную карциному, носоглоточную карциному, овсяно-клеточный рак, карциному оссификата, остеоидную карциному, папиллярную карциному, околопортальную карциному, преинвазивный рак, карциному щипцовой клетки, флегмонозную карциному, светлоклеточный рак почки, карциному резервной клетки, саркомоподобный рак, карциному слизистой носа, фиброкарциному, карциному мошонки, слизистый рак, недифференцированный рак, мелкоклеточный рак, соленоидную карциному, рак из сферических клеток, псевдосаркому, губчатый рак, плоскоклеточную карциному, плоскоклеточный рак, шовную карциному, карциному гемангиомы, карциному из гладких мышечных волокон и сосудистой ткани, переходно-клеточный рак, бугристую карциному, тубулярный рак, туберозную карциному, бородавчатый рак или ворсинчатую карциному.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или формулы (II), его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер используется для лечения рака поджелудочной железы, рака молочной железы, множественной миеломы, рака секреторных клеток. Например, некоторые способы лечения рака включают уменьшение или снижение или предотвращение возникновения, роста, метастазирования или прогрессирования рака. В некоторых вариантах осуществления

описанные здесь способы могут быть использованы для лечения рака путем уменьшения или устранения симптомов рака. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер могут быть использованы в качестве одного агента в композиции или в сочетании с другим агентом в композиции для лечения рака, описанного в данном документе (например, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, множественная миелома, рак секреторных клеток).

В некоторых вариантах осуществления соединения (соединения, описанные в настоящем документе, *например*, соединения формулы (I) или формулы (II) и композиции (*например*, композиции, содержащие соединения, описанные в настоящем документе, *например*, соединения формулы (I) или формулы (II))) используются с иммунотерапией рака (*например*, антителом, блокирующим контрольную точку) для лечения субъекта (*например*, человека), *например*, страдающего от заболевания или расстройства, описанного в настоящем документе (*например*, аномального роста клеток, *например* рака (*например*, рака, описанного в данном документе)). Способы, описанные в данном документе, включают введение соединения, описанного в данном документе, например, соединения формулы (I) или формулы (II), и иммунотерапию субъекту, имеющему аномальный рост клеток, такой как рак. Примеры иммунотерапий включают, но не ограничиваются ими, следующие:

В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой соединение (*например*, лиганд, антитело), которое ингибирует путь блокады иммунной контрольной точки. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой соединение, которое ингибирует путь индоламин- 2,3-диоксигеназы (IDO). В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой соединение, которое агонизирует путь STING. Иммунотерапия рака относится к использованию иммунной системы для лечения рака. Три группы иммунотерапии, применяемые для лечения рака, включают клеточную терапию, терапию антителами и цитокиновую терапию. Все группы используют присутствие на поверхности раковых клеток слегка различных структуры (*например*, молекулярных структур; антигенов, белков, молекул, углеводов) которые могут быть обнаружены иммунной системой. Иммунотерапия рака (т.е. противоопухолевая иммунотерапия или противоопухолевое иммунотерапевтическое вмешательство) включает, но не ограничивается ими, иммунные контрольные антитела (*например*, антитела PD-1, антитела PD-L1, антитела PD-L2, антитела CTLA-4, антитела TIM3, антитела LAG3, антитела TIGIT); и противораковые вакцины (т.е. противоопухолевые вакцины или вакцины на основе неоантигенов, таких как пептидная вакцина или РНК-вакцина).

Клеточная терапия (*например*, противораковые вакцины) обычно включает извлечение иммунных клеток у субъекта, страдающего от рака, либо из крови, либо из опухоли. Иммунные клетки, специфичные к опухоли, будут активированы, выращены и возвращены субъекту, страдающему от рака, где иммунные клетки обеспечивают

иммунный ответ против рака. Типы клеток, которые могут быть использованы таким образом, представляют собой, *например*, природные клетки-киллеры, лимфокин-активированные клетки-киллеры, цитотоксические Т-клетки, дендритные клетки, CAR-T-терапии (т. е. Т-клетки рецептора химерного антигена, которые представляют собой Т-клетки, сконструированные для нацеливания на специфический антиген), терапия ТП (т. е. введение инфильтрирующих опухоль лимфоцитов), генная терапия TCR, белковые вакцины и вакцины на основе нуклеиновых кислот. Примером клеточной терапии является терапия Provenge. В некоторых вариантах осуществления клеточная терапия представляет собой терапию CAR-T.

Интерлейкин-2 и интерферон-альфа являются примерами цитокинов, белков, которые регулируют и координируют поведение иммунной системы.

Вакцины от рака с неоантигенами

Неоантигены представляют собой антигены, кодируемые опухолеспецифическими мутированными генами. Технологические инновации позволили проанализировать иммунный ответ на специфичные для пациента неоантигены, которые возникают в результате опухолеспецифических мутаций, и появляющиеся данные свидетельствуют о том, что распознавание таких неоантигенов является основным фактором в основе действия клинических иммунотерапий. Такие наблюдения показывают, что неоантигенная нагрузка может образовывать биомаркер при иммунотерапии рака. Разрабатывается много новых терапевтических подходов, которые избирательно повышают реактивность Т-клеток в отношении этого класса антигенов. Один из подходов к получению неоантигенов заключается в *использовании* противораковой вакцины. Эти вакцины могут быть разработаны с использованием пептидов или РНК, например синтетических пептидов или синтетической РНК.

Терапия антителами представляет собой белки антител, вырабатываемые иммунной системой и связывающиеся с целевым антигеном на поверхности клетки. Антитела обычно кодируются геном или генами иммуноглобулина или их фрагментами. В нормальной физиологии антитела используются иммунной системой для борьбы с патогенами. Каждое антитело специфично для одного или нескольких белков, и те, которые связываются с антигенами рака, используются, *например*, для лечения рака. Антитела способны специфически связывать антиген или эпитоп. (Fundamental Immunology, 3rd Edition, W.E., Paul, ed., Raven Press, N.Y. (1993). Специфическое связывание происходит с соответствующим антигеном или эпитопом даже в присутствии гетерогенной популяции белков и других биопрепаратов. Специфическое связывание антитела указывает на то, что оно связывается с его антигеном-мишенью или эпитопом с аффинностью, которая существенно превышает аффинность связывания с нерелевантными антигенами. Относительная разница в аффинности часто по меньшей мере на 25% больше, чаще по меньшей мере на 50% больше, чаще всего по меньшей мере на 100% больше. Относительная разница может быть, например, по меньшей мере в 2 раза, по меньшей мере в 5, по меньшей мере в 10, по меньшей мере в 25, по меньшей мере в 50, по меньшей мере

в 100 или по меньшей мере в 1000 раз.

Типичные типы антител включают, без ограничения, человеческие, гуманизированные, химерные, моноклональные, поликлональные, одноцепочечные, связывающие фрагменты антител и диатела. Связавшись с раковым антигеном, антитела могут индуцировать антитело-зависимую клеточную цитотоксичность, активировать систему комплемента, предотвращать взаимодействие рецептора с его лигандом или доставлять полезную нагрузку химиотерапии или облучения, что может привести к гибели клетки. Примеры антител для лечения рака включают, но не ограничиваются ими, алемтузумаб, бевацизумаб, бретуксимаб, ведотин, цетуксимаб, гемтузумаб озогамин, ибритумомаб тиуксетан, ипилимумаб, офатумумаб, панитумумаб, ритуксимаб, тозитумомаб, трастузумаб, ниволумаб, пембролизумаб, авелумаб, дурвалумаб и пидилизумаб.

Антитела, блокирующие контрольные точки

Способы, описанные в настоящем документе, включают в некоторых вариантах осуществления лечение человека, страдающего от заболевания или расстройства, описанного в данном документе, причем способ включает введение композиции, содержащей иммунотерапию рака (*например*, иммунотерапевтическое средство). В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой соединение (*например*, ингибитор или антитело), которое ингибирует пути блокады иммунной контрольной точки. Иммунные контрольные белки в нормальных физиологических условиях поддерживают самостоятельную переносимость (*например*, предотвращают аутоиммунный ответ) и защищают ткани от повреждения, когда иммунная система реагирует, *например*, на патогенную инфекцию. Одним из важных механизмов иммунной резистентности является нарушение опухолями регуляции белков иммунной контрольной точки. (Pardoll, Nature Rev. Cancer, 2012, 12, 252-264). Агонисты костимулирующих рецепторов или антагонисты ингибирующих сигналов (*например*, иммунные контрольные точки) обеспечивают усиление антиген-специфических Т-клеточных ответов. Антитела, которые блокируют иммунные контрольные точки, не нацеливаются непосредственно на опухолевые клетки, но обычно нацеливаются на рецепторы лимфоцитов или их лиганды для усиления эндогенной противоопухолевой активности.

Типичные антитела, блокирующие контрольные точки, включают, но не ограничиваются ими, анти-CTLA-4, анти-PD-1, анти-LAG3 (то есть, антитела к гену активации лимфоцитов 3) и анти-TIM3 (то есть антитела к белку мембраны Т-клеток 3). Типичные антитела к CTLA-4 включают, но не ограничиваются ими, ипилимумаб и тремелимумаб. Типичные лиганды анти-PD-1 включают, но не ограничиваются ими, PD-L1 (то есть, B7-H1 и CD274) и PD-L2 (то есть, B7-DC и CD273). Типичные антитела к PD-1 включают, но не ограничиваются ими, ниволумаб (т.е. MDX-1106, BMS-936558 или ONO-4538)), CT-011, AMP-224, пембролизумаб (торговое название «Кейтруда») и MK -3475. Типичные PD-L1-специфические антитела включают, но не ограничиваются ими,

BMS936559 (т.е. MDX-1105), MEDI4736 и MPDL-3280A. Типичные антитела, блокирующие контрольные точки, также включают, но не ограничиваются ими, IMP321 и MGA271.

T-регуляторные клетки (*например*, CD4+, CD25+ или T-reg) также участвуют в определении различий между собственными и несобственными (*например*, чужеродными) антигенами и могут представлять собой важный механизм подавления иммунного ответа при многих раковых заболеваниях. Клетки T-reg могут либо вырабатываться в тимусе (то есть «естественный T-reg»), либо могут дифференцироваться из зрелых T-клеток в условиях индукции периферической толерантности (то есть «индуцированный T-reg»). Поэтому следует ожидать, что стратегии, которые минимизируют действие клеток T-reg, будут способствовать иммунному ответу на опухоли. (Sutmuller, van Duivenvoorde et al., 2001).

Ингибиторы пути IDO

Путь IDO регулирует иммунный ответ путем подавления функции T-клеток и обеспечения локального ускользания опухоли от иммунного ответа. Экспрессия IDO антигенпрезентирующими клетками (APC) может привести к истощению триптофана и, как следствие, к антигенспецифической энергии T-клеток и регуляции рекрутирования T-клеток. Некоторые опухоли даже экспрессируют IDO, чтобы защитить себя от иммунной системы. Соединение, которое ингибирует IDO или путь IDO, тем самым активируя иммунную систему для атаки рака (например, опухоли у субъекта). Типичные ингибиторы пути IDO включают индоксимод, эпакадостат и EOS200271.

Агонисты пути STING

Стимулятор генов интерферона (STING) является адаптерным белком, который играет важную роль в активации интерферонов типа I в ответ на цитозольные лиганды нуклеиновых кислот. Данные указывают на участие пути STING в индукции противоопухолевого иммунного ответа. Было показано, что активация STING-зависимого пути в раковых клетках может привести к инфильтрации опухоли иммунными клетками и модуляции противоопухолевого иммунного ответа. Агонисты STING разрабатываются как класс терапии рака. Типичные агонисты STING включают МК-1454 и ADU-S100.

Костимулирующие антитела

Способы, описанные в настоящем документе, включают в некоторых вариантах осуществления лечение человека, страдающего от заболевания или расстройства, описанного в данном документе, причем способ включает введение композиции, содержащей иммунотерапию рака (*например*, иммунотерапевтическое средство). В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой костимулирующий ингибитор или антитело. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают истощение или активацию анти-4-1BB, анти-OX40, анти-GITR, анти-CD27 и анти-CD40 и их вариантов.

Способы изобретения по настоящему изобретению предусматривают однократное, а также многократное введение терапевтически эффективного количества соединения, как

описано в данном документе. Соединения, *например* соединение в соответствии с описанием в данном документе, могут вводиться через регулярные интервалы, в зависимости от природы, серьезности и степени состояния субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в данном документе, вводят в однократной дозе. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в данном документе, вводят в нескольких дозах.

Воспалительное заболевание

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения формулы (I) или формулы (II), его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер используются для лечения воспалительного заболевания. Используемый здесь термин «воспалительное заболевание» относится к заболеванию или состоянию, характеризующимся аберрантным воспалением (например, повышенным уровнем воспаления по сравнению с контролем, таким как здоровый человек, не страдающий от заболевания). Примеры воспалительных заболеваний включают послеоперационную когнитивную дисфункцию, травматическое повреждение головного мозга, артрит (например, ревматоидный артрит, псориатический артрит, ювенильный идиопатический артрит), системную эритематозную волчанку (SLE), миастению гравис, юношеский диабет, сахарный диабет 1 типа, синдром Гийена-Барре, энцефалопатию Хашимото, тиреоидит Хашимото, анкилозирующий спондилоартрит, псориаз, синдром Сергена, васкулит, гломерулонефрит, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Бехчета, болезнь Крона, язвенный колит, буллезный пемфигоид, саркоидоз, ихтиоз, офтальмопатию Грейвса, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Аддисона, витилиго, астму (например, аллергическую астму), обыкновенные угри, глютеиновую болезнь, хронический простатит, воспалительное заболевание кишечника, воспаление органов таза, реперфузионное повреждение, саркоидоз, отторжение трансплантата, интерстициальный цистит и атопический дерматит. Белки, связанные с воспалением и воспалительными заболеваниями (например, аберрантная экспрессия, являющаяся симптомом или причиной или маркером заболевания) включают интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 (IL-8), интерлейкин-18 (IL-18), TNF- α (фактор некроза опухоли-альфа) и С-реактивный белок (CRP).

В некоторых вариантах осуществления изобретения воспалительное заболевание включает послеоперационную когнитивную дисфункцию, артрит (например, ревматоидный артрит, псориатический артрит или ювенильный идиопатический артрит), системную эритематозную волчанку (SLE), миастению гравис, диабет (например, юношеский диабет или сахарный диабет первого типа), синдром Гийена-Барре, энцефалопатию Хашимото, тиреоидит Хашимото, анкилозирующий спондилоартрит, псориаз, синдром Сергена, васкулит, гломерулонефрит, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Бехчета, болезнь Крона, язвенный колит, буллезный пемфигоид, саркоидоз, ихтиоз, офтальмопатию Грейвса, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Аддисона, витилиго, астму (например, аллергическую астму), обыкновенные угри, глютеиновую

болезнь, хронический простатит, воспаление органов таза, реперфузионное повреждение, саркоидоз, отторжение трансплантата, интерстициальный цистит, атеросклероз или атопический дерматит.

В некоторых вариантах осуществления изобретения воспалительное заболевание включает в себя послеоперационную когнитивную дисфункцию, которая относится к снижению когнитивной функции (например, памяти или способности к целенаправленной деятельности (например, рабочей памяти, рассуждений, гибкости задачи, скорости обработки или решения проблем)) после операции.

В других вариантах осуществления способ лечения является методом профилактики. Например, способ лечения послеоперационной когнитивной дисфункции может включать предотвращение послеоперационной когнитивной дисфункции или симптома послеоперационной когнитивной дисфункции или снижение тяжести симптома послеоперационной когнитивной дисфункции путем введения описанного здесь соединения до операции.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или формулы (II), его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют для лечения воспалительного заболевания (например, воспалительного заболевания, описанного в данном документе) путем уменьшения или устранения симптома заболевания. В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (I) или Формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер могут быть использованы в качестве одного агента в композиции или в сочетании с другим агентом в композиции для лечения воспалительного заболевания (например, воспалительного заболевания, описанного в данном документе).

Заболевания опорно-двигательного аппарата

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или формулы (II), его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используются для лечения заболевания опорно-двигательного аппарата. В контексте данного документа, термин «заболевание опорно-двигательного аппарата» относится к заболеванию или состоянию, при котором опорно-двигательная система (например, мышцы, связки, сухожилия, хрящ или кости) подвергается расшатыванию. Иллюстративные заболевания опорно-двигательного аппарата, которые можно лечить соединением Формулы (I) или Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой солью, сокристаллом, сольватом, гидратом, таутомером, сложным эфиром, N-оксидом или стереоизомером, включают мышечную дистрофию (например, мышечную дистрофию Дюшенна, мышечную дистрофию Беккера, дистальную мышечную дистрофию, врожденную мышечную дистрофию, мышечную дистрофию Эмери-Дрейфуса, лицевую капилло-плечевую мышечную дистрофию, миотоническую мышечную дистрофию типа 1 или миотоническую мышечную дистрофию типа 2), мышечную дистрофию конечностей, мультисистемную протеинопатию, пунктуальную

ризомеличную хондродисплазию, X-сцепленную рецессивную хондродисплазию пунктата, синдром Конради-Хюнермана, точечную эпифизарную дисплазию, связанную с аутосомной доминантой, вызванные стрессом скелетные расстройства (например, стресс-индуцированный остеопороз), рассеянный склероз, амиотрофический боковой склероз (ALS), первичный латеральный склероз, прогрессирующую мышечную атрофию, прогрессирующий бульбарный паралич, псевдобульбарный паралич, мышечную атрофию позвоночника, прогрессирующую мышечную атрофию позвоночника, спастичность спинного мозга, мышечную атрофию позвоночника, миастению, невралгию, фибромиалгию, болезнь Мачадо-Джозефа, болезнь Педжета, синдром судороги пучков, атаксию Фрейдриха, истощение мышечной ткани (например, мышечную атрофию, саркопению, кахексию), миопатию с включением внутриклеточных телец, заболевание двигательных нейронов или паралич.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или формулы (II), его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер используют для лечения заболевания опорно-двигательного аппарата (например, заболевания опорно-двигательного аппарата, описанного в данном документе) путем уменьшения или устранения симптома заболевания. В некоторых вариантах осуществления способ лечения включает лечение мышечной боли или мышечной жесткости, связанной с заболеванием опорно-двигательного аппарата. В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (I) или Формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер могут быть использованы в качестве одного агента в композиции или в сочетании с другим агентом в композиции для лечения заболевания опорно-двигательного аппарата (например, заболевания опорно-двигательного аппарата, описанного в данном документе).

Метаболические заболевания

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или формулы (II), его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер используются для лечения метаболического заболевания. Используемый здесь термин «метаболическое заболевание» относится к заболеванию или состоянию, влияющему на метаболический процесс у субъекта. Иллюстративные метаболические заболевания, которые могут лечиться соединением Формулы (I) или Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой солью, сокристаллом, сольватом, гидратом, таутомером, сложным эфиром, *N*-оксидом или стереоизомером, включают безалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольный стеатоз печени (NAFLD), фиброз печени, ожирение, сердечные заболевания, атеросклероз, артрит, цистиноз, диабет (например, диабет I типа, диабет II типа или гестационный диабет), фенилкетонурия, пролиферативная ретинопатия или болезнь Кернса-Сайре.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или формулы (II), его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный

эфир, *N*-оксид или стереоизомер используют для лечения метаболического заболевания (например, метаболического заболевания, описанного в данном документе) путем уменьшения или устранения симптома заболевания. В некоторых вариантах осуществления способ лечения включает уменьшение или устранение симптома, включающего повышенное кровяное давление, повышенный уровень сахара в крови, увеличение веса, усталость, помутнение зрения, боль в животе, метеоризм, запор, диарею, желтуху и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер могут быть использованы в качестве одного агента в композиции или в сочетании с другим агентом в композиции для лечения метаболического заболевания (например, заболевания опорно-двигательного аппарата, описанного здесь).

Митохондриальные заболевания

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или формулы (II), его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер используются для лечения митохондриального заболевания. Используемый в данном документе термин «митохондриальное заболевание» относится к заболеванию или состоянию, влияющему на митохондрии субъекта. В некоторых вариантах осуществления митохондриальное заболевание связано с или является результатом или вызвано дисфункцией митохондрий, одной или несколькими мутациями митохондриального белка или одной или несколькими мутациями митохондриальной ДНК. В некоторых вариантах реализации митохондриальное заболевание представляет собой митохондриальную миопатию. В некоторых вариантах осуществления митохондриальные заболевания, например митохондриальная миопатия, которые можно лечить соединением формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой солью, сокристаллом, сольватом, гидратом, таутомером, сложным эфиром, *N*-оксидом или стереоизомером включают, например, синдром Барта, хроническую прогрессирующую внешнюю офтальмоплегию (сPEO), синдром Кернса-Сайре (KSS), синдром Ли (например, MILS или наследственный по материнской линии синдром Ли), синдромы истощения митохондриальной ДНК (MDDS, например, синдром Альперс), митохондриальную энцефаломиопатию (например, митохондриальную энцефаломиопатию, лактоацидоз и инсультоподобные эпизоды (MELAS)), митохондриальную нейрогастроинтестинальную энцефаломиопатию (MNGIE), миоклонус-эпилепсию с рваными красными волокнами (MERRF), невропатию, атаксию, пигментный ретинит (NARP), наследственную оптическую невропатию Лебера (LHON) и синдром Пирсона.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или формулы (II), его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер используют для лечения митохондриального заболевания, описанного в данном документе, путем уменьшения или устранения симптома заболевания. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или формулы (II) или его

фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер могут быть использованы в качестве одного агента в композиции или в сочетании с другим агентом в композиции для лечения митохондриального заболевания, описанного в данном документе.

Потеря слуха

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или формулы (II), его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер используются для лечения потери слуха. Используемый в данном документе термин «потеря слуха» или «состояние потери слуха» может в широком смысле охватывать любое повреждение слуховых систем, органов и клеток или любое нарушение способности субъекта-животного слышать звук, измеряемое стандартными методами и оценками, известными в данной области техники, например, тестирование отоакустической эмиссии, тестирование чистого тона и тестирование слухового ствола мозга. Типичные условия потери слуха, которые можно лечить соединением формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой солью, сокристаллом, сольватом, гидратом, таутомером, сложным эфиром, *N*- оксидом или стереоизомером, включают, но не ограничиваются ими, митохондриальную несиндромальную потерю слуха и глухоту, гибель волосковых клеток, связанную с возрастом потерю слуха, потерю слуха, вызванную шумом, генетическую или наследственную потерю слуха, потерю слуха в результате ототоксического воздействия, потерю слуха в результате от болезни и потери слуха в результате травмы. В некоторых вариантах осуществления митохондриальная несиндромальная потеря слуха и глухота представляют собой связанную с MT-RNR1 потерю слуха. В некоторых вариантах осуществления связанная с MT-RNR1 потеря слуха является результатом ототоксичности аминогликозида. В некоторых вариантах осуществления митохондриальная несиндромальная потеря слуха и глухота представляют собой связанную с MT-TS1 потерю слуха. В некоторых вариантах осуществления митохондриальная несиндромальная потеря слуха и глухота характеризуется нейросенсорной потерей слуха.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или формулы (II), его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер используют для лечения потери слуха, описанной в данном документе, путем уменьшения или устранения симптома заболевания. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер могут быть использованы в качестве одного агента в композиции или в сочетании с другим агентом в композиции для лечения потери слуха, описанной в данном документе.

Заболевание глаз

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения формулы (I) или формулы (II), его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат,

таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер используются для лечения заболевания глаз. В контексте данного документа, термин «заболевание глаз» может относиться к заболеванию или состоянию, при котором поражается функция глаз пациента. Типичные заболевания и состояния глаз, которые можно лечить соединением формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой солью, сокристаллом, сольватом, гидратом, таутомером, сложным эфиром, *N*- оксидом или стереоизомером, включают катаракту, глаукому, стресс эндоплазматического ретикулума (ER), аутофагический дефицит, возрастную макулярную дегенерацию (AMD) или диабетическую ретинопатию.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или формулы (II), его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер используют для лечения заболевания глаз, описанного в данном документе, путем уменьшения или устранения симптома заболевания. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер могут быть использованы в качестве одного агента в композиции или в сочетании с другим агентом в композиции для лечения заболевания глаз, описанного в данном документе.

Заболевания почек

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или формулы (II), его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер используются для лечения заболевания почек. В контексте данного документа, термин «заболевание почек» может относиться к заболеванию или состоянию, при котором поражается функция почек пациента. Примеры болезней почек, которые можно лечить соединением Формулы (I) или Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой солью, сокристаллом, сольватом, гидратом, таутомером, сложным эфиром, *N*-оксидом или стереоизомером включают синдром абдерхалдена - Кауфмана - Линьяка (нефропатический цистиноз), синдром абдоминального отсека, нефротоксичность, вызванную ацетаминофеном, острую почечную недостаточность/острую почечную травму, острую лобарную нефронию, острую фосфатную нефропатию, острый тубулярный некроз, дефицит аденинфосфорибозилтрансферазы, аденовирусный нефрит, синдром алагилла, синдром альпорта, амилоидоз, аНЦа-ассоциированный васкулит, связанный с эндокардитом и другими инфекциями, ангиомиолипому, анальгетическую нефропатию, нервную анорексию и болезни почек, ангиотензиновые антитела и очаговый сегментарный гломерулосклероз, антифосфолипидный синдром, гломерулонефрит, связанный с анти-ФНО- α -терапией, мутации APOL1, явный синдром избытка минералокортикоидов, нефропатию аристолоховой кислоты, нефропатию китайских трав, эндемическую нефропатию на Балканах, артериовенозные мальформации и свищи урологического тракта, аутосомно-доминантную гипокальциемию, синдром Бардета-Бидля, синдром Барттера, соли для ванн и острую почечную травму, потоманию пива, бетурию, β -талассемию,

почечную болезнь, нефропатию желчного пузыря, нефропатию вируса полиомиелита ВК в нативной почке, разрыв мочевого пузыря, диссинергию сфинктера мочевого пузыря, тампонаду мочевого пузыря, нефропатию пограничного скрещивания, бурбоновый вирус и острую травму почки, сбор жженого сахарного тростника и острую почечную дисфункцию, Vuyetta и почечную недостаточность, нефропатию C1q, гломерулопатию C3, гломерулопатию C3 с моноклональной гаммопатией, гломерулопатию C4, нефротоксичность ингибитора кальциневрина, отравление калелеписом *Laureola*, синдром каннабиноидной гиперемезиальной болезни, острый рак почки, травму почек, вызванную карфилзомибом, нефропатию CFHR5, болезнь Шарко - Мари - Туса с гломерулопатией, китайские травяные лекарственные средства и нефротоксичность, концентрат вишни и острую почечную травму, холестериновую эмболию, синдром Шурга-Штрауса, хилурию, цилиопатию, воздействие кокаина на почки, холодный диурез, нефротоксичность колистина, коллагенофибротическую гломерулопатию, коллапсирующую гломерулопатию, коллапсирующую гломерулопатию, связанную с ЦМВ, комбинированную антиретровирусную (сART) нефропатию, врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей (CAKUT), врожденный нефротический синдром, застойную почечную недостаточность, коноренальный синдром (синдром Майнцера-Сальдино или болезнь Сальдино-Майнцера), контрастную нефропатию, интоксикацию сульфатом меди, кортикальный некроз, связанную с Кризотинибом острую травму почки, криокристаллглобулинемию, криоглобулинемию, индуцированную кристаллоглобулином нефропатию, индуцированную кристаллами острую почечную травму, гистиоцитоз, сохраняющий кристаллы, кистозную болезнь почек, приобретенную, цистинурию, вызванную дазатинибом протеинурию нефротического ряда, болезнь плотных отложений (MPGN Type 2), болезнь вмятин (X-связанный рецессивный нефролитиаз), кристаллическую нефропатию ДНА, синдром дисбаланса диализа, диабет и диабетическое заболевание почек, несхарный диабет, пищевые добавки и почечную недостаточность, диффузный мезангиальный склероз, диурез, отравление бобами дженкола (синдром Дакинколизма), синдром Дауна и заболевание почек, заболевание почек вследствие злоупотребления наркотическими препаратами, дублированный мочеточник, синдром EAST, повреждение почек вследствие Эболы, эктопическую почку, эктопический мочеточник, отек, припухлость, болезнь Эрдгейма-Честера, болезнь Фабри, семейную гипокальциурическую гиперкальциемию, синдром Фанкони, синдром Фрейзера, гломерулопатию фибронектина, фибриллярный гломерулонефрит и иммунотактоидную гломерулопатию, синдром Фрэли, перегрузку жидкостью, гиперволемию, фокальный сегментарный гломерулосклероз, фокальный склероз, фокальный гломерулосклероз, синдром Галлоуэя Мовата, гигантоклеточный (височный) артериит с поражением почек, гестационную гипертензию, синдром Гительмана, гломерулярные заболевания, гломерулярный трубчатый рефлюкс, глюкозурию, синдром Гудпасчера, нефропатию, связанную с очищающим зеленым смузи, синдром HANAC, повреждение, вызванное препаратом Harvoni (ледипасвир с софосбувиром), проглатывание краски для волос и

острое повреждение почек, подоцитопатию хантавирусной инфекции, нефропатию при тепловом стрессе, гематурию (кровь в моче), гемолитический уремический синдром (ГУС), атипичный гемолитический уремический синдром (аHUS), гемофагоцитарный синдром, геморрагический цистит, геморрагическую лихорадку с почечным синдромом (HFRS, хантавирусную почечную болезнь, корейскую геморрагическую лихорадку, эпидемическую геморрагическую лихорадку, Nephropathis Epidemica), гемосидеринурию, гемосидероз, связанный с пароксизмальной ночной гемоглобинурией и гемолитической анемией, печеночную гломерулопатию, венозно-окклюзионную болезнь печени, синусоидальную обструкцию синдром, гепатит С-ассоциированную болезнь почек, ассоциированный с гепатоцитами ядерный фактор почки 1 β , гепаторенальный синдром, травяные добавки и заболевания почек, высотный почечный синдром, высокое кровяное давление и заболевания почек, ВИЧ-ассоциированные иммунные комплексы, заболевания почек (HIVICK), ВИЧ-ассоциированную нефропатию (HIVAN), HNF1B-ассоциированную аутосомно-доминантную тубулоинтерстициальную болезнь почек, подковообразную почку (слияние почек), язву Ханнера, вызванный гидроксихлорохином почечный фосфолипидоз, гиперальдостеронизм, гиперкальциемию, гиперкалиемию, гипермагниемию, гипернатриемию, гипероксалурию, гиперфосфатемию, гипокальциемию, гипокомплементный крапивно-васкулитовый синдром васкулита, гипокалиемию, гипокалиемию, вызванную дисфункцией почек, гипокалиемический периодический паралич, гипомагниемию, гипонатриемию, гипофосфатемию, гипофосфатемию у пользователей каннабиса, гипертонию, гипертонию, моногенную, нефропатию со льдом, нефросотоксичность ифосфамида, нефропатию IgA, нефропатию IgG4, иммерсионный диурез, интерстициальный нефрит, связанный с иммунотерапией, инфликсимаб, почечное заболевание, интерстициальный цистит, синдром болезненного мочевого пузыря (вопросник), интерстициальный нефрит, интерстициальный нефрит, кариомегалический, синдром Ивемарка, вирусную нефропатию JC, синдром Жубера, дисфункцию мочевого пузыря, связанную с кетамином, камни в почках, нефролитиаз, токсичность чая чайного гриба, нефропатию свинца и нефротоксичность свинца, дефицит лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (дефицит LCAT), лептоспироз почечной недостаточности, болезнь отложения легкой цепи, болезнь отложения моноклонального иммуноглобулина, проксимальную тубулопатию легкой цепи, синдром Лиддла, синдром Лайтвуда-Олбрайта, липопротеиновую гломерулопатию, литиевую нефротоксичность, мутации LMX1B, причины наследственного ФСГС, боль в пояснице, гематурию, волчанку, системную красную волчанку, заболевание почечной волчанки, волчаночный нефрит, волчаночный нефрит с серопозитивностью антинейтрофильных цитоплазматических антител, волчаночную подоцитопатию, гломерулонефрит, связанный с болезнью Лайма, непереносимость белка лизинурия, нефропатию лизоцима, нефропатию малярии, злокачественную болезнь почек, злокачественную гипертензию, малакоплакию, синдром Маккитрика-Уилока, MDMA (Молли; экстази; 3,4-метилendioксиметамфетамин) и почечную недостаточность, стеноз аорты, медуллярную кистозную болезнь почек,

уролодулин-ассоциированную нефропатию, ювенильную гиперурикемическую нефропатию типа 1, спонгиозную почку, мегауретер, токсичность меламина и почки, синдром MELAS, мембранопролиферативный гломерулонефрит, мембранную нефропатию, мембраноподобную гломерулопатию с замаскированными отложениями каппа IgG, мезоамериканскую нефропатию, метаболический ацидоз, метаболический алкалоз, метотрексат-ассоциированную почечную недостаточность, микроскопический полиангиит, молочно-щелочной синдром, болезнь минимальных изменений, моноклональную гаммопатию почечной значимости, диспротеинемию, отравление жидкостью для полоскания рта, мезоамериканскую нефропатию, метаболический ацидоз, метаболический алкалоз, метотрексатную почечную недостаточность, микроскопический полиангиит, молочно-щелочной синдром, болезнь минимальных изменений, моноклональную гаммопатию почечной значимости, диспротеинемию, токсичность для полоскания рта, нефропатию MUC1, диспластическую почку с множественными кистами, множественную миелому, миелопролиферативные новообразования и гломерулопатию, наследственную онихоартроостеодисплазию, синдром НаРП, нефрокальциноз, нефрогенный системный фиброз, нефроптоз (плавающая почка, почечный птоз), нефротический синдром, нейрогенный мочевой пузырь, 9/11 и заболевания почек, узловой гломерулосклероз, негонококковый уретрит, синдром Щелкунчика, олигомеганефронию, орофациодигитальный синдром, оротацидурию, ортостатическую гипотензию, ортостатическую протеинурию, осмотический диурез, осмотический нефроз, синдром гиперстимуляции яичников, оксалатную нефропатию, синдром Page Kidney, папиллярный некроз, папиллоренальный синдром (синдром почечной колобомы, синдром почечной недостаточности), изолированную гиперплазию почек, изолированную почечную гиперплазию, мутации PARN и заболевания почек, парвовирус В19 и почки, перитонеально-почечный синдром, синдром ROEMS, задний уретральный клапан, подкожную инфузионную гломерулопатию, постинфекционный гломерулонефрит, постстрептококковый гломерулонефрит, постинфекционный гломерулонефрит, атипичный, постинфекционный гломерулонефрит (IgA-доминантный), имитирующую IgA нефропатию, узелковый полиартериит, поликистоз почек, задний уретральный клапан, постобструктивный диурез, синдром преэклампсии, синдром вливания пропофола, пролиферативный гломерулонефрит с моноклональными отложениями IgG (болезнь Насра), почечную недостаточность, связанную с прополисом, протеинурию (белок в моче), псевдогиперальдостеронизм, псевдогипобикарбонатемию, псевдогипопаратиреоз, легочно-почечный синдром, пиелонефрит (почечная инфекция), пионефроз, пиридий и почечная недостаточность, лучевую нефропатию, ранолазин и почки, синдром повторного кормления, рефлюксную нефропатию, быстро прогрессирующий гломерулонефрит, абсцесс почки, абсцесс перинефрита, почечный агенез, почечную дугообразную вену, связанную с микротромбозом, острую травму почки, аневризму почечной артерии, диссекцию почечной артерии, спонтанный, стеноз почечной артерии, почечно-клеточный рак, почечную кисту, гипорикемию почки с индуцированной физической нагрузкой острой

почечной недостаточностью, почечный инфаркт, почечную остео дистрофию, почечный тубулярный ацидоз, мутацию ренина и кисты кишечника и аутосомные артерии, секретирующие ренин опухоли (опухоль юкстагломерулярных клеток), сброс осмостата, ретрокавальный мочеточник, ретроперитонеальный фиброз, рабдомиолиз, рабдомиолиз, связанный с бариатрической хирургией, ревматоидный артрит, связанный с заболеванием почек, саркоидоз, заболевание почек, солевое истощение почечное и церебральное, шистосомоз и клубочковое заболевание, иммуноосную дисплазию Шимке, склеродермический почечный криз, серпантинно-фибуло-поликистозный почечный синдром, синдром Экснера, серповидно-клеточную нефропатию, воздействие кремнезема и хроническое заболевание почек, заболевание почек шри-ланкийских фермеров, синдром Шегрена и заболевание почек, использование синтетического каннабиноида и острое повреждение почек, заболевание почек после трансплантации гемопоэтических клеток, заболевание почек, связанное с трансплантацией стволовых клеток, синдром TAFRO, гипонатриемия чая и тостов, нефротоксичность, вызванную тенофовиром, тонкую базальную мембранную болезнь, доброкачественную семейную гематурию, тромботическую микроангиопатию, связанную с моноклональной гаммопатией, траншейный нефрит, тригонит, туберкулез, уретрогенитальные заболевания, туберозный склероз, трубчатый дисгенезис, иммунный комплекс тубулоинтерстициальный нефрит из-за аутоантител к границе проксимальных канальцев кисти, синдром лизиса опухоли, уремию, невропатию уремической зрительной системы, мочекаменную болезнь мочевого пузыря, уретроцеле, уретральный карункулез, стриктуру уретры, недержание мочи, инфекцию мочевых путей, обструкцию мочевыводящих путей, урогенитальный свищ, мочекаменную болезнь почек, ванкомицин-ассоциированную нефропатию, вазомоторную нефропатию, пузырно-кишечный свищ, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, ингибирование VGEF и тромботическую микроангиопатию почек, летучие анестетики и острую почечную травму, болезнь Гиппеля-Линдау, макроглобулинемический гломерулонефрит Уолденстрема, нефропатию, связанную с варфарином, укусы ос и острую травму почки, гранулематоз Вегенера, гранулематоз с полиангиитом, вирус Западного Нила и хроническое заболевание почек, синдром Вундерлиха, синдром Зеллвегера или церебροгепаторенальный синдром.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или формулы (II), его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер используют для лечения заболевания почек, описанного в данном документе, путем уменьшения или устранения симптома заболевания. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер могут быть использованы в качестве одного агента в композиции или в сочетании с другим агентом в композиции для лечения заболевания почек, описанного в данном документе.

Заболевания кожи

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или формулы (II), его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер используются для лечения заболевания кожи. Используемый в данном документе термин «заболевание кожи» относится к заболеванию или состоянию, влияющему на кожу. Типичные кожные заболевания, которые можно лечить соединением формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой солью, сокристаллом, сольватом, гидратом, таутомером, сложным эфиром, *N*-оксидом или стереоизомером, включают угревую сыпь, очаговую алопецию, базальноклеточный рак, болезнь Боуэна, врожденную эритропоэтическую порфирию, контактный дерматит, болезнь Дарье, диссеминированный поверхностный актиновый порокератоз, дистрофический буллез эпидермолиза, экзема (атопическая экзема), болезнь Педжета вне молочной железы, буллезный эпидермолиз, эритропоэтическую протопорфирию, грибковые инфекции ногтей, болезнь Хейли-Хейли, простой герпес, гидраденит гнойный, гирсутизм, гипергидроз, ихтиоз, импетиго, келоиды, кератоз pilaris, плоский лишай, склеротический лишай, меланому, меланодермию, пузырьчатку слизистых оболочек, вульгарную пузырьчатку, лихеноидный парапсориаз, красный волосяной лишай, подошвенные бородавки, бородавки, полиморфный фотодерматоз, псориаз, бляшковидный псориаз, гангренозная приодермия, розацеа, чесотка, склеродермия, опоясывающий лишай, плоскоклеточная карцинома, синдром Свита, крапивница, отек Квинке и витилиго.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или формулы (II), его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер используют для лечения заболевания кожи, описанного в данном документе, путем уменьшения или устранения симптома заболевания. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер могут быть использованы в качестве одного агента в композиции или в сочетании с другим агентом в композиции для лечения заболевания кожи, описанного в данном документе.

Фиброзные заболевания

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения формулы (I) или формулы (II), его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер используются для лечения фиброзного заболевания. Используемый в данном документе термин «фиброзное заболевание» может относиться к заболеванию или состоянию, которое определяется накоплением избыточных компонентов внеклеточного матрикса. Типичные фиброзные заболевания, которые можно лечить соединением формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой солью, сокристаллом, сольватом, гидратом, таутомером, сложным эфиром, *N*-оксидом или стереоизомером, включают адгезивный капсулит, жесткость артерий, артрофиброз, фиброз предсердий, сердечной фиброз, цирроз, врожденный фиброз печени, болезнь Крона, муковисцидоз, контрактуры Дюпюитрена, эндомиокардиальный фиброз, глиальные рубцы,

гепатит С, гипертрофическую кардиомиопатию, аллергический пневмонит, идиопатический фиброз легких, идиопатическую интерстициальную пневмонию, интерстициальную болезнь легких, келоиды, средостенный фиброз, миелофиброз, нефрогенный системный фиброз, неалкогольную жировую болезнь печени, старый инфаркт миокарда, болезнь Пейрони, пневмокониоз, пневмонит, прогрессирующий массивный фиброз, легочный фиброз, вызванное радиацией повреждение легких, ретроперитонеальный фиброз, склеродермию/системную склеродермию и ремоделирование желудочков.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или формулы (II), его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер используют для лечения фиброзного заболевания, описанного в данном документе, путем уменьшения или устранения симптома заболевания. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер могут быть использованы в качестве одного агента в композиции или в сочетании с другим агентом в композиции для лечения фиброзного заболевания, описанного в данном документе.

Гемоглинопатии

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или формулы (II), его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер используются для лечения гемоглинопатии. Используемый в данном документе термин «гемоглинопатия» может относиться к заболеванию или состоянию, характеризующемуся аномальной выработкой или структурой белка гемоглобина. Типичные гемоглинопатии, которые можно лечить соединением Формулы (I) или Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой солью, сокристаллом, сольватом, гидратом, таутомером, сложным эфиром, *N*-оксидом или стереоизомером, включают «доминантную» β -талассемию, приобретенную (токсическую) метгемоглиносемию, карбоксигемоглиносемию, врожденную гемолитическую анемию тела Хайнца, H-гемоглинопатию, β -талассемию, связанную с гемоглином S, β -талассемию, связанную с гемоглином E, гемоглинопатию при серповидноклеточной анемии, α^+ -талассемию гомозиготного типа (фенотип α^0 -талассемии), водянку плода, связанную с гемоглином Барта, серповидноклеточную анемию, серповидноклеточную аномалию, серповидноклеточную β -талассемию, α^+ -талассемию, α^0 -талассемию, α -талассемию, связанную с миелодиспластическими синдромами, α -талассемию, связанную с синдромом умственной отсталости (ATR), β^0 -талассемию, β^+ -талассемию, δ -талассемию, γ -талассемию, большую β -талассемию, среднюю β -талассемию, $\delta\beta$ -талассемию и $\epsilon\gamma\delta\beta$ -талассемию.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или формулы (II), его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер используют для лечения гемоглинопатии, описанной в

данном документе, путем уменьшения или устранения симптома заболевания. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер могут быть использованы в качестве одного агента в композиции или в сочетании с другим агентом в композиции для лечения гемоглобинопатии, описанной в данном документе.

Аутоиммунные заболевания

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или формулы (II), его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используются для лечения аутоиммунного заболевания. При использовании в данном документе термин «аутоиммунное заболевание» может относиться к заболеванию или состоянию, при котором иммунная система субъекта атакует и повреждает ткани данного субъекта. Типичные аутоиммунные заболевания, которые можно лечить соединением Формулы (I) или Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой солью, сокристаллом, сольватом, гидратом, таутомером, сложным эфиром, N-оксидом или стереоизомером, включают следующие: ахалазия, Аддисонова болезнь, болезнь Стилла у взрослых, агаммаглобулонемия, очаговая алопеция, амилоидоз, анкилозирующий спондилит, нефрит, связанный с аутоиммунным повреждением клубочковой/канальцевой базальной мембраны, антифосфолипидный синдром, ангионевротический отек, вызванный аутоиммунными причинами, вегетативная дистония, вызванная аутоиммунными причинами, энцефаломиелит, вызванный аутоиммунными причинами, гепатит, вызванный аутоиммунными причинами, болезнь внутреннего уха, вызванная аутоиммунными причинами (AIED), аутоиммунный миокардит, аутоиммунный оофорит, аутоиммунный орхит, аутоиммунный панкреатит, аутоиммунная ретинопатия, аутоиммунная крапивница, аксонная и нейронная невропатия (AMAN), болезнь Бало, болезнь Бехчета, рубцующийся пемфигоид, буллезный пемфигоид, болезнь Каслмана (CD), целиакия, болезнь Шагаса, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (CIDP), хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (CRMO), синдром Чарга-Стросса (CSS) или эозинофильный гранулематоз (EGPA), рубцовый пемфигоид, синдром Когана, холодовая аутоиммунная гемолитическая анемия, врожденная блокада сердца, миокардит Коксаки, синдром CREST, болезнь Крона, герпетиформный дерматит, дерматомиозит, болезнь Девика (нейромиелит зрительного нерва), дискоидная волчанка, синдром Дресслера, эндометриоз, эозинофильный эзофагит (ЕоЕ), эозинофильный фасцит, узелковая эритема, первичная криоглобулинемия смешанного типа, синдром Эванса, фибромиалгия, фиброзирующий альвеолит, гигантоклеточный артериит (височный артериит), гигантоклеточный миокардит, гломерулонефрит, синдром Гудпасчера, гранулематоз с ангиопатией, болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре, тиреоидит Хашимото, гемолитическая анемия, пурпура Шенлейна-Геноха (HSP), герпес беременных или пемфигоид беременных (PG), гнойный гидраденит (HS) (инверсное акне),

гипогаммаглобулонемия, нейропатия, связанная с IgA, связанное с IgG4 склерозирующее заболевание, иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ITP), миозит с включенными тельцами (IBM), интерстициальный цистит (IC), болезнь Стилла, ювенильный диабет (диабет типа 1), ювенильный миозит (JM), болезнь Кавасаки, синдром Ламберта-Итона, лейкоцитокластический васкулит, плоский лишай, склеротический лишай, деревянистый конъюнктивит, зависимый от IgA линейный дерматоз (LAD), волчанка, хроническая болезнь Лайма, синдром Меньера, микроскопический полиангиит (MPA), смешанное заболевание соединительной ткани (MCTD), язва Мурена, болезнь Мухи-Габерманна, многофокальная моторная нейропатия (MMN) или MMNCB, рассеянный склероз, миастения гравис, миозит, нарколепсия, неотанальная волчанка, оптиконевромиелит, нейтропения, рубцующийся пемфигоид глаз, неврит зрительного нерва, мигрирующий артрит (PR), PANDAS, паранеопластическая мозжечковая дегенерация (PCD), пароксизмальная ночная гемоглобинурия (PNH), синдром Перри - Ромберга, парспланит/периферический увеит, синдром Персонейджа-Тернера, пемфигоид, периферийная нейропатия, околовенозный энцефаломиелит, пернициозная анемия (РА), синдром POEMS, узелковый полиартериит, полиэндокринный синдром типа I, полиэндокринный синдром типа II, полиэндокринный синдром типа III, ревматическая полимиалгия, полимиозит, синдром пост-инфаркта миокарда, посткардиотомный синдром, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, дерматит, вызванный прогестероном, псориаз, псориатический артрит, истинная эритроцитарная аплазия (ИЭЦА), молниеносная язвенная пиодермия, феномен Рейно, реактивный артрит, симпатическая рефлекторная дистрофия, синдром Мейенбурга-Альтхерра-Юлингера, синдром беспокойных ног (RLS), ретроперитонеальный фиброз, ревматическая лихорадка, ревматоидный артрит, саркоидоз, синдром Шмидта, склерит, склеродермия, синдром Шегрена, аутоиммунное заболевание спермы и яичек, синдром скованного человека (SPS), подострый септический эндокардит (SBE), синдром Сусака, метастатическая офтальмия (SO), синдром Такаясу, височный артрит/гигантоклеточный артрит, тромбоцитопеническая пурпура (TTP), синдром Толоса-Ханта (THS), поперечный миелит, диабет типа 1, K(UC), недифференцированное заболевание соединительной ткани (UCTD), увеит, васкулит, витилиго, синдром Фогта-Коянаги-Харада и гранулематоз Вегенера (или гранулематоз с артропатией (GPA)).

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или формулы (II), его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют для лечения аутоиммунного заболевания, описанного в данном документе, путем уменьшения или устранения симптома заболевания. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер могут быть использованы в качестве одного агента в композиции или в сочетании с другим агентом в композиции для лечения аутоиммунного заболевания, описанного в данном документе.

Вирусные инфекции

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или формулы (II), его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер используются для лечения вирусных инфекций. Типичные вирусные инфекции, которые можно лечить соединением формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой солью, сокристаллом, сольватом, гидратом, таутомером, сложным эфиром, *N*-оксидом или стереоизомером, включают грипп, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и герпес.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или формулы (II), его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер используют для лечения вирусной инфекции, описанной в данном документе, путем уменьшения или устранения симптома заболевания. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер могут быть использованы в качестве одного агента в композиции или в сочетании с другим агентом в композиции для лечения вирусной инфекции, описанной в данном документе.

Малярийная инфекция

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или формулы (II), его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер используются для лечения малярии. Используемый в данном документе термин «малярия» может относиться к паразитарному заболеванию, вызванному простейшими из рода плазмодий, которое приводит к инфицированию красных кровяных телец (эритроцитов). Типичные формы малярийной инфекции, которые можно лечить соединением формулы (I) или формулы (II) или их фармацевтически приемлемой солью, сокристаллом, сольватом, гидратом, таутомером, сложным эфиром, *N*-оксидом или стереоизомером, включают инфекцию, вызванную *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* и *Plasmodium falciparum*. В некоторых вариантах осуществления изобретения малярийная инфекция, которую можно лечить соединением формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой солью, сокристаллом, сольватом, гидратом, таутомером, сложным эфиром, *N*-оксидом или стереоизомером, является устойчивой/рецидивирующей малярией.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер используются для лечения малярийной инфекции, описанной в данном документе, путем уменьшения или устранения симптомов заболевания. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер могут быть использованы в качестве одного агента в композиции или в сочетании с другим агентом в композиции для лечения

малярийной инфекции, описанной в данном документе.

Заболевания с мутациями, приводящими к индуцированию реакции несвернутых белков (РНБ)

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или формулы (II), его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер используются для лечения заболевания, связанного с мутациями, которые приводят к индукции РНБ. Типичные заболевания с мутациями, которые приводят к индукции РНБ, включают синдром Маринеско-Шегрена, невропатическую боль, диабетическую невропатическую боль, вызванную шумом потерю слуха, несиндромальную сенсоневральную потерю слуха, связанную с возрастом потерю слуха, синдром Вольфрама, болезнь Дарье Уайта, синдром Ашера, коллагенопатию, нефропатию тонкого основания, синдром Альпорта, скелетную хондродисплазию, метафизарную хондродисплазию типа Шмида и псевдохондродисплазию.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер используются для лечения заболевания, связанного с мутациями, которые приводят к индукции РНБ, описанного в данном документе, путем уменьшения или устранения симптомов заболевания. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или Формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер могут быть использованы в качестве одного агента в композиции или в сочетании с другим агентом в композиции для лечения заболевания, связанного с мутациями, которые приводят к индукции РНБ, описанного в данном документе.

Способы модуляции синтеза белка

В другом аспекте в настоящем документе раскрыт способ модуляции экспрессии eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации в клетке, причем способ включает контактирование клетки с эффективным количеством соединения формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сокристалла, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, *N*-оксида или стереоизомера, таким образом модулируя экспрессию eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации в клетке. В некоторых вариантах осуществления контактирование соединения формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сокристалла, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, *N*-оксида или стереоизомера с клеткой увеличивает экспрессию eIF2B, eIF2 α , компонент пути eIF2, компонент пути ISR или любой их комбинации в клетке. В некоторых вариантах осуществления контактирование соединения формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сокристалла, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, *N*-оксида или стереоизомера с клеткой снижает экспрессию eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации в клетке.

В другом аспекте в данном документе раскрыт способ предотвращения или лечения состояния, заболевания или расстройства, описанных в данном документе, у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение пациенту эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сокристалла, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, *N*-оксида или стереоизомера, где соединение формулы (I) или формула (II), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир *N*- оксид или стереоизомер модулирует экспрессию eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации клетками пациента, и тем самым лечит состояние, заболевание или расстройство. В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение характеризуется aberrантной экспрессией eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации клетками пациента. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*- оксид или стереоизомер увеличивают экспрессию eIF2B, eIF2 α , компонента eIF2 путь, компонента пути ISR или любой их комбинации клетками пациента, и тем самым лечит состояние, заболевание или расстройство. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*- оксид или стереоизомер уменьшают экспрессию eIF2B, eIF2 α , компонента eIF2 путь, компонента пути ISR или любой их комбинации клетками пациента, и тем самым лечит состояние, заболевание или расстройство.

В другом аспекте в настоящем документе раскрыт способ модуляции активности eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации в клетке, причем способ включает контактирование клетки с эффективным количеством соединения формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сокристалла, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, *N*- оксида или стереоизомера, таким образом модулируя активность eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации в клетке. В некоторых вариантах осуществления контактирование соединения формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сокристалла, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, *N*- оксида или стереоизомера с клеткой повышает активность eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации в клетке. В некоторых вариантах осуществления контактирование соединения формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сокристалла, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, *N*- оксида или стереоизомера с клеткой снижает активность eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации в клетке.

В другом аспекте в данном документе раскрыт способ предотвращения или лечения состояния, заболевания или расстройства, описанных в данном документе, у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение пациенту эффективного

количества соединения формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сокристалла, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, *N*-оксида или стереоизомера, где соединение формулы (I) или формула (II), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, гидрат, таутомер, сложный эфир *N*- оксид или стереоизомер модулирует активность eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации клетками пациента, и тем самым лечит состояние, заболевание или расстройство. В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение характеризуется aberrантной активностью eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации в клетках пациента. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*- оксид или стереоизомер повышают активность eIF2B, eIF2 α , компонента eIF2 путь, компонента пути ISR или любой их комбинации в клетках пациента, и тем самым лечит состояние, заболевание или расстройство. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*- оксид или стереоизомер уменьшают активность eIF2B, eIF2 α , компонента eIF2 путь, компонента пути ISR или любой их комбинации в клетках пациента, и тем самым лечит состояние, заболевание или расстройство.

В некоторых вариантах осуществления введение пациенту эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сокристалла, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, *N*-оксида или стереоизомера, где соединение формулы (I) или формула (II), или его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир *N*- оксид или стереоизомер модулирует экспрессию и активность eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации в клетках пациента, и тем самым лечит состояние, заболевание или расстройство.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или формулы (II) химически модифицируют до (*ex vivo*) или после (*in vivo*) контакта с клеткой с образованием биологически активного соединения, которое модулирует экспрессию и/или активность eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации в клетке. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или формулы (II) метаболизируется пациентом с образованием биологически активного соединения, которое модулирует экспрессию и/или активность eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинация в клетках пациента, и тем самым лечит состояние, заболевание или расстройство, раскрытые в данном документе. В некоторых вариантах осуществления биологически активное соединение представляет собой соединение формулы (II):

В одном аспекте в данном документе раскрыт способ лечения заболевания, связанного с модуляцией активности или уровней eIF2B, активности или уровней eIF2 α или

активности или уровней компонента пути eIF2 или пути ISR у пациента, нуждающегося в этом. включающий введение пациенту эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (II). В некоторых вариантах осуществления модуляция включает увеличение активности или уровней eIF2B, увеличение активности или уровней eIF2 α или увеличение активности или уровней компонента пути eIF2 или пути ISR. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание может быть вызванным мутацией гена или белковой последовательности, относящихся к члену пути eIF2 (например, сигнального пути eIF2 α).

Способы увеличения активности и выработки белка

В другом аспекте соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер могут быть полезны в применениях, где желательно увеличение выхода выработки eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации, например, в бесклеточных системах для выработки белка.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу увеличения экспрессии eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации клеткой или системой экспрессии *in vitro*, причем способ включает контактирование клетки или системы экспрессии *in vitro* с эффективным количеством соединения формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сокристалла, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, *N*-оксида или стереоизомера. В некоторых вариантах осуществления этот способ представляет собой способ увеличения экспрессии eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации клеткой, включающий контакт клетки с эффективным количеством описанного в данном документе соединения (например, соединения формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сокристалла, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, *N*-оксида или стереоизомера). В других вариантах осуществления данный способ представляет собой способ увеличения экспрессии eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации посредством системы экспрессии белка *in vitro*, включающий контактирование системы экспрессии *in vitro* с соединением, описанным в настоящем документе (например, соединением формулы (I) или формулы (II), или его фармацевтически приемлемой солью, сокристаллом, сольватом, гидратом, таутомером, сложным эфиром, *N*-оксидом или стереоизомером). В некоторых вариантах осуществления изобретения контактирование клетки или системы экспрессии *in vitro* с эффективным количеством соединения формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сокристалла, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, *N*-оксида или стереоизомера увеличивает экспрессию eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации в клетке или в системе экспрессии *in vitro* примерно на 1%, примерно на 2%, примерно на 3%, примерно на 4%, примерно на 5%, примерно на 6%, примерно на 7%, примерно на 8%, примерно на 9%, примерно на 10%, примерно на 15%, примерно на 20%, примерно на 25%, примерно на 30%,

примерно на 40%, примерно на 45%, примерно на 50% примерно на 60%, примерно на 65%, примерно на 70%, примерно на 75%, примерно на 80%, примерно на 85%, примерно на 90%, примерно на 95% или примерно на 100%. В некоторых вариантах осуществления изобретения контактирование клетки или системы экспрессии *in vitro* с эффективным количеством соединения формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сокристалла, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, *N*-оксида или стереоизомера увеличивает экспрессию eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации в клетке или в системе экспрессии *in vitro* примерно в 1 раз, примерно в 2 раза, примерно в 3 раза, примерно в 4 раза в 5 раз, примерно в 6 раз, примерно в 7 раз, примерно в 8 раз, примерно в 9 раз, примерно в 10 раз, примерно в 20 раз, примерно в 30 раз, примерно в 40 раз, примерно в 50 раз, примерно в 60 раз, примерно в 70 раз, примерно в 80 раз, примерно в 90 раз, примерно в 100 раз, примерно в 200 раз, примерно в 300 раз, примерно в 400 раз, примерно в 500 раз, примерно в 600 раз, примерно в 700 раз, примерно в 800 раз, примерно в 900 раз, примерно в 1000 раз, примерно в 10 000 раз, примерно в 100 000 раз или примерно в 1 000 000 раз.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу увеличения экспрессии eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации клетками пациента, причем этот способ включает введение пациенту эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сокристалла, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, *N*-оксида или стереоизомера, где у пациента диагностировано заболевание, расстройство или состояние, раскрытые в настоящем документе, и где заболевание, расстройство или состояние характеризуются aberrантной экспрессией eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации (например, лейкодистрофия, лейкоэнцефалопатия, гипомиелинизирующее или демиелинизирующее заболевание, истощение мышц или саркопения). В некоторых вариантах осуществления введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сокристалла, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, *N*-оксида или стереоизомера увеличивает экспрессию eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации клетками пациентов примерно на 1%, примерно на 2%, примерно на 3%, примерно на 4%, примерно на 5%, примерно на 6%, примерно на 7%, примерно на 8%, примерно на 9%, примерно на 10%, примерно на 15%, примерно на 20%, примерно на 25%, примерно на 30%, примерно на 40%, примерно на 45%, примерно на 50%, примерно на 60%, примерно на 65%, примерно на 70% примерно на 75%, примерно на 80%, примерно на 85%, примерно на 90%, примерно на 95%, примерно на 100%, что позволяет лечить заболевание, расстройство или состояние. В некоторых вариантах осуществления введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сокристалла, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, *N*-оксида или стереоизомера увеличивает экспрессию eIF2B, eIF2 α , компонента

пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинация клетками пациента примерно в 1 раз, примерно в 2 раза, примерно в 3 раза, примерно в 4 раза, примерно в 5 раз примерно в 6 раз, примерно в 7 раз, примерно в 8 раз, примерно в 9 раз, примерно в 10 раз, примерно в 20 раз, примерно в 30 раз, примерно в 40 раз, примерно в 50 раз, примерно в 60 раз примерно в 70 раз, примерно в 80 раз, примерно в 90 раз, примерно в 100 раз, примерно в 200 раз, примерно в 300 раз, примерно в 400 раз, примерно в 500 раз, примерно в 600 раз, примерно в 700 раз, примерно в 800 раз, примерно в 900 раз, примерно в 1000 раз, примерно в 10 000 раз, примерно в 100 000 раз или примерно в 1 000 000 раз, что позволяет лечить заболевание, расстройство или состояние.

В другом аспекте соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер могут быть полезны в применениях, где желательно увеличение активности eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу увеличения активности eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации в клетке, причем способ включает контактирование клетки с эффективным количеством соединения формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сокристалла, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, *N*-оксида или стереоизомера. В некоторых вариантах осуществления изобретения контактирование клетки с эффективным количеством соединения формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сокристалла, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, *N*-оксида или стереоизомера увеличивает активность eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации в клетке примерно на 1%, примерно на 2%, примерно на 3%, примерно на 4%, примерно 5%, примерно на 6%, примерно на 7%, примерно на 8%, примерно на 9%, примерно на 10%, примерно на 15%, примерно на 20%, примерно на 25%, примерно на 30%, примерно на 40%, примерно на 45%, примерно на 50% примерно на 60%, примерно на 65%, примерно на 70%, примерно на 75%, примерно на 80%, примерно на 85%, примерно на 90%, примерно на 95% или примерно на 100%. В некоторых вариантах осуществления изобретения контактирование клетки *in vitro* с эффективным количеством соединения формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сокристалла, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, *N*-оксида или стереоизомера увеличивает активность eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации в клетке примерно в 1 раз, примерно в 2 раза, примерно в 3 раза, примерно в 4 раза в 5 раз, примерно в 6 раз, примерно в 7 раз, примерно в 8 раз, примерно в 9 раз, примерно в 10 раз, примерно в 20 раз, примерно в 30 раз, примерно в 40 раз, примерно в 50 раз, примерно в 60 раз, примерно в 70 раз, примерно в 80 раз, примерно в 90 раз, примерно в 100 раз, примерно в 200 раз, примерно в 300 раз, примерно в 400 раз, примерно в 500 раз, примерно в 600 раз сгиб примерно в 700 раз, примерно в 800 раз, примерно в 900 раз, примерно в 1000 раз,

примерно в 10 000 раз, примерно в 100 000 раз или примерно в 1 000 000 раз.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу увеличения активности eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации у пациента, нуждающегося в этом, причем этот способ включает введение пациенту эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сокристалла, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, *N*-оксида или стереоизомера, где у пациента диагностировано заболевание, расстройство или состояние, раскрытые в настоящем документе, и где заболевание, расстройство или состояние характеризуются сниженными уровнями активности белка. В некоторых вариантах осуществления введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сокристалла, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, *N*-оксида или стереоизомера увеличивает активность eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации у пациентов примерно на 1%, примерно на 2%, примерно на 3%, примерно на 4%, примерно на 5%, примерно на 6%, примерно на 7%, примерно на 8%, примерно на 9%, примерно на 10%, примерно на 15%, примерно на 20%, примерно на 25%, примерно на 30%, примерно на 40%, примерно на 45%, примерно на 50%, примерно на 60%, примерно на 65%, примерно на 70%, примерно на 75%, примерно на 80%, примерно на 85%, примерно на 90%, примерно на 95%, примерно на 100%, что позволяет лечить заболевание, расстройство или состояния. В некоторых вариантах осуществления введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сокристалла, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, *N*-оксида или стереоизомера увеличивает активность eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации у пациента примерно в 1 раз, примерно в 2 раза, примерно в 3 раза, примерно в 4 раза, примерно в 5 раз, примерно в 6 раз, примерно в 7 раз, примерно в 8 раз, примерно в 9 раз, примерно в 10 раз, примерно в 20 раз, примерно в 30 раз, примерно в 40 раз, примерно в 50 раз, примерно в 60 раз, примерно в 70 раз, примерно в 80 раз, примерно в 90 раз, примерно в 100 раз, примерно в 200 раз, примерно в 300 раз, примерно в 400 раз, примерно в 500 раз, примерно в 600 раз, примерно в 700 раз, примерно в 800 раз, примерно в 900 раз, примерно в 1000 раз, примерно в 10 000 раз, примерно в 100 000 раз или примерно в 1 000 000 раз, что позволяет лечить заболевание, расстройство или состояния.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или формулы (II) химически модифицируют до (*ex vivo*) или после (*in vivo*) контакта с клеткой или системой экспрессии *in vitro* с образованием биологически активного соединения, которое увеличивает экспрессию и/или активность eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации в клетках и/или системе экспрессии *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или формулы (II) метаболизируется пациентом с образованием биологически активного соединения, которое

увеличивает экспрессию и/или активность eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента ISR путь или любой их комбинации в клетках пациента, и тем самым лечит состояние, заболевание или расстройство, раскрытые в данном документе. В некоторых вариантах осуществления биологически активное соединение представляет собой соединение формулы (II):

Методы снижения активности и выработки белков

В другом аспекте соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*- оксид или стереоизомер могут быть полезны в применениях, где желательно уменьшение выхода выработки eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу уменьшения экспрессии eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации в клетке, причем способ включает контактирование клетки с эффективным количеством соединения формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сокристалла, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, *N*- оксида или стереоизомера. В некоторых вариантах осуществления изобретения контактирование клеток с эффективным количеством соединения формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сокристалла, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, *N*- оксида или стереоизомера снижает экспрессию eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации в клетке примерно на 1%, примерно на 2%, примерно на 3%, примерно на 4%, примерно на 5%, примерно на 6%, примерно на 7%, примерно на 8%, примерно на 9%, примерно на 10%, примерно на 15%, примерно на 20%, примерно на 25%, примерно на 30%, примерно на 40%, примерно на 45%, примерно на 50%, примерно на 60%, примерно на 65%, примерно на 70%, примерно на 75%, примерно на 80%, примерно на 85%, примерно на 90%, примерно на 95% или примерно на 100%.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу уменьшения экспрессии eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации у пациента, нуждающегося в этом, причем этот способ включает введение пациенту эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сокристалла, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, *N*- оксида или стереоизомера, где у пациента диагностировано заболевание, расстройство или состояние, описанные в настоящем документе, и где заболевание, расстройство или состояние характеризуются повышенными уровнями выработки белка. В некоторых вариантах осуществления введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сокристалла, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, *N*- оксида или стереоизомера уменьшает активность eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации у пациентов примерно на 1%,

примерно на 2%, примерно на 3%, примерно на 4%, примерно на 5%, примерно на 6%, примерно на 7%, примерно на 8%, примерно на 9%, примерно на 10%, примерно на 15%, примерно на 20%, примерно на 25%, примерно на 30%, примерно на 40%, примерно на 45%, примерно на 50%, примерно на 60%, примерно на 65%, примерно на 70%, примерно на 75%, примерно на 80%, примерно на 85%, примерно на 90%, примерно на 95%, примерно на 100%, что позволяет лечить заболевание, расстройство или состояния.

В другом аспекте соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сокристалл, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, *N*-оксид или стереоизомер могут быть полезны в применениях, где желательно уменьшение активности eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу уменьшения активности eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации в клетке, причем способ включает контактирование клетки с эффективным количеством соединения формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сокристалла, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, *N*-оксида или стереоизомера. В некоторых вариантах осуществления контакт клетки с эффективным количеством соединения формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сокристалла, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, *N*-оксида или стереоизомера снижает активность eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации в клетке примерно на 1%, примерно на 2%, примерно на 3%, примерно на 4%, примерно на 5%, примерно на 6%, примерно на 7%, примерно на 8%, примерно на 9%, примерно на 10%, примерно на 15%, примерно на 20%, примерно на 25%, примерно на 30%, примерно на 40%, примерно на 45%, примерно на 50%, примерно на 60%, примерно на 65%, примерно на 70%, примерно на 75%, примерно на 80%, примерно на 85%, примерно на 90%, примерно на 95%, примерно на 100%, что позволяет лечить заболевание, расстройство или состояния.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу уменьшения активности eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации у пациента, нуждающегося в этом, причем этот способ включает введение пациенту эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, *N*-оксида или стереоизомера, где у пациента диагностировано заболевание, расстройство или состояние, описанные в настоящем документе, и где заболевание, расстройство или состояние характеризуются повышенными уровнями активности белка. В некоторых вариантах осуществления введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, *N*-оксида или стереоизомера уменьшает активность eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации у пациентов примерно на 1%, примерно на 2%, примерно на

3%, примерно на 4%, примерно на 5%, примерно на 6%, примерно на 7%, примерно на 8%, примерно на 9%, примерно на 10%, примерно на 15%, примерно на 20%, примерно на 25%, примерно на 30%, примерно на 40%, примерно на 45%, примерно на 50%, примерно на 60%, примерно на 65%, примерно на 70%, примерно на 75%, примерно на 80%, примерно на 85%, примерно на 90%, примерно на 95%, примерно на 100%, что позволяет лечить заболевание, расстройство или состояния.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или формулы (II) химически модифицируют до (*ex vivo*) или после (*in vivo*) контакта с клеткой с образованием биологически активного соединения, которое уменьшает экспрессию и/или активность eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации в клетке. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или формулы (II) метаболизируется пациентом с образованием биологически активного соединения, которое уменьшает экспрессию и/или активность eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента ISR путь или любой их комбинации в клетках пациента, и тем самым лечит состояние, заболевание или расстройство, раскрытые в данном документе. В некоторых вариантах осуществления биологически активное соединение представляет собой соединение формулы (I) или формулы (II).

В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в данном документе, представлены в виде фармацевтических композиций, включающих соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В вариантах осуществления способа соединения формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер вводят совместно со вторым агентом (например, терапевтическим агентом). В других вариантах осуществления способа соединения формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер вводят совместно со вторым агентом (например, терапевтическим агентом), который вводят в терапевтически эффективном количестве. В вариантах осуществления второй агент является агентом для улучшения памяти.

Комбинированная терапия

В одном объекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, а также второй агент (например, второй терапевтический агент). В одном объекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, а также второй агент (например, второй терапевтический агент). В некоторых вариантах осуществления изобретения второй агент представляет собой агент для лечения рака, нейродегенеративного заболевания, лейкодистрофии, воспалительного заболевания, заболевание опорно-двигательного аппарата, метаболического заболевания

или заболевания или расстройства, связанного с нарушенной функцией eIF2B, eIF2 α или компонента пути eIF2 или пути ISR.

Соединения, описанные здесь, могут быть использованы в комбинации друг с другом, известными другими активными агентами, которые, как известно, полезны при лечении рака, нейродегенеративного заболевания, воспалительного заболевания, заболевание опорно-двигательного аппарата, метаболического заболевания или заболевания или расстройства, связанного с нарушенной функцией eIF2B, eIF2 α или компонент пути eIF2 или пути ISR или с дополнительными агентами, которые могут быть неэффективными в одиночку, но могут способствовать эффективности активного агента.

В некоторых вариантах осуществления совместное введение включает введение одного активного агента в пределах 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 или 24 часов второго активного агента. Совместное введение включает введение двух активных агентов одновременно, приблизительно одновременно (например, в пределах примерно 1, 5, 10, 15, 20 или 30 минут друг от друга) или последовательно в любом порядке. В некоторых вариантах осуществления совместное введение может быть осуществлено путем совместного приготовления, то есть путем приготовления единственной фармацевтической композиции, включающей оба активных агента. В других вариантах осуществления активные агенты могут быть приготовлены отдельно. В другом варианте осуществления активные и/или вспомогательные агенты могут быть связаны или конъюгированы друг с другом. В некоторых вариантах осуществления описанные здесь соединения могут быть объединены со способами лечения рака, нейродегенеративного заболевания, лейкодистрофии, воспалительного заболевания, заболевания опорно-двигательного аппарата, метаболического заболевания или заболевания или расстройства, связанного с нарушенной функцией eIF2B, eIF2 α , или компонента пути eIF2 или пути ISR.

В вариантах осуществления изобретения второй агент представляет собой противораковое средство. В вариантах осуществления изобретения второй агент представляет собой химиотерапевтический препарат. В вариантах осуществления второй агент является агентом для улучшения памяти. В вариантах осуществления изобретения второй агент является агентом для лечения нейродегенеративного заболевания. В вариантах осуществления изобретения второй агент является агентом для лечения лейкодистрофии. В вариантах осуществления изобретения второй агент является агентом для лечения болезни исчезающего белого вещества головного мозга. В вариантах осуществления изобретения второй агент является агентом для лечения детской атаксии с гипомиелинизацией ЦНС. В вариантах осуществления изобретения второй агент является агентом для лечения заболевания умственной отсталости. В вариантах осуществления изобретения второй агент является агентом для лечения рака поджелудочной железы. В вариантах осуществления изобретения второй агент является агентом для лечения рака молочной железы. В вариантах осуществления изобретения второй агент является агентом для лечения множественной миеломы. В вариантах осуществления изобретения второй агент является агентом для лечения миеломы. В вариантах осуществления изобретения второй агент

является агентом для лечения рака секреторной клетки. В вариантах осуществления изобретения второй агент является агентом для снижения фосфорилирования eIF2 α . В вариантах осуществления изобретения второй агент является агентом для ингибирования пути, активированного фосфорилированием eIF2 α . В вариантах осуществления изобретения второй агент является агентом для ингибирования пути, активируемого eIF2 α . В вариантах осуществления изобретения второй агент является агентом для ингибирования интегрированной стрессовой реакции. В вариантах осуществления изобретения второй агент представляет собой противовоспалительное средство. В вариантах осуществления изобретения второй агент является агентом для лечения послеоперационной когнитивной дисфункции. В вариантах осуществления изобретения второй агент является агентом для лечения травматического повреждения мозга. В вариантах осуществления изобретения второй агент является агентом для лечения заболевания опорно-двигательного аппарата. В вариантах осуществления изобретения второй агент является агентом для лечения метаболического заболевания. В вариантах осуществления изобретения второй агент представляет собой антидиабетический агент.

Противораковые агенты

«Противораковый агент» используется в соответствии со своим обычным значением и относится к композиции (например, соединению, лекарству, антагонисту, ингибитору, модулятору), обладающей антинеопластическими свойствами или способностью угнетать рост или пролиферацию клеток. В некоторых вариантах осуществления изобретения противораковый агент является химиотерапевтическим. В некоторых вариантах осуществления изобретения противораковый агент является агентом, идентифицированным в данном документе, полезным для применения в способах лечения рака. В некоторых вариантах осуществления изобретения противораковый агент является агентом, утвержденным FDA USA или подобным органом государственного регулирования и контроля другой страны, для лечения рака. Примеры противораковых агентов включают, но не ограничиваются ими, MEK (например MEK1, MEK2 или MEK1 и MEK2) ингибиторы (например XL518, CI-1040, PD035901, селуметиниб/ AZD6244, GSK1120212/траметиниб, GDC-0973, ARRY-162, ARRY-300, AZD8330, PD0325901, U0126, PD98059, TAK-733, PD318088, AS703026, BAY 869766), алкилирующие агенты (например, циклофосфамид, ифосфамид, хлорамуцил, бусульфан, мелфалан, мехлорэтамин, ирамустин, тиотепа, нитрозомочевину, хлорметин (например, мехлорэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцил, мейфалан), этиленимин и метилмеламины (например, гексаметилмеламин, тиотепа), алкилсульфонаты (например, бусульфан), нитрозомочевину (например, кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин), триазены (декарбазин), антиметаболиты (например, 5-азатиоприн, лейковорин, капецитабин, флударабин, гемцитабин, пеметрексед, ролтитрексед, аналог фолиевой кислоты (например, метотрексат) или пиримидиновые аналоги (например, фторурацил, флоксоуридин, цитарабин), пуриновые аналоги (например, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин), и т.п.), растительные алкалоиды (например, винкристин, винбластин, винорелбин, виндезин, подофиллотоксин,

паклитаксел, доцетаксел и т.п.), ингибиторы топоизомеразы (например, иринотекан, топотекан, амсакрин, этопозид (VP 16), этопозидфосфат, тенипозид, и т.п.), противоопухолевые антибиотики (например, доксорубицин, адриамицин, даунорубицин, эпирубицин, актиномицин, блеомицин, митомицин, митоксантрон, пликамицин, и т.п.), соединения платины (например, цисплатин, оксалоплатин, карбоплатин), антрацендион (например, митоксантрон), замещенная мочевина (например, гидроксимочевина), производное метилгидразина (например, прокарбазин), адренкортикальный супрессор (например, митотан, аминоклутетимид), эпиподофиллотоксины (например, этопозид), антибиотики (например, даунорубицин, доксорубицин, блеомицин), ферменты (например, L-аспарагиназа), ингибиторы сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы (например, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, ворманин или LY294002, Syk ингибиторы, mTOR ингибиторы, антитела (например, ритуксан), госсифол, генасенс, полифенол Е, хлорофузин, полностью транс-ретиноевую кислоту (ATRA), бриостатин, родственный фактору некроза опухоли лиганд, индуцирующий апоптоз (TRAIL), 5-аза-2'-дезокситидин, полностью транс-ретиноевую кислоту, доксорубицин, винкристин, этопозид, гемцитабин, иматиниб (Gleevec.RTM.), гелданамицин, 17-N-аллиламино-17-деметоксигелданамицин (17-AAG), флавопиридол, LY294002, бортезомиб, трастузумаб, BAY 11-7082, PKC412, PD184352, 20-эпи-1, 25 дигидроксивитамин D3; 5-этинилурацил; абиратерон; акларубицин; ацилфульвен; адеципенол; адозелизин; альдеслейкин; ALL-ТК антагонисты; альтретамин; амбамустин; амидокс; амифостин; аминоклевулиновую кислоту; амрубицин; амсакрин; анагрелид; анастрозол; андрографолид; ингибиторы ангиогенеза; антагонист D; антагонист G; антареликс; противодорсализационный морфогенетический белок-1; антиандроген, антиэстроген; антинеопластический олигонуклеотиды; афидоколина глицинат; генные модуляторы апоптоза; регуляторы апоптоза; апуриновая кислота; ара-CDP-DL-PTBA; аргининдеаминаза; асулакрин; атаместан; атримустин; аксинастатин 1 ; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азасестрон; азатоксин; азатиридин; производные баккатина III; баланол; батимастат; антагонисты BCR/ABL; бензохлорины; бензоилстаиропорин; производные бета-лактамов; бета-алетин; бетакламицин В; бетулиновую кислоту; ингибитор bFGF; бикалутамид; бисантрон; бысазиридинилспермин; биснафид; бистратен А; бизелезин; брэфлат; бропиримин; будотитан; бутионина сульфоксимин; кальципотриол; кальфостин С; производные кампотецина; канарипокс II-2; капецитабин; карбоксамидаминотриазол; карбоксиамидотриазол; CaRest M3; CARN 700; хрящевой ингибитор; карзелезин; ингибиторы казеинкиназы (ICOS); кастаноспермин; цекропин В; цетрореликс; хлорины; хлорохиноксалинсульфонамид; сикапрост; цис-порфирин; кладрибин; аналоги кломифена; клотримазол; коллисмудин А; коллисмудин В; комбретастатин А4; аналог комбретастатин; конагенин; крамбесцидин 816; кристанол; криптофицин 8; производные криптофицина А; курацин А; циклопентатрахиноны; циклоплатам; ципемидин; цитабина оксфосфат; цитолитический фактор; цитостатин; дакликсимаб; децитабин; дегидродидемин В; деслорелин; дексаметазон; дексифосфамид;

дексаяроксан; дексверопамил; диазихинон; дидемин В; дидокс; диэтилнорспермин; дигидро-5-азацитидин; 9-диоксамицин; дифенилспиромустин; докосанол; доласетрон; доксифлуридин; дролоксифен; дронабинол; дуокармицин SA; эбселен; экомустин; эдельфосин; едреколомаб; эфлорнитин; элемен; эмитефур; эпирубицин; эпистерид; аналог эстрамустина; эстрогеновые агонисты; эстрогеновые антагонисты; этанибазол; этопозида фосфат; экземестан; фадрозол; фазарабин; фенретинид; филграстим; финастерид; флавопиридол; флезеластин; флуастерон; флударабин; фтордаунорубицина гидрохлорид; форфенымекс; форместан; фостриэцин; фотемустин; гадолиния тексапирин; галлиума нитрат; галоцитабин; ганиреликс; ингибиторы желатиназы; гемцитабин; ингибиторы глутатиона; гепсульфам; херегулин; гексаметилен бисацетамид; гиперидин; ибандроновая кислота; идарубицин; идоксифен; идрамантон; илмофосин; иломастат; имидазоакридоны; имиквимод; иммуностимулирующие пептиды; ингибитор рецептора инсулиноподобного фактора роста-1; агонисты интерферона; интерфероны; интерлейкины; йобенгуан; йододоксорубицин; ипомеанол, 4-; ироплакт; ирсогладин; изобенгазол; изогомогаликондрин В; итасетрон; джасплакинолид; кахалалид F; ламелларина-N триацетат; ланреотид; лейнамицин; ленограстим; лентинана сульфат; лептолстатин; летрозол; лейкоз-ингибирующий фактор; лейкоцит-альфа интерферон; леупролид+эстроген+прогестерон; леупрорелин; левамисол; лиарозол; аналог неразветвленного полиамина; липофильный дисахарид пептида; липофильные соединения платины; лиссоклинамид 7; лобаплатин; ломбрицин; лометрексол; лонидамин; лозоксантрон; ловастатин; локсорыбин; луртотекан; лютеций тексаприм; лизофиллин; литические пептиды; мейтансин; манностатин А; маримастат; масопрокол; маспин; ингибиторы матрилизина; ингибитор матриксной металлопротеиназы; меногарил; мербарон; метерелин; метиониразу; метоклопрамид; ингибитор MIF; мифепристон; милтефозин; миримостим; ошибочно двухцепочечная RNA; митогвазон; митолактол; аналоги митомицину; митонафид; митотоксин фактор роста фибробластов - сапорин; митоксантрон; мофаротен; молграмостим; моноклональное антитело, хорионический гонадотропный гормон человека; монофосфориллипид А+миобактериальная клеточная стенка; мопидамол; ингибитор гена множественной устойчивости к лекарственным препаратам; терапию, базирующуюся на множественном онкосупрессоре 1; горчичный противораковый агент; микапероксид В; экстракт клеточной стенки микобактерий; мириапорон; N-ацетилдиналин; N-замещенные бензамиды; нафарелин; нагрестип; налаксон+пентазоцин; напавин; нафтерпин; нартограстим; недаплатин; неморубицин; неридроновую кислоту; нейтральную эндопептидазу; нилутамид; нисамицин; модуляторы оксида азота; нитроксидный антиоксидант; нитруллин; Об-бензилгуанин; октреотид; оксигенон; олигонуклеотиды; онапристон; ондансетрон; орацин; оральный цитокиновый индуктор; ормаплатин; осатерон; оксалиплатин; оксаунамицин; палауамин; пальмитоилризоксин; памидроновую кислоту; панакситриол; паномифен; парабактин; пазеллиптин; пегаспаргас; пелдезин; пентосанполисульфат натрия; пентостатин; пентрозол; перфлуброн; перфосфамид; периллиловый спирт; феназиномицин;

фенилацетат; ингибиторы фосфатазыпицибанил; пилокаприна гидрохлорид; пирарубицин; пиритрексим; плацетин А; плацетин В; ингибитор активатора плазминогена; платиновый комплекс; соединения платины; платинотриаминовый комплекс; порфимер натрия; порфиروмицин; преднизон; пропил бис-акридон; простагландин J2; ингибиторы протеасом; иммунный модулятор на основе протеина а; ингибитор протеинкиназы С; ингибиторы протеинкиназы С, микроальгал; ингибиторы протеинтирозинфосфатазы; ингибитор пуринауклеозидфосфорилазы; пурпурины; пиразолоакридин; пиридоксилорированный гемоглобинполиоксиэтиленовый конъюгат; raf антагонисты; ролтитрексед; рамосетрон; ингибиторы ras-фарнезилпротеинтрансферазы; ras-ингибиторы; ras-GAP ингибитор; деметилированный ретеллиптин; рениума Re 186 этидронат; ризоксин; рибозимы; RII ретинамид; роглетимид; рохитукин; ромуртид; роквинимекс; рубихинон BI; рибоксил; сафингол; сайнтопин; SarCNU; саркофитол А; сарграмостим; Sdi 1 миметики; семустин; ингибитор старения 1; смысловые олигонуклеотиды; ингибиторы передачи сигнала; модуляторы передачи сигнала; одноцепочечный антигенсвязывающий белок; сизофуран; собузоксан; борокапнат натрия; фенилацетат натрия; сольверол; соматомединсвязывающий белок; сонермин; спарфосовая кислота; спикамицин D; спирумустин; спленопептин; спонгистатин 1; скваламин; ингибитор стволовых клеток; ингибиторы деления стволовых клеток; стипиамид; ингибиторы стромелизина; сульфинозин; суперактивный антагонист вазоактивного пептида кишечника; сурадиста; сурамин; свайсонин; синтетические глюкозаминогликаны; таллимустин; тамоксифена метйодид; тауромустин; тазоротен; текогалан натрия; тегафур; теллурапирилий; ингибиторы теломеразы; темопорфин; темозоломид; танипозид; тетрахлордекаоксид; тетразомин; талибластин; тиокоралин; тромбопоэтин; тромбопоэтиновый миметик; тимолфасин; агонист тимопоэтинового рецептора; тимотринан; тиреотропный гормон; олова этилэтиопурпурин; тирапазаминтитаноцена бихлорид; титаноцена бихлорид; топсентин; торемифен; фактор тотипотентных стволовых клеток; ингибиторы трансляции; третионин; триацетилуредин; трицирибин; триметрексат; трипторелин; трописетрон; туростерид; ингибиторы тирозинкиназы; тирфостины; UBC ингибиторы; убенимекс; ингибирующий фактор роста мочевого синуса; антагонисты рецептора урокиназы; вапреотид; вариолин В; векторную систему, эритромицитгенная терапия; веларесол; верамин; вердины; вертопорфин; винорелбин; винксалтин; витаксин; ворозол; занотерон; зениплатин; зиласкорб; зиностатина стималамер, адриамицин, дактиномицин, блеомицин, винбластин, цисплатин, активин, акларубицин; акодазола гидрохлорид; акронин; адозелазин; альдеслейкин; альтретамин; амбомицин; аметантрона ацетат; аминоклутетимид; амсакрин; анастазол; антрамицин; аспарагиназу; асперлин; азацитыдин; азетепе; азотомидин; батимастат; бензодепа; бикалутаид; бисантрена гидрохлорид; димезилат биснафида; бизелезин; блеомицина сульфат; бреквинар натрия; бропиримин; бусульфан; кактиномицин; калустерон; карацемид; карбатимер карбоплатин; кармустилин; карабицина гидрохлорид; карзелезин; седефингол; хлорамбуцил; сиролемидин; кладрибин; кристанола мезилат; циклофосфамид; цитарабин; декарбазин; даунорубицина гидрохлорид; децитабин;

дексормаплатин; дезагуанин; дезагуанина мезилат; диазигуон; доксорубицин; доксорубицина гидроксихлорид; дролоксифен; дролоксифена цитрат; дромостанолон пропионат; дуазомицин; эдатрексат; эфлорнитина гидроклорид; элсамитруцин; энлоплатин; энпромат; эпипропидин; эпирубицина гидроклорид; эрбулозол; эсорубицина гидроклорид; эстрамустин; эстрамустинфосфат натрия; этанидазол; этопозид; этопозидфосфат; этоприн; фадрозоло гидроклорид; фазарабин; фенретинид; флоксуридин; флударабина фосфат; фторурацил; фторцитабин; фосквидон; фостриэцин натрия; гемцитабин; гемцитабина гидроклорид; гидроксимочевина; идарубицина гидроклорид; ифосфамид; имофозин; интерлейкин II (включая рекомбинантный интерлейкин II или rIL.sub.2), интерферон альфа-2a; интерферон альфа-2b; интерферон альфа-n1; интерферон альфа-n3; интерферон бета-1a; интерферон гамма-1b; ипроплатин; иринотекана гидроклорид; ланреотид ацетат; летрозол; леупролида ацетат; лиарозоло гидроклорид; лометрексол натрия; ломустин; лозоксантрона гидроклорид; масопрокол; мейтансин; мехлорэтамид гидроклорид; мегестрола ацетат; меленгестрола ацетат; мелфалан; меногарил; меркаптопурин; метотрексат; метотрексат натрия; метоприн; метуредеп; митиндомид; митокарцин; митокромин; митогиллин; митомальцин; митомицин; митоспер; митотан; митоксантрона гидроклорид; микофеноловую кислоту; нокодазол; ногаломицин; ормаплатин; оксисуран; пергаспаргас; пелиомицин; пентамустин; пепломицина сульфат; перфосфамид; пипоброман; пипосульфат; пироксантрона гидроклорид; пликамицин; плместан; порфимер натрия; порфирамицин; преднимустин; прокарбазина гидроклорид; пурамицин; пурамицина гидроклорид; пиразофурин; рибоприн; роглетимид; сафингол; сафингола гидроклорид; семустин; симтразен; спарфосат натрия; спарсомицин; спирогермания гидроклорид; спирумустин; спироплатин; стрептонигрин; стрептозоцин; сулофенур; талисомицин; текогалан натрия; тегафур; телоксантрона гидроклорид; темопорфин; тенипозид; тероксирон; текстолактон; тиамиприн; тиогуанин; тиотепа; тиазофурин; тирапазамин; торемифена цитрат; трестолона ацетат; трицирибина фосфат; триметрексат; триметрексата глюкоронат; трипторелин; тубулозола гидроклорид; урамустин; уредеп; вапреотид; вертепорфин; винбластина сульфат; винкристина сульфат; виндезин; виндезина сульфат; винепедина сульфат; винглицината сульфат; винлеурозина сульфат; винорелбина тартрат; винроседина сульфат; винзолидина сульфат; ворозол; зениплатин; зиностатин; зоробицина гидроклорид, агенты, которые угнетают клетки в фазах G2-M и/или модулируют образование или стабильность микротрубочек, (например таксол (то есть паклитаксел), таксотер, соединения, содержащие таксановый каркас, эрбулозол (то есть R-55104), доластатин 10 (то есть DLS-10 и NSC-376128), мивобулина изетионат (то есть как CI-980), винкристин, NSC-639829, дискодермолид (то есть как NVP-XX-A-296), АВТ-751 (Abbott, то есть E-7010), альториртины (например альториртин А и альториртин С), спонгистатины (например, спонгистатин 1, спонгистатин 2, спонгистатин 3, спонгистатин 4, спонгистатин 5, спонгистатин 6, спонгистатин 7, спонгистатин 8 и спонгистатин 9), сематодина гидроклорид (то есть LU-103793 и SC-D-669356), эпотилоны (например эпотилон А, эпотилон В, эпотилон С (то есть дезоксиэпотилон А или dEpoA),

эпотилон D (то есть KOS-862, dEpoB, и дезоксиэпотилон B), эпотилон E, эпотилон F, эпотилон B N-оксид, эпотилон A N-оксид, 16-аза-эпотилон B, 21-аминоэпотилон B (то есть BMS-310705), 21-гидроксиэпотилон D (то есть дезоксиэпотилон F и dEpoF), 26-фторэпотилон, ауристин PE (то есть NSC-654663), соблидотин (то есть TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, то есть LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, то есть LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-1 12378 (Aventis), винкристина сульфат, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, то есть WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences), BSF-223651 (BASF, то есть ILX-651 и LU-223651), SAN-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), криптофицин 52 (то есть LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, то есть AVE-8063A и CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto, то есть AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl, и RPR-258062A), вителивуамид, тубулизин A, канаденсол, центауредин (то есть NSC-106969), T-138067 (Tularik, то есть T-67, TL-138067 и TI-138067), COBRA-1 (Parker Hughes Institute, то есть DDE-261 и WHI-261), H10 (Kansas State University), H16 (Kansas State University), онкоцидин A 1 (то есть BTO-956 и DIME), DDE-313 (Parker Hughes Institute), фиджианолид B, лаулималид, SPA-2 (Parker Hughes Institute), SPA-1 (Parker Hughes Institute, то есть SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, то есть MF-569), наркозин (также известный как NSC-5366), наскапин, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), гемиастерлин, 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, i.e. MF-191), TMPN (Arizona State University), Vanadocene acetylacetonate, T-138026 (Tularik), Monsatrol, Inanocine (i.e. NSC-698666), 3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, то есть T-900607), RPR-115781 (Aventis), элеутеробины (такие как десметилэлеутеробин, десэтилэлеутеробин, изоэлеутеробин A и Z-элеутеробин), карибаезид, карибаеолин, галихондрин B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), диазонамид A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), тассалонолид A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), диозостатин, (-)-фенилагистин (то есть NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), миосеверин B, D-43411 (Zentaris, то есть D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), НТИ-286 (то есть SPA-110, трифторацетатная соль) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), ресверастатинфосфат натрия, BPR-OY-007 (National Health Research Institutes) и SSR-25041 1 (Sanofi), стероиды (например, дексаметазон), финастерид, ингибиторы ароматазы, агонисты гонадотропинвысвобождающего гормона (GnRH), такие как гозерелин или леупролид, адренокортикостероиды (например, преднизон), прогестины (например, гидроксипрогестерона капроат, мегестроала ацетат, медроксипрогестерона ацетат), эстрогены (например, диэтилстилбестрол, этинилестрадиол), антиэстроген (например, тамоксифен), андрогены (например, тестостерона пропионат, флуоксиместерон), антиандроген (например, флутамид), иммуностимуляторы (например, бацилла Кальмета-Герена (BCG), левамизол, интерлейкин-2, альфа-интерферон и т.п.), моноклональные антитела (например, моноклональные антитела анти-CD20, анти-HER2, анти-CD52, анти-

HLA-DR и анти-VEGF), иммунотоксины (например, конъюгат анти-CD33 моноклонального антитела и калихимицина, конъюгат анти-CD22 моноклонального антитела и экзотоксина синегнойной палочки и т.п.), радиоиммунотерапию (например, анти-CD20 моноклональное антитело, конъюгированное с ^{111}In , ^{90}Y или ^{131}I и т. п.), триптолид, гомогаррингтонин, дактиномицин, доксорубицин, эпирубицин, топотекан, итраконазол, виндезин, серивастатин, винкристин, дезоксиаденозин, сертралин, питавастатин, иринотекан, клофазимин, 5-нонилокситриптамиин, вемурафениб, дабрафениб, эрлотиниб, gefинитиб, ингибиторы EGFR, рецептор эпидермального фактора роста (EGFR)-направленная терапия или терапевтическое средство (например, gefинитиб (Iressa™), эрлотиниб (Tarceva™), цетуксимаб (Erbix™), лопатиниб (Tykerb™), панитумумаб (Vectibix™), вандетаниб (Caprelsa™), афатиниб/BIBW2992, CI-1033/канертиниб, нератиниб/HKI-272, CP-724714, TAK-285, AST-1306, ARRY334543, ARRY-380, AG-1478, дакомитиниб/PF299804, OSI-420/ дезметила эрлотиниб, AZD8931, AEE788, пелитиниб/ЕКВ-569, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490, XL647, PD153035, BMS-599626), сорафениб, иматиниб, сунитиниб, дазатиниб или подобное, но не ограничиваются ими.

«Химиотерапевтическое средство» или «химиотерапевтический агент» используются в соответствии с их обычным значением и относятся к химической композиции или соединению, обладающему антинеопластическими свойствами или способностью ингибировать рост или пролиферацию клеток.

Кроме того, соединения, описанные в данном документе, могут вводиться совместно с обычными иммунотерапевтическими агентами, включая иммуностимуляторы (например, бацилла Кальмета-Герена (BCG), левамизол, интерлейкин-2, альфа-интерферон и т.п.), моноклональные антитела (например, анти-CD20, анти-HER2, анти-CD52, анти-HLA-DR и анти-VEGF моноклональные антитела), иммунотоксины (например, конъюгат анти-CD33 моноклонального антитела и калихимицина, конъюгат анти-CD22 моноклонального антитела и экзотоксина синегнойной палочки и т.п.) и радиоиммунотерапию (например, анти-CD20 моноклональное антитело, конъюгированное с ^{111}In , ^{90}Y или ^{131}I и т. п.), но не ограничиваясь ими.

В другом варианте осуществления изобретения соединения, описанные в данном документе, могут вводиться совместно с обычными радиотерапевтическими агентами, включая радионуклиды, такие как ^{47}Sc , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{89}Sr , ^{86}Y , ^{87}Y , ^{90}Y , ^{105}Rh , ^mAg , ^mIn , ^{117m}Sn , ^{149}Pm , ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{211}At и ^{212}Bi , необязательно конъюгированные с антителами, направленными против опухолевых антигенов, но не ограничиваясь ими.

Дополнительные агенты

В некоторых вариантах осуществления изобретения вторым агентом для использования в комбинации с соединением (например, соединением Формулы (I) или Формулы (II)) или его композицией, описанными в данном документе, является агент для использования в лечении нейродегенеративного заболевания, лейкоцистозии, воспалительного заболевания, заболевания опорно-двигательного аппарата или

метаболического заболевания. В некоторых вариантах осуществления изобретения вторым агентом для использования в комбинации с соединением (например, соединением Формулы (I) или Формулы (II)) или его композицией, описанными в данном документе, является агент, одобренный FDA USA или подобным органом государственного регулирования и контроля другой страны, для лечения заболевания, расстройства или состояния, описанных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления изобретения второй агент, используемый в лечении нейродегенеративного заболевания, лейкоцистозии, воспалительного заболевания, заболевания опорно-двигательного аппарата или метаболического заболевания, включает анти-психотическое лекарственное средство, антидепрессант, противотревожное лекарственное средство, болеутоляющее средство, стимулянт, седативное средство, обезболивающее средство, противовоспалительный агент, бензодиазепин, ингибиторы холинэстеразы, нестероидный противовоспалительный препарат (NSAID), кортикостероид, ингибитор MAO, бета-блокатор, блокатор кальциевых каналов, антацид или другой агент, но не ограничивается ими. Примеры вторых агентов могут включать донепезил, галантамин, ривастигмин, мемантин, леводопу, допамин, прамипексол, ропинирол, ротиготин, доксапрам, оксазепам, кветиапин, селегилин, разагилин, энтакапон, бензатропин, тригексифенидил, рилузол, диазепам, хлородиазепоксид, лоразепам, алпразолам, буспирон, гепирон, испапирон, гидроксизин, пропроналол, гидроксизин, мидазолам, трифтазин, метилфенидат, атомоксетин, метилфенидат, пемолин, перфеназин, дивальпроекс, вальпроевую кислоту, сертралин, флуоксетин, циталопрам, эсциталопрам; пароксетин, флувоксамин, тразодон, десвенлафаксин, дулоксетин, венлафаксин, амитриптилин, амоксапин, кломипрамин, дезипрамин, имипрамин, нортриптилин, протриптилин, тримипрамин, мапротилин, бупропион, нефазодон, вортиоксетин, литий, клозапин, флуфеназин, галоперидол, палиперидон, локсапин, тиотиксен, пимозид, тиоридазин, рисперидон, аспирин, ибупрофен, напроксен, ацетаминофен, азатиоприн, метотрексат, микофеноловую кислоту, лефлуномид, дибензоилметан, цилостазол, пентоксифиллин, дулоксетин, каннабиноид (например, набилон), симетикон, магалдрат, соли алюминия, соли кальция, соли натрия, соли магния, альгиновую кислоту, акарабозу, албиглутид, алоглиптин, метформин, инсулин, лизиноприл, атенолол, аторвастатин, флувастатин, ловастатин, питавастатин, симвастатин, розувостатин и тому подобное, но не ограничиваются ими.

Агенты природного происхождения или дополнительные средства также могут использоваться в сочетании с соединением Формулы (I) или Формулы (II) или его композицией для лечения нейродегенеративного заболевания, воспалительного заболевания, заболевания опорно-двигательного аппарата или метаболического заболевания. Примеры агентов природного происхождения или дополнительных средств включают омега-3 жирные кислоты, карнитин, ситиколин, куркумин, гинко, витамин E, витамин B (например, витамин B5, витамин B6 или витамин B12), гуперзин A, фосфатидилсерин, розмарин, кофеин, мелатонин, ромашку аптечную, зверобой

продырявленный, триптофан и тому подобное.

ПРИМЕРЫ

Для того чтобы описанное здесь изобретение могло быть более понятным, излагаются следующие примеры. Синтетические и биологические примеры, описанные в этой заявке, предлагаются для иллюстрации соединений, фармацевтических композиций и способов, представленных здесь, и никоим образом не должны истолковываться как ограничивающие их объем.

Протоколы синтеза

Предлагаемые здесь соединения могут быть получены из легко доступных исходных материалов с использованием модификаций конкретных протоколов синтеза, изложенных ниже, которые хорошо известны специалистам в данной области техники. Понятно, что, когда указаны типичные или предпочтительные условия процесса (то есть температуры реакции, время, мольные отношения реагентов, растворителей, давлений и т. д.), могут быть использованы и другие условия процесса, если не указано иное. Оптимальные условия реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных реагентов или растворителей, но такие условия могут быть определены специалистами в данной области с помощью рутинных процедур оптимизации. Общая схема, относящаяся к способам получения иллюстративных соединений изобретения, дополнительно описана в разделе «Способы получения соединений».

Кроме того, как будет очевидно специалистам в данной области, обычные защитные группы могут быть необходимы для предотвращения нежелательных реакций некоторых функциональных групп. Выбор подходящей защитной группы для конкретной функциональной группы, а также подходящие условия для защиты и снятия защиты хорошо известны в данной области. Например, многочисленные защитные группы и их введение и удаление описаны в Greene et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991 и ссылках, цитируемых в нем.

Аббревиатуры

APCI - химическая ионизация при атмосферном давлении; DBU - 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ен; DCI - химическая ионизация десорбции; DMSO - диметилсульфоксид; ИЭР - ионизация электрораспылением; HATU - 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния 3-оксид гексафторфосфата; ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография; ЖХ/МС - жидкостная хроматография/масс-спектрометрия; LHMDS - литийбис(триметилсилил)амид; МС - масс-спектрометрия; NBS - *N*-бромсукцинимид; ЯМР - ядерно-магнитный резонанс; фунт./кв. метр - фунтов на квадратный метр; SFC - сверхкритическая жидкостная хроматография, TBS - *трет*-бутилдиметилсилил; TBSO - *трет*-бутилдиметилсилилокси; ТГФ - тетрагидрофуран; ТСХ - тонкослойная хроматография; УФ - ультрафиолет; и XPhos - 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил.

Пример 1. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-{3-[3-(4-хлор-3-фторфенокси)-2-оксопирролидин-1-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}ацетамид (Соединение 100)

Пример 1А. 2,4-дибром-N-(3-(2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)бутанамид

К раствору 9В (1000 мг, 3,51 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (35 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (3,07 мл, 17,56 ммоль) и 2,4-дибромбутаноилхлорид (0,557 мл, 4,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали собранные твердые вещества промывали дихлорметаном (3 × 20 мл) с получением указанного в заголовке соединения (1800 мг, 3,5 ммоль, 100% выход). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 9,03 (с, 1Н), 8,73 (с, 1Н), 7,49 (т, J=8,9 Гц, 1Н), 7,07 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1Н), 6,85 (ддд, J=9,0, 2,9, 1,2 Гц, 1Н), 4,48 (с, 2Н), 4,43 (дд, J=7,6, 6,5 Гц, 1Н), 3,64-3,44 (м, 2Н), 2,35 (к, J=6,8 Гц, 2Н), 2,25 (с, 6Н); МС (ИЭС+) *m/z* 513 (M+H)⁺.

Пример 1В. N-(3-(3-бром-2-оксопирролидин-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид

К раствору 1А (1000 мг, 1,951 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (10,7 мл) добавляли бис(триметилсилил)амид лития (LHMDS, 1,853 мл, 1,853 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Затем реакционную смесь гасили насыщенным NH₄Cl и затем экстрагировали этилацетатом (60 мл). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (650 мг, 1,506 ммоль, 77% выход). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,78 (с, 1Н), 7,49 (т, J=8,9 Гц, 1Н), 7,07 (дд, J=11,4, 2,9 Гц, 1Н), 6,85 (ддд, J=9,0, 2,9, 1,1 Гц, 1Н), 4,63 (дд, J=7,4, 3,6 Гц, 1Н), 4,49 (с, 2Н), 3,44-3,33 (м, 2Н), 2,59 (дк, J=14,6, 7,4 Гц, 1Н), 2,33 (с, 6Н), 2,16 (ддт, J=14,3, 7,1, 3,6 Гц, 1Н); МС (ИЭС+) *m/z* 450 (M+NH₄)⁺.

Пример 1С. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-{3-[3-(4-хлор-3-фторфенокси)-2-оксопирролидин-1-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}ацетамид

К раствору Примера 1В (50 мг, 0,116 ммоль) в ацетонитриле (0,579 мл) добавляли 4-хлор-3-фторфенол (33,9 мг, 0,232 ммоль) и карбонат калия (40,0 мг, 0,290 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 0,080 ммоль, 69,4% выход). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,79 (с, 1Н), 7,48 (дт, J=11,1, 8,9 Гц, 2Н), 7,15 (дд, J=11,5, 2,8 Гц, 1Н), 7,07 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1Н), 6,87 (дддд, J=17,9, 8,9, 2,9, 1,2 Гц, 2Н), 5,05 (т, J=7,7 Гц, 1Н), 4,48 (с, 2Н), 3,35-3,24 (м, 2Н), 2,55 (ддт, J=9,6, 7,4, 3,6 Гц, 1Н), 2,39-2,29 (м, 6Н), 1,91 (ддт, J=13,0, 8,9, 7,5 Гц, 1Н); МС (ИЭС+) *m/z* 514 (M+NH₄)⁺.

Пример 2. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[3-(2-оксо-3-{6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}пирролидин-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]ацетамид (Соединение 101)

Условия реакции и очистки, описанные в Примере 1 с использованием 6-(трифторометил)пиридин-3-ола вместо 4-хлор-3-фторфенола приводили к получению

указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ ч./млн 8,79 (с, 1H), 7,48 (дт, $J=11,1, 8,9$ Гц, 2H), 7,15 (дд, $J=11,5, 2,8$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J=11,4, 2,8$ Гц, 1H), 6,87 (дддд, $J=17,9, 8,9, 2,9, 1,2$ Гц, 2H), 5,05 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 3,35-3,24 (м, 2H), 2,55 (ддт, $J=9,6, 7,4, 3,6$ Гц, 1H), 2,39-2,29 (м, 6H), 1,91 (ддт, $J=13,0, 8,9, 7,5$ Гц, 1H); МС (ИЭС+) m/z 514 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺.

Пример 3. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-{3-[(3R)-3-(4-хлорфенокси)-2-оксопирролидин-1-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}ацетамид (Соединение 102)

Пример 3А. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-(3-(3-(4-хлорфенокси)-2-оксопирролидин-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

Условия реакции и очистки, описанные в Примере 1 с использованием 4-хлорфенола вместо 4-хлор-3-фторфенола обеспечили получение указанного в заголовке соединения.

Пример 3В. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-{3-[(3R)-3-(4-хлорфенокси)-2-оксопирролидин-1-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}ацетамид

Указанное в заголовке соединение выделяли с помощью хиральной препаративной SFC Примера 3А в качестве первого пика, элюированного с колонки. абсолютная стереохимия была назначена произвольно. Препаративную SFC (Supercritical Fluid Chromatography) проводили на препаративной системе SFC (SFC-5) Thar 200 с использованием колонки Chiralpak® IC, 300 × 50 мм ID, 10 мкм. Колонку нагревали до 38 °С, и регулятор противодавления был настроен на поддержание 100 бар. Подвижной фазой А был CO_2 , фазой В - изопропанол (0,1% NH_4OH). Элюент удерживали изократически при 45% подвижной фазы В при скорости потока 200 мл/мин. Сбор фракций был вызван временем с длиной волны УФ-монитора, установленной на 220 нм. Препаративную ВЭЖХ проводили на полупрепаративной ВЭЖХ-системе Gilson 281 с использованием колонки Phenomenex® Luna® C18 (2) 10 мкм 100 Å AXIA™ (250 мм × 80 мм). Использовали градиент ацетонитрила (А) и 0,075% трифторуксусной кислоты в воде (В) при скорости потока 80 мл/мин. Линейный градиент использовали от приблизительно 30% А до приблизительно 100% А в течение приблизительно 30 минут. Метод обнаружения был УФ при длине волны 220 нм и 254 нм. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ ч./млн 8,79 (с, 1H), 7,49 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,35-7,28 (м, 2H), 7,11-7,00 (м, 3H), 6,85 (дд, $J=9,0, 2,5$ Гц, 1H), 4,99 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 3,43-3,25 (м, 2H), 2,58-2,49 (м, 1H), 2,39-2,28 (м, 6H), 1,90 (дк, $J=13,3, 7,8$ Гц, 1H); МС (ИЭС+) m/z 496 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺.

Пример 4. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-{3-[(3S)-3-(4-хлорфенокси)-2-оксопирролидин-1-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}ацетамид (Соединение 103)

Указанное в заголовке соединение выделяли с помощью хиральной препаративной SFC в условиях, описанных в Примере 3В или Примере 3А, когда второй пик элюировался с колонки. Стереохимия была назначена произвольно. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ ч./млн 8,79 (с, 1H), 7,49 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,35-7,28 (м, 2H), 7,11-7,00 (м, 3H), 6,85 (дд, $J=9,0, 2,5$ Гц, 1H), 4,99 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 3,43-3,25 (м, 2H), 2,58-2,49 (м, 1H), 2,39-2,28 (м, 6H), 1,90 (дк, $J=13,3, 7,8$ Гц, 1H); МС (ИЭС+) m/z 496 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺.

Пример 5. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-(3-{2-оксо-3-[(1,3,5-триметил-1H-

**пиразол-4-ил)окси]пирролидин-1-ил}бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид
(Соединение 104)**

Условия реакции и очистки, описанные в Примере 1 с использованием 1,3,5-триметил-1*H*-пиразол-4-ола вместо 4-хлор-3-фторфенола приводили к получению указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,78 (с, 1H), 7,49 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=11,3, 2,9 Гц, 1H), 6,85 (ддд, J=9,0, 2,8, 1,2 Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,24 (т, J=7,4 Гц, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,36 (тд, J=9,1, 3,5 Гц, 1H), 3,24-3,16 (м, 1H), 2,38-2,26 (м, 7H), 2,13 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 2,02-1,91 (м, 1H); MS (ИЭС+) *m/z* 477 (M+H)⁺.

Пример 6. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-{3-[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)окси]-2-оксопирролидин-1-ил}бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид (Соединение 105)

Условия реакции и очистки, описанные в Примере 1 с использованием 5-метилизоксазол-3-ола вместо 4-хлор-3-фторфенола приводили к получению указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (501 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,78 (с, 1H), 7,49 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,85 (ддд, J=9,0, 2,9, 1,2 Гц, 1H), 6,03 (д, J=1,0 Гц, 1H), 5,07 (т, J=7,9 Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 3,42-3,36 (м, 1H), 3,31-3,26 (м, 1H), 2,59-2,51 (м, 1H), 2,37-2,28 (м, 9H), 1,95 (ддт, J=13,2, 9,1, 7,7 Гц, 1H); MS (ИЭС+) *m/z* 450 (M+H)⁺.

Пример 7. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-{3-[(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)окси]-2-оксопирролидин-1-ил}бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид (Соединение 106)

Условия реакции и очистки, описанные в Примере 1 с использованием гидрохлорида 1-метил-1*H*-пиразол-4-ола вместо 4-хлор-3-фторфенола приводили к получению указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,78 (с, 1H), 7,50 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,07 (дд, J=11,3, 2,9 Гц, 1H), 6,85 (дт, J=8,7, 1,8 Гц, 1H), 4,53 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,34 (тд, J=9,2, 3,3 Гц, 1H), 3,25 (дт, J=9,6, 7,4 Гц, 1H), 2,43 (ддт, J=13,1, 7,7, 3,8 Гц, 1H), 2,38-2,28 (м, 6H), 1,95-1,83 (м, 1H); MS (ИЭС+) *m/z* 449 (M+H)⁺.

Пример 8. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[3-(3-{[1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-5-ил]окси}-2-оксопирролидин-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]ацетамид (Соединение 107)

Условия реакции и очистки, описанные в Примере 1 с использованием 1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-5-ола вместо 4-хлор-3-фторфенола приводили к получению указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,79 (с, 1H), 7,49 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,85 (ддд, J=9,0, 2,9, 1,2 Гц, 1H), 6,26 (с, 1H), 5,01 (т, J=8,1 Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 3,64 (с, 3H), 3,44 (д, J=2,5 Гц, 1H), 3,29 (дт, J=9,5, 7,5 Гц, 1H), 2,60 (ддд, J=13,1, 7,3, 2,5 Гц, 1H), 2,41-2,28 (м, 6H), 2,08-1,97 (м, 1H); MS (ИЭС+) *m/z* 534 (M+NH₄)⁺.

Пример 9. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-{3-[3-(4-хлор-3-фторфенил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}ацетамид (Соединение 108)

Пример 9А. трет-бутил (3-(2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат

К раствору 2-(4-хлор-3-фторфенокси)уксусной кислоты (Aldlab Chemicals, 2,01 г,

9,84 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (25 мл) добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (3,96 мл, 22,7 ммоль), а затем 2-(3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоуроний гексафторфосфат (V) (3,02 г, 7,94 ммоль). Эту смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 минут и затем добавляли трет-бутил(3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ил) карбамат (PharmaBlock, 1,5 г, 7,57 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (20 мл) и затем промывали CH₂Cl₂ (25 мл). Водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (3 × 5 мл) и объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, от 10% этилацетат/гептан до 80% этилацетат/гептан) с получением указанного в заголовке соединения (2,65 г, 6,89 ммоль, выход 91%). МС (ИЭР⁺) *m/z* 402 (M+NH₄)⁺.

Пример 9В. N-(3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид

К раствору Примера 9А (9 г, 23,39 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (30 мл, 389 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли водой (300 мл). Водную фазу доводили до pH 8 с помощью NaHCO₃ и затем экстрагировали дихлорметаном (4 × 150 мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении с получением 6 г (90%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. МС (ХИАД) *m/z* 285 [M+H]⁺

Пример 9С. трет-бутил (2-((3-(2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)этил)карбамат

К смеси продукта Примера 9В (0,635 г, 2,23 ммоль), цианоборогидрида натрия (0,35 г, 5,58 ммоль) и трет-бутил (2-оксоэтил) карбамата (0,355 г, 2,23 ммоль, Aldrich) в CH₃OH (10 мл) добавляли по каплям уксусную кислоту (0,3 мл, 5,24 ммоль) в течение 1 минуты. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа и затем фильтровали через стеклянную микроволокнистую фритту. Полученный раствор непосредственно очищали препаративной ВЭЖХ[УМС TriArt™ C18 Hybrid 20 мкм колонка, 50 × 150 мм, скорость потока 140 мл/мин, 5-100% градиент ацетонитрила в буфере (0,025 М водный раствор бикарбоната аммония, доводили до pH 10 гидроксидом аммония)] с получением указанного в заголовке соединения (0,31 г, 0,72 ммоль, выход 33%). МС (ИЭР⁺) *m/z* 428 (M-H)⁺.

Пример 9D. N-(3-((2-аминоэтил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид

К смеси продукта Примера 9С (0,30 г, 0,70 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0°С по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (1,0 мл, 12,98 ммоль) в течение 3 минут. Реакционную смесь медленно нагревали до температуры окружающей среды в течение 15 минут и перемешивали в течение 1 часа. Полученную реакцию смесь концентрировали

при пониженном давлении и остаток распределяли между дихлорметаном (2 × 20 мл) и водным NaOH (1,0 N, 20 мл). Органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,205 г, 0,63 ммоль, 89% выход). МС (ИЭР⁺) *m/z* 328 (M-H)⁺.

Пример 9E. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-(3-(2-оксоимидазолидин-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

К смеси продукта Примера 9D (200 мг, 0,610 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ена (DBU, 0,014 мл, 0,092 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли *N, N'*-карбонилдиимидазол (114 мг, 0,70 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов. К реакции добавляли воду (0,5 мл). Полученную смесь при сниженном давлении концентрировали до примерно 2 мл и затем фильтровали через стеклянную микроволокнистую фритту и непосредственно очищали препаративной ВЭЖХ [колонка YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 мкм, 50 × 100 мм, скорость потока 140 мл/мин., 5-100% градиент ацетонитрила в буфере (0,025 М водного раствора бикарбоната аммония, доводят до pH 10 гидроксидом аммония)] с получением указанного в заголовке соединения (151 мг, 0,43 ммоль, 70% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,71 (с, 1H), 7,49 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,85 (ддд, J=9,0, 2,9, 1,2 Гц, 1H), 6,38 (с, 1H), 4,48 (с, 2H), 3,32-3,26 (м, 2H), 3,22-3,16 (м, 2H), 2,21 (с, 6H); МС (ИЭС⁺) *m/z* 354 (M+H)⁺.

Пример 9F. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-{3-[3-(4-хлор-3-фторфенил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}ацетамид

В напорную трубку загружали продукт Примера 9E (15 мг, 0,04 ммоль), карбонат цезия (41,4 мг, 0,127 ммоль), 4-хлор-3-фториодбензол (13 мг, 0,051 ммоль, Aldrich), 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (XPhos, 3,0 мг, 6,3 мкмоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (3,0 мг, 3,3 мкмоль) и диоксан (2,0 мл). Пробирку дегазировали три раза азотом обратной промывкой каждый раз, а затем герметизировали. Реакционную смесь нагревали до 90°C и оставляли перемешиваться в течение 3 часов. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через стеклянную микроволокнистую фритту и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 мкм, 50 × 100 мм, скорость потока 140 мл/мин., 5-100% градиент ацетонитрила в буфере (0,025 М водного раствора бикарбоната аммония, доводят до pH 10 гидроксидом аммония)] для получения неочищенного продукта, который далее очищали посредством флеш-хроматографии с нормальными фазами (SiO₂, 25-100% этилацетат в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (8,5 мг, 0,018 ммоль, 42% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,78 (с, 1H), 7,73 (дд, J=12,7, 2,6 Гц, 1H), 7,50 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,50 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,32 (ддд, J=8,9, 2,7, 0,9 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=11,4, 2,9 Гц, 1H), 6,86 (ддд, J=9,0, 2,9, 1,2 Гц, 1H), 4,50 (с, 2H), 3,79 (дд, J=9,4, 6,6 Гц, 2H), 3,51-3,43 (м, 2H), 2,32 (с, 6H); МС (большая часть ротамерной смеси⁺) *m/z* 482 (M+H)⁺.

Пример 10. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-{(2*S*)-4-[4-(4-хлор-3-фторфенил)-2-оксо-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-ил]-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил}ацетамид

(Соединение 109)*Пример 10А. этил 1,4-диоксастиро[4.5]декан-8-карбоксилат*

Смесь этил-4-оксоциклогексанкарбоксилата (11,70 мл, 73,4 ммоль), этан-1,2-диола (12,29 мл, 220 ммоль) и *p*-толуолсульфоновой кислоты моногидрата (1,397 г, 7,34 ммоль) в толуоле (200 мл) перемешивают при нагревании с обратным холодильником с помощью аппарата с насадкой Дина-Старка в течение 180 минут. Реакционную смесь нейтрализуют *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амином и затем концентрируют. Остаток очищали на силикагеле (0-30% этилацетат в гептане) с получением 12,77г указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч./млн 4,01 (к, *J*=7,1 Гц, 2H), 3,81 (с, 4H), 2,32 (тт, *J*=10,4, 3,8 Гц, 1H), 1,83-1,71 (м, 2H), 1,66-1,57 (м, 1H), 1,62-1,38 (м, 5H), 1,13 (т, *J*=7,1 Гц, 3H).

Пример 10В. этил 8-ацетил-1,4-диоксастиро[4.5]декан-8-карбоксилат

К раствору диизопропиламина (5,19 мл, 36,4 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл) при 0 °С добавляли *n*-бутиллитий медленно ниже 5 °С. После перемешивания в течение 30 минут раствор охлаждали до -78°С в атмосфере азота и медленно добавляли раствор Примера 10А (6,0 г, 28,0 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при той же температуре. Затем медленно добавляли ацетилхлорид (2,59 мл, 36,4 ммоль) для поддержания температуры ниже -60 °С и смесь перемешивали при -70 °С в течение 2 часов. Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали на силикагеле (0-70% этилацетата в гептане) с получением 6,78 г указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч./млн 4,19-4,11 (м, 2H), 3,85 (с, 4H), 2,13 (с, 3H), 2,10-2,01 (м, 2H), 1,90 (ддд, *J*=13,9, 9,6, 4,6 Гц, 2H), 1,54 (тт, *J*=13,6, 4,7 Гц, 4H), 1,18 (дд, *J*=7,6, 6,5 Гц, 3H).

Пример 10С. этил 1-ацетил-4-оксоциклогексан-1-карбоксилат

Смесь Примера 10В (6,5 г, 25,4 ммоль) и HCl (21,13 мл, 127 ммоль) в ацетоне (60 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток распределяли между водой и дихлорметаном. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением 5,46 г указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч./млн 4,16 (к, *J*=7,1 Гц, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,35 2,07 (м, 8H), 1,17 (т, *J*=7,1 Гц, 3H).

Пример 10D. этил 4-(бензиламино)-2-оксобцикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат, хлористоводородная кислота

Смесь Примера 10С (9,7 г, 45,7 ммоль), бензиламина (14,98 мл, 137 ммоль) и моногидрата *n*-толуолсульфоновой кислоты (0,087 г, 0,457 ммоль) в толуоле (100 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в аппарате с ловушкой Дина-Старка в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток перемешивали со смесью этилацетата (50 мл) и 3 N HCl (100 мл) в течение 30 минут. Осадок собирали

фильтрованием, промывали смесью этилацетат/гептан и сушили на воздухе, получая 11,3 г указанного в заголовке соединения в виде соли HCl. Фильтрат нейтрализуют 6 N водным NaOH и экстрагируют этилацетатом (100 мл × 2). Органический слой промывали соевым раствором, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Остаток очищали на силикагеле (0-70% этилацетат в гептане) с получением еще 0,77г указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч./млн 9,73 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 7,87-7,12 (м, 5H), 4,09 (м, 4H), 2,88 (с, 2H), 2,08 (дт, $J=20,7, 13,4$ Гц, 6H), 1,16 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР $^+$) m/z 302,1 (M+H) $^+$.

Пример 10E. гидрохлорид 4-(бензиламино)-2-оксобицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты

Смесь 10D (20,7 г, 61,3 ммоль) и 25% водного гидроксида натрия (49,0 мл, 306 ммоль) в метаноле (200 мл) и воде (200 мл) перемешивали в течение 24 часов при температуре окружающей среды. Смесь концентрировали и остаток подкисляли 1 N HCl. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой и высушивали на воздухе с получением 16,4 г указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч./млн 12,70 (с, 1H), 9,67 (с, 2H), 7,62 (дд, $J=7,5, 2,0$ Гц, 2H), 7,43 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 4,13 (с, 2H), 2,87 (с, 2H), 2,08 (тдк, $J=14,4, 10,8, 5,8, 5,0$ Гц, 8H).

Пример 10F. 1-амино-4-(бензиламино)бицикло[2.2.2]октан-2-он, трифторуксусная кислота

К смеси Примера 10E (5,0 г, 16,14 ммоль) и оксалилдихлорида (24,21 мл, 48,4 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли *N, N*-диметилформамид (0,250 мл, 3,23 ммоль) и суспензию перемешивали при температура окружающей среды в течение 14 часов. Смесь концентрировали и остаток растирали с эфиром/гептаном. Осадок собирали фильтрованием и сушили для получения 4,99 г 4-(бензиламино)-2-оксобицикло[2.2.2]октан-1-карбонилхлорида гидрохлорид, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. К смеси азиды натрия (0,832 г, 12,80 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (10 мл) при 0°C добавляли суспензию неочищенного 4-(бензиламино)-2-оксобицикло[2.2.2]октан-1-карбонилхлорида (0,934 г, 3,2 ммоль) в диоксане (30 мл) и раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Летучие вещества удаляли для получения 4-(бензиламино)-2-оксобицикло[2.2.2]октан-1-карбонилазида, который вносили в 50 мл толуола и нагревали при 65°C в течение 2 часов для превращения в соответствующий изоцианат. Затем осторожно добавляли 3 N HCl (40 мл) и смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часов. Летучие вещества удаляли в вакууме, а остаток перемешивали с метанолом и неорганические соли удаляли фильтрацией. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью ВЭЖХ (0 ~ 60% ацетонитрил в 0,1% трифторуксусной кислоте/воде на колонке Phenomenex® C18 10 мкм (250 мм × 50 мм) при скорости потока 50 мл/мин.) с получением 550 мг указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 9,47 (с, 2H), 8,59 (с, 3H), 7,55-7,39 (м, 5H), 4,18 (с, 2H), 3,01 (с, 2H), 2,28-2,09 (м, 6H), 1,96 (тд, $J=12,6, 12,0, 7,0$ Гц, 2H); МС (ИЭР $^+$) m/z 245,1 (M+H) $^+$.

Пример 10G. N-[4-(бензиламино)-2-оксобицикло[2.2.2]октан-1-ил]-2-(4-хлор-3-

фторфенокси)ацетамид

Смесь Примера 10F (0,66 г, 0,699 ммоль), 2-(4-хлор-3-фторфенокси)уксусной кислоты (0,179 г, 0,873 ммоль) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,610 мл, 3,49 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) обрабатывали 2-(3-*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-гексафторфосфатом (V) -тетраметилизурония (V) (0,398 г, 1,048 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 минут. Реакционную смесь разделяли между водой и дихлорметаном. Органический слой концентрировали и остаток очищали с помощью ВЭЖХ (15 ~ 100% ацетонитрил в 0,1% трифторуксусной кислоте/воде на колонке Phenomenex® C18 10 мкм (250 мм × 50 мм) при скорости потока 50 мл/мин.) с получением 0,34 г указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 9,23 (д, *J*=6,6 Гц, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,55-7,39 (м, 6H), 7,09 (дд, *J*=11,4, 2,9 Гц, 1H), 6,86 (ддд, *J*=8,9, 2,8, 1,2 Гц, 1H), 4,59 (с, 2H), 4,17 (т, *J*=5,6 Гц, 2H), 2,90 (д, *J*=3,7 Гц, 2H), 2,50-2,36 (м, 2H), 2,23-2,09 (м, 2H), 2,13-1,95 (м, 4H); МС (ИЭР⁺) *m/z* 431,2 (M+H)⁺.

Пример 10H. N-(4-амино-2-оксобицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид, трифторуксусная кислота

К смеси Pd(OH)₂ (2,7 г, 3,85 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мл) добавляли Пример 10G (10 г, 22,05 ммоль) в атмосфере аргона при температуре окружающей среды и реакционную смесь перемешивали в течение 7,5 часов в атмосфере H₂ при 50 фунт./кв. дюйм. Добавляли метанол (1000 мл) и смесь фильтровали через слой диатомовой земли. Фильтр-прессную лепешку промывали метанолом (1000 мл) и фильтрат концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (10-80% ацетонитрила в 0,075% трифторуксусной кислоте/воде в течение 30 минут на колонке Phenomenex® Luna®-C18 10 мкм 250 мм × 80 мм при скорости потока 80 мл/мин.) до получения указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,49 (с, 3H), 7,81 (с, 1H), 7,49 (т, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,08 (дд, *J*=11,3, 2,6 Гц, 1H), 6,85 (дд, *J*=8,9, 2,6 Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 2,73 (с, 2H), 2,38 (т, *J*=9,1 Гц, 2H), 1,95 (д, *J*=8,3 Гц, 6H).

Пример 10I. N-(4-амино-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид гидрохлорид

Смесь Примера 10H (7 г, 15,39 ммоль) и NaBH₄ (0,582 г, 15,39 ммоль) в смеси метанола (200 мл) и метиленхлорида (200 мл) перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Раствор концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (5-100% ацетонитрила в воде с 0,05% HCl на колонке SNAP C18 (20-35 мкм, 800 г) при скорости потока 200 мл/мин) для получения указанного в заголовке соединения (5,0 г, 83%); МС (ИЭР⁺) *m/z* 343,1 (M+H)⁺.

Пример 10J: N-[(2S)-4-амино-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил]-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид

Указанное в заголовке соединение выделяли с помощью хиральной препаративной SFC Примера 10I в качестве первого пика, элюированного с колонки. Хиральность его энантиомера (второй пик с колонки) была подтверждена рентгеновской кристаллографией.

Препаративную SFC (Supercritical Fluid Chromatography) проводили на препаративной системе SFC (SFC-5) Thar 200 с использованием колонки Chiralpak® IC-H, 250 × 30 мм ID, 5 мкм. Колонку нагревали до 38 °С, и регулятор противодавления был настроен на поддержание 100 бар. Мобильная фаза а представляла собой CO₂ и В представляла собой изопропанол (0,1% гидроксид аммония). Элюент удерживали изократически при 40% подвижной фазы В при скорости потока 75 мл/мин. Сбор фракций был вызван временем с длиной волны УФ-монитора, установленной на 220 нм. МС (ИЭР⁺) *m/z* 343,1 (M+H)⁺.

Пример 10К: (E)-этил-3-(4-хлор-3-фторфенил)бут-2-эноат

К раствору триэтилфосфоацетата (1,016 мл, 5,10 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) при -78 °С добавляли 1,6 М *n*-бутиллития (3,33 мл, 5,33 ммоль) в гексане. Реакционную перемешивали при -78 °С в течение 15 минут. К указанной выше смеси добавляли раствор 1-(4-хлор-3-фторфенил)этанона (0,800 г, 4,64 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл). Реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакцию гасят насыщенным раствором соли и смесь экстрагируют этилацетатом (2 раза). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на колонке с 80 г силикагеля, используя флеш-систему Biotage® Isolera™ One, элюируя гептанами/этилацетатом (95:5) с получением указанного в заголовке соединения (0,502 г, 45%). МС (ДХИ⁺) *m/z* 260,0 (M+NH₄)⁺.

Пример 10L. (Z)-этил-4-бром-3-(4-хлор-3-фторфенил)бут-2-эноат

Смесь Примера 10К (0,366 г, 1,508 ммоль), *N*-бромсукцинимид (NBS, 0,322 г, 1,810 ммоль) и 75% бензоилпероксида (0,024 г, 0,075 ммоль) в безводном CCl₄ (25 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 10 ч. Добавляли дополнительный бензоилпероксид (0,016 г) и *N*-бромсукцинимид (0,160 г). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 7 часов. После охлаждения суспензию фильтровали и фильтрат очищали на колонке с 40 г силикагеля, используя флеш-систему Biotage® Isolera™ One, элюируя гептанами/этилацетатом (от 98:2 до 95:5) с получением указанного в заголовке соединения (0,290 г, 60%). МС (ДХИ⁺) *m/z* 338,0 (M+NH₄)⁺.

Пример 10М. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(2S)-4-[4-(4-хлор-3-фторфенил)-2-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил]-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил]ацетамид

Смесь Примера 10J (38,8 мг, 0,113 ммоль), Примера 10L (36,4 мг, 0,113 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (23,7 мкл, 0,136 ммоль) в пропионитриле (1 мл) нагревали при 90 °С в течение 2,5 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, проводимой на колонке Zorbax Rx-C18 (250 × 21,2 мм, размер частиц 7 мкм), используя градиент от 10% до 95% ацетонитрил:0,1% водная трифторуксусная кислота в течение 30 минут при скорости потока 18 мл/мин., с получением указанного в заголовке соединения (13,5 мг, 22%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 7,75 (дд, J=10,7, 2,0 Гц, 1H), 7,66 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,54-7,45 (м, 2H), 7,29 (с, 1H), 7,07 (дд, J=11,4, 2,9 Гц, 1H), 6,84 (ддд, J=8,9, 2,9, 1,2 Гц, 1H), 6,62-6,53 (м, 1H), 5,15 (д, J=4,3 Гц, 1H), 4,50 (д, J=1,6 Гц, 2H), 4,48 (с, 2H), 4,17-4,04 (м, 1H), 2,50-2,43 (м, 1H), 2,22-1,78 (м, 9H); МС (ИЭС⁺) *m/z* 537,2 (M+H)⁺.

Пример 11. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-{3-[(4*S*)-4-(3,4-дихлорфенил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}ацетамид (Соединение 110)

Пример 11А. (S)-2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-(3-((1-(3,4-дихлорфенил)-2-гидроксиэтил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

К раствору продукта Примера 9В (0,16 г, 0,57 ммоль) и (*R*)-2-хлор-1-(3,4-дихлорфенил)этанола (0,080 г, 0,36 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (1 мл) добавляли йодид натрия (0,053 г, 0,36 ммоль) и основание Хунига (*N, N*-диизопропилэтиламин) (0,22 мл, 1,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 130 °С в течение 2,5 часов в микроволновом реакторе Biotage® Initiator+, концентрировали в вакууме, разбавляли *N, N*-диметилформамидом/водой (1 мл) и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка Waters XBridge™ С18 5 мкм OBD, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/мин., 5-100% градиент ацетонитрила в буфере (0,025 М водного раствора бикарбоната аммония, доводят до рН 10 гидроксидом аммония)] с получением указанного в заголовке соединения (0,051 г, 0,11 ммоль, 30% выход). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,70 (с, 1Н), 8,38 (с, 1Н), 7,56-7,44 (м, 2Н), 7,11-6,99 (м, 2Н), 6,92-6,75 (м, 2Н), 4,49 (д, J=11,9 Гц, 2Н), 2,17 (м, 4Н), 2,07 (с, 6Н); МС (ИЭС⁺) *m/z* 475 (M+H)⁺.

Пример 11В. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-{3-[(4S)-4-(3,4-дихлорфенил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}ацетамид

К раствору продукта Примера 11А (0,02 г, 0,04 ммоль) in CH₃CN (0,5 мл) добавляли 4-нитрофенилкарбонхлоридат (0,013 г, 0,063 ммоль) и основание Хунига (0,02 мл, 0,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 110 °С в микроволновом реакторе Biotage® Initiator+, разбавляли *N, N*-диметилформамидом/водой (2 мл), и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка Waters XBridge™ С18 5 мкм OBD, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/мин., 5-100% градиент ацетонитрила в буфере (0,025 М водного раствора бикарбоната аммония, доводят до рН 10 гидроксидом аммония)] с получением указанного в заголовке соединения (0,004 г, 0,008 ммоль, 19% выход). ¹Н ЯМР (501 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,65 (с, 1Н), 7,76-7,65 (м, 2Н), 7,47 (т, J=8,9 Гц, 1Н), 7,41-7,36 (м, 1Н), 7,03 (дд, J=11,4, 2,9 Гц, 1Н), 6,85-6,78 (м, 1Н), 5,00 (дд, J=8,8, 6,5 Гц, 1Н), 4,60 (т, J=8,9 Гц, 1Н), 4,42 (с, 2Н), 4,01 (дд, J=8,9, 6,4 Гц, 1Н), 2,10 (дд, J=9,3, 1,4 Гц, 3Н), 2,04 (дд, J=9,4, 1,3 Гц, 3Н); МС (ИЭС⁺) *m/z* 540 (M+CH₃CN+H)⁺.

Пример 12. *N*-(3-{3-[(4-хлорфенил)метил]-2-оксоимидазолидин-1-ил}бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3,4-дихлорфенокси)ацетамид (Соединение 111)

Пример 12А. 2-(3,4-дихлорфенокси)-N-[3-(2-оксоимидазолидин-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]ацетамид

Условия реакции и очистки, описанные в Примерах с 9А по 9Е с использованием 2-(3,4-дихлорфенокси)уксусной кислоты (Aldrich) вместо 2-(4-хлор-3-фторфенокси)уксусной кислоты приводили к получению указанного в заголовке соединения. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,72 (с, 1Н), 7,54 (д, J=8,9 Гц, 1Н), 7,26 (д, J=2,9 Гц, 1Н), 6,99 (дд, J=8,9, 2,9 Гц, 1Н), 6,37 (уш. с, 1Н), 4,49 (с, 2Н), 3,33-3,26 (м, 2Н), 3,23-3,16 (м, 2Н), 2,22 (с, 6Н); МС (ИЭС⁺) *m/z* 370 (M+H)⁺.

Пример 12В. N-(3-{3-[(4-хлорфенил)метил]-2-оксоимидазолидин-1-ил}бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3,4-дихлорфенокси)ацетамид

Продукт Примера 12А (30,8 мг, 0,083 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (3,0 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды. Одной порцией добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 7,0 мг, 0,18 ммоль). После перемешивания в течение 30 минут добавляли 1-(бромметил)-4-хлорбензол (18,8 мг, 0,09 ммоль, Aldrich). Через 10 минут добавляли дополнительный гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 7,0 мг, 0,18 ммоль) и дополнительный 1-(бромметил)-4-хлорбензол (18,8 мг, 0,09 ммоль), а затем *N, N*-диметилформаид (1 мл). После перемешивания в течение еще 30 минут добавляли воду (0,5 мл) и метанол (2,0 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в *N, N*-диметилформамиде (2 мл), фильтровали через стеклянную микроволокнистую фритту и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 мкм, 50 × 100 мм, скорость потока 140 мл/мин., 5-100% градиент ацетонитрила в буфере (0,025 М водного раствора бикарбоната аммония, доводят до pH 10 гидроксидом аммония)] с получением указанного в заголовке соединения (1,03 мг, 2,08 мкмоль, 2,5% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 7,38 (дд, J=8,9, 1,1 Гц, 1H), 7,32-7,28 (м, 2H), 7,23-7,18 (м, 2H), 7,06 (дд, J=3,0, 1,1 Гц, 1H), 6,88 (уш. с, 1H), 6,80 (ддд, J=8,9, 3,0, 1,1 Гц, 1H), 4,40 (д, J=1,1 Гц, 2H), 4,30 (с, 2H), 3,34-3,27 (м, 2H), 3,20-3,13 (м, 2H), 2,55-2,41 (м, 6H); МС (большая часть ротаметрической смеси⁺) *m/z* 494 (M+H)⁺.

Пример 13. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-{3-[6-(3,4-дифторфенил)-2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}ацетамид (Соединение 112)

Пример 13А. этил 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дифторфенил)пропаноат

К раствору этил 3-(3,4-дифторфенил)-3-гидроксипропаноата (0,5 г, 2 ммоль) в тетрагидрофуране (8,4 мл) при 0°C добавляли *трет*-бутилдиметилхлорсилан (0,72 г, 4,8 ммоль), а затем 1*H*-имидазол (0,36 г, 5,2 ммоль). Эту реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C и постепенно нагревать до температуры окружающей среды в течение 16 часов. После чего реакционную смесь разбавляли диэтилэфиром (10 мл) и промывали разбавленной HCl (0,1 М, 5 мл) и соевым раствором (5 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (5-20% этилацетат/гептаны) с получением указанного в заголовке соединения (0,45 г, 1,3 ммоль, 60% выход). ¹H ЯМР (501 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 7,34-7,19 (м, 2H), 7,10 (ддд, J=8,3, 4,2, 1,9 Гц, 1H), 5,00 (т, J=6,5 Гц, 1H), 4,00-3,85 (м, 2H), 2,35 (д, J=5,8 Гц, 2H), 1,05 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,68 (с, 9H), -0,12 (с, 3H), -0,30 (с, 3H); МС (ИЭС⁻) *m/z* 343 (M-H)⁻.

Пример 13В. 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дифторфенил)пропанал

К охлажденной (-78 °C) суспензии толуола (7,2 мл) и гидроксида диизобутилалюминия (1,7 мл, 1,7 ммоль, 1 М в толуоле) по каплям добавляли раствор продукта Примера 13а (0,45 г, 1,3 ммоль) в толуоле (1,4 мл). Эту реакционную смесь оставляли перемешиваться при -

78 °С в течение 2 часов, и хотя оставшееся исходное вещество присутствовало, реакцию смесь гасили CH_3OH (3 мл) и насыщенным раствором соли Рошелля (3 мл), то время как смеси давали нагреться до температуры окружающей среды. Затем ее экстрагировали диэтиловым эфиром (3×25 мл) и органическую фазу промывали насыщенным водным NaHCO_3 (3 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали без дополнительной очистки (0,07 г, 0,233 ммоль, 18% выход). МС (ИЭР⁺) m/z 341 ($\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}$)⁺.

Пример 13С. N-(3-((3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дифторфенил)пропил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид

К смеси продукта Примера 9В (0,02 г, 0,08 ммоль) и продукта Примера 13В (0,025 г, 0,084 ммоль) в растворе 2,4 мас.% тригидрата ацетата натрия и 3,6 мас.% $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ в CH_3OH (0,8 мл) при 0 °С добавляли цианоборогидрид натрия (0,011 г, 0,18 ммоль). Реакционную смесь оставляли для нагревания до температуры окружающей среды в течение 16 часов и затем концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли *N, N*-диметилформамидом/водой (2 мл) и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка Waters XBridge™ С18 5 мкм OBD, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/минуту, 5-100% градиент ацетонитрила в буфере (0,025 М водного раствора бикарбоната аммония, доводят до рН 10 гидроксидом аммония)] с получением указанного в заголовке соединения (0,04 г, 0,07 ммоль, 88% выход). МС (ИЭР⁺) m/z 569 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 13D. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-(3-((3-(3,4-дифторфенил)-3-гидроксипропил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

К раствору продукта примера 13С (0,091 г, 0,16 ммоль) в тетрагидрофуране (1,6 мл) добавляли тетра-*N*-бутиламмонийфторид (0,19 мл, 0,19 ммоль, 1 М в тетрагидрофуране). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 часов и затем концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали без дополнительной очистки (0,072 г, 0,16 ммоль, количественный выход). МС (ИЭР⁺) m/z 455 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 13Е. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-{3-[6-(3,4-дифторфенил)-2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}ацетамид

К раствору продукта примера 13D (0,072 г, 0,16 ммоль) в CH_3CN (1,9 мл) добавляли 4-нитрофенилкарбонхлоридат (0,048 г, 0,24 ммоль) и основание Хунига (*N, N*-диизопропилэтиламин) (0,06 мл, 0,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 40 минут при 110 °С в микроволновом реакторе Biotage® Initiator+, концентрировали в вакууме, разбавляли *N, N*-диметилформамидом/водой (2 мл) и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка Waters XBridge™ С18 5 мкм OBD, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/мин., 5-100% градиент ацетонитрила в буфере (0,025 М водного раствора бикарбоната аммония, доводят до рН 10 гидроксидом аммония)] с получением указанного в заголовке соединения (0,006 г, 0,01 ммоль, 8% выход). ¹Н ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ ч./млн 8,75 (с, 1H), 7,57-7,41 (м, 3H), 7,32-7,21 (м, 1H), 7,08 (дд, $J=11,4, 2,8$ Гц, 1H), 6,86 (ддд, $J=8,9, 2,8, 1,2$ Гц, 1H),

5,33 (дд, J=10,6, 2,3 Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 3,40 (тд, J=11,2, 4,9 Гц, 2H), 2,42-2,28 (м, 6H), 2,21 (ддд, J=11,0, 5,1, 2,6 Гц, 1H), 2,08-1,96 (м, 1H); МС (ИЭС⁺) *m/z* 481 (M+H)⁺.

Пример 14. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-{3-[4-(4-хлорфенил)-4,5-дигидро-1,3-оксазол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}ацетамид (Соединение 113)

Пример 14А. метил 3-(2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат

К раствору 2-(4-хлор-3-фторфенокси)уксусной кислоты (9,67 г, 47,3 ммоль) и метил 3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата хлористоводородной кислоты (7 г, 39,4 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (150 мл) порциями добавляли диизопропилэтиламин (20,7 мл, 118 ммоль) и 2-(3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфат(V) (НАТУ, 22,5 г, 59,1 ммоль) при -20 °С. Смесь перемешивали при 15 °С в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 × 100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, 5:1 петролейный эфир:этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (14 г, 34,2 ммоль, 87% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 2,26 (с, 6H), 3,60 (с, 3H), 4,47 (с, 2H), 6,84 (дд, J=8,93, 1,87 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=11,36, 2,76 Гц, 1H), 7,49 (т, J=8,82 Гц, 1H), 8,81 (с, 1H).

Пример 14В. 3-(2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновая кислота

К раствору продукта Примера 14А (16 г, 39,1 ммоль) в метаноле (50 мл), воде (50 мл) и тетрагидрофуране (200 мл) добавляли NaOH (3,12 г, 78 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 часов и затем смесь подкисляли HCl (1 N) до pH=3. Смесь частично концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части органических растворителей и затем фильтровали. Полученные твердые вещества сушили в вакууме, получая указанное в заголовке соединения (9,4 г, 29,6 ммоль, выход 76%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 2,21 (с, 6H), 4,47 (с, 2H), 6,85 (дд, J=8,93, 1,96 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=11,37, 2,81 Гц, 1H), 7,49 (т, J=8,86 Гц, 1H), 8,74 (с, 1H), 12,17-12,65 (м, 1H).

Пример 14С. 3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-N-[1-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

3-(2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновую кислоту (300 мг, 0,956 ммоль, Пример 14В), триэтиламин (0,400 мл, 2,87 ммоль) и 2-амино-2-(4-хлорфенил)этанола гидрохлорид (239 мг, 1,148 ммоль) комбинировали в *N, N*-диметилформамиде (3 мл) и одной порцией добавляли 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний 3-оксид гексофторфосфате (509 мг, 1,339 ммоль, НАТУ). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов, фильтровали через стеклянную микроволокнистую фритту и очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Phenomenex® Luna® C18(2) 10 мкм 100Å AXIA™ (250 мм × 50 мм).

Градиент 30-100% ацетонитрила (А) и 0,1% трифторуксусной кислоты в воде (В) использовали в течение 30 минут, при скорости потока 50 мл/мин. с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, 0,556 ммоль, 58,2% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч./млн 7,34 (т, $J=8,6$ Гц, 3H), 7,25 (т, $J=9,0$ Гц, 2H), 6,88 (с, 1H), 6,77 (дд, $J=10,2, 2,8$ Гц, 1H), 6,68 (ддд, $J=8,9, 2,9, 1,3$ Гц, 1H), 6,27 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,03 (дт, $J=7,2, 4,6$ Гц, 1H), 4,40 (с, 2H), 3,90 (д, $J=4,7$ Гц, 2H), 2,44 (с, 6H); МС(большая часть ротамерной смеси) m/z 467,2 (M+H) $^+$.

Пример 14D. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-{3-[4-(4-хлорфенил)-4,5-дигидро-1,3-оксазол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}ацетамид

3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-N-[1-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (100 мг, 0,214 ммоль, Пример 14C), третиламин (0,089 мл, 0,642 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (2,61 мг, 0,021 ммоль) комбинировали в дихлорметане (2 мл) и одной порцией добавляли *p*-толуолсульфонилхлорид (49,0 мг, 0,257 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь затем разбавляли этилацетатом, промывали 1 N HCl, насыщенным NaHCO_3 и соевым раствором, сушили (над Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюированием 10-100% этилацетата в гептане с получением указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч./млн 8,78 (с, 1H), 7,46 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,41-7,33 (м, 2H), 7,29-7,14 (м, 2H), 7,04 (дд, $J=11,3, 2,9$ Гц, 1H), 6,82 (ддд, $J=9,0, 2,8, 1,2$ Гц, 1H), 5,16 (дд, $J=10,2, 8,1$ Гц, 1H), 4,60 (дд, $J=10,2, 8,6$ Гц, 1H), 4,45 (с, 2H), 3,93 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 2,27 (с, 6H); МС(большая часть ротамерной смеси) m/z 450,2 (M+H) $^+$.

Пример 15. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-{3-[3-(4-хлорфенил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}ацетамид (Соединение 114)

В пробирку под давлением загружали продукт Примера 9E (27 мг, 0,076 ммоль), карбонат цезия (74,6 мг, 0,23 ммоль), 1-хлор-4-иодбензол (19,1 мг, 0,080 ммоль, Aldrich), 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (XPhos, 5,5 мг, 0,011 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (5,2 мг, 5,7 мкмоль) и диоксан (2,0 мл). Пробирку дегазировали три раза азотом обратной промывкой каждый раз, а затем герметизировали. Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 30 минут и затем при 65°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через стеклянную микроволокнистую фритту и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка YMC TriArtTM C18 Hybrid 5 мкм, 50 × 100 мм, скорость потока 140 мл/мин., 5-100% градиент ацетонитрила в буфере (0,025 M водного раствора бикарбоната аммония, доводят до pH 10 гидроксидом аммония)] с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 0,054 ммоль, 70% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч./млн 8,74 (с, 1H), 7,56-7,50 (м, 2H), 7,46 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,35-7,28 (м, 2H), 7,04 (дд, $J=11,4, 2,9$ Гц, 1H), 6,83 (ддд, $J=9,0, 2,9, 1,2$ Гц, 1H), 4,46 (с, 2H), 3,74 (дд, $J=9,2, 6,7$ Гц, 2H), 3,45-3,38 (м, 2H), 2,28 (с, 6H); МС (большая часть ротамерной смеси $^+$) m/z 463 (M+H) $^+$.

Пример 16. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[3-(2-оксо-3-фенилимидазолидин-

1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]ацетамид (Соединение 115)

Условия реакции и очистки, описанные в Примере 15 с использованием иодбензола вместо 1-хлор-4-иодбензола приводили к получению указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ ч./млн 8,74 (с, 1H), 7,52-7,43 (м, 3H), 7,30-7,24 (м, 2H), 7,05 (дд, $J=11,4, 2,8$ Гц, 1H), 6,99-6,93 (м, 1H), 6,83 (ддд, $J=9,0, 2,9, 1,2$ Гц, 1H), 4,46 (с, 2H), 3,79-3,71 (м, 2H), 3,44-3,37 (м, 2H), 2,28 (с, 6H); МС (большая часть ротамерной смеси⁺) m/z 430 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 17. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-{3-[5-(4-хлор-3-фторфенил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}ацетамид (Соединение 116)

Пример 17А. этил 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(4-хлор-3-фторфенил)ацетат

К раствору этил 2-(4-хлор-3-фторфенил)-2-гидроксиацетата (0,5 г, 2 ммоль) в тетрагидрофуране (8,3 мл) при 0 °С добавляли *трет*-бутилдиметилхлорсилан (0,71 г, 4,7 ммоль), а затем 1*H*-имидазолом (0,35 г, 5,2 ммоль). Эту реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0 °С и постепенно нагревали до температуры окружающей среды в течение 16 часов. После чего реакционную смесь разбавляли диэтилэфиром (10 мл) и промывали разбавленной HCl (0,1 М, 5 мл) и соевым раствором (5 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали без очистки (0,40 г, 1,2 ммоль, 54% выход). ^1H ЯМР 400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ ч./млн 7,54 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,36 (дд, $J=10,2, 2,0$ Гц, 1H), 7,28 (дд, $J=8,4, 1,9$ Гц, 1H), 5,37 (с, 1H), 4,07 (кд, $J=7,1, 0,9$ Гц, 2H), 1,12 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 0,85 (с, 9H), 0,07 (с, 3H), -0,00 (с, 3H); МС (ИЭС⁺) m/z 256 ($\text{M}-\text{OTBS}+\text{H}$)⁺.

Пример 17В. 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(4-хлор-3-фторфенил)ацетальдегид

К охлажденной (-78 °С) в суспензию толуола (6,4 мл) и гидрида диизобутилалюминия (1,5 мл, 1,5 ммоль, 1 М в толуоле) по каплям добавляли раствор продукта Примера 17а (0,40 г, 1,2 ммоль) в толуоле (1,3 мл). Эту реакционную смесь оставляли перемешиваться при -78 °С в течение 2 часов, и хотя оставшееся исходное вещество присутствовало, реакционную смесь гасили CH_3OH (3 мл) и насыщенным раствором соли Рошелля (3 мл), в то время как смеси давали нагреться до температуры окружающей среды. Затем его экстрагировали диэтиловым эфиром (3 × 25 мл) и органическую фазу промывали насыщенным водным NaHCO_3 (3 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (0,024 г, 0,080 ммоль, выход 6%). МС (ИЭР⁺) m/z 173 ($\text{M}-\text{OTBS}+\text{H}$)⁺.

*Пример 17С. *N*-(3-((2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(4-хлор-3-фторфенил)этил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид*

К смеси продукта Примера 9В (0,022 г, 0,076 ммоль) и продукта Примера 17В (0,024 г, 0,080 ммоль) в растворе 2,4 мас.% тригидрата ацетата натрия и 3,6 мас.% $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ в CH_3OH (0,76 мл) при 0 °С добавляли цианоборогидрид натрия (0,011 г, 0,17 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды в течение

16 часов, концентрировали под вакуумом, разбавляли *N, N*-диметилформамидом/водой (2 мл), и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка Waters XBridge™ C18 5 мкм OBD, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/мин., 5-100% градиент ацетонитрила в буфере (0,025 М водного раствора бикарбоната аммония, доводят до pH 10 гидроксидом аммония)] с получением указанного в заголовке соединения (0,024 г, 0,043 ммоль, 57% выход). МС (ИЭР⁺) *m/z* 571 (M+H)⁺.

Пример 17D. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-(3-((2-(4-хлор-3-фторфенил)-2-гидроксиэтил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

К раствору продукта примера 17C (0,024 г, 0,043 ммоль) в тетрагидрофуране (0,43 мл) добавляли тетра-*N*-бутиламмонийфторид (0,05 мл, 0,05 ммоль, 1 М в тетрагидрофуране). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа, разбавляли H₂O (1 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали без дополнительной очистки (0,019 г, 0,041 ммоль, выход 95%). МС (ИЭР⁺) *m/z* 457 (M+H)⁺.

Пример 17E. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-{3-[5-(4-хлор-3-фторфенил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}ацетамид

К раствору продукта примера 17D (0,060 г, 0,13 ммоль) в CH₃CN (8,8 мл) добавляли 4-нитрофенилкарбонхлоридат (0,04 г, 0,2 ммоль), основание Хунига (*N, N*-диизопропилэтиламин) (0,05 мл, 0,3 ммоль) и пиридин (0,05 мл, 0,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 110 °С в микроволновом реакторе Biotage® Initiator+, концентрировали в вакууме, разбавляли *N, N*-диметилформамидом/водой (2 мл), и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка Waters XBridge™ C18 5 мкм OBD, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/мин., 5-100% градиент ацетонитрила в буфере (0,025 М водного раствора бикарбоната аммония, доводят до pH 10 гидроксидом аммония)] с получением указанного в заголовке соединения (0,023 г, 0,048 ммоль, 37% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,78 (с, 1H), 7,66 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,57-7,40 (м, 2H), 7,28 (дд, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,85 (ддд, J=9,0, 2,9, 1,2 Гц, 1H), 5,60 (т, J=8,0 Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 3,97 (т, J=8,8 Гц, 1H), 3,44 (дд, J=9,0, 7,3 Гц, 1H), 2,30 (с, 6H); МС (ИЭС⁺) *m/z* 483 (M+H)⁺.

Пример 18. 2-(3-хлор-4-фторфенокси)-N-[3-(1-оксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]ацетамид (Соединение 117)

Пример 18A. N-(3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-хлор-4-фторфенокси)ацетамид гидрохлорид

трет-бутил-(3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамата гидрохлорид (Pharmablock, 0,5 г, 2,5 ммоль) в смеси тетрагидрофурана/воды (1/1) (6 мл) обрабатывали карбонатом калия (0,871 г, 6,30 ммоль), охлаждали до 0 °С и обрабатывали 2-(3-хлор-4-фторфенокси)ацетилхлоридом (0,619 г, 2,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Осадок собирали фильтрацией, промывали

водой и гексаном и сушили на воздухе, чтобы получить 0,422 г (43%) *трет*-бутил(3-(2-(3-хлор-4-фторфенокси)ацетамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил) карбаминовой кислоты. Смесь этого соединения и 4 N HCl в диоксане (1,37 мл, 5,5 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивали в течение ночи. Твердые вещества собирали фильтрацией, промывали этилацетатом и сушили в вакууме, получая указанное в заголовке соединения (0,305 г, 86%). MS (ХИАД⁺) *m/z* 285 (M+H)⁺.

Пример 18B. 2-(3-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

Суспензию *N*-(3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-хлор-4-фторфенокси)ацетамида гидрохлорида (0,0513 г, 0,160 ммоль, пример 18А), трэтиламина (0,055 мл, 0,395 ммоль) и этил 1,3-диоксоизоиндолин-2-карбоксилата (0,0390 г, 0,178 ммоль) в тетрагидрофуране (0,60 мл) перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали 1 N NaOH и соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток хроматографировали на силикагеле (5% этилацетат/дихлорметан) с получением указанного в заголовке соединения (0,0572 г, 0,138 ммоль, 86% выход). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,84 (с, 1H), 7,83 (с, 4H), 7,36 (т, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,22 (дд, *J*=6,1, 3,1 Гц, 1H), 6,99 (ддд, *J*=9,1, 3,8, 3,1 Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 2,58 (с, 6H).

Пример 18C. 2-(3-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-(1-гидрокси-3-оксоизоиндолин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

Суспензию 2-(3-хлор-4-фторфенокси)-*N*-(3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамида (0,0507 г, 0,122 ммоль, Пример 18В) и цинк (0,0805 г, 1,231 ммоль) в уксусной кислоте (0,50 мл) перемешивали при 80°C в течение 8 часов и при температуре окружающей среды в течение 2 дней. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой, насыщенным NaHCO₃ и соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Смесь хроматографировали (5% CH₃OH/CH₂Cl₂) с получением указанного в заголовке соединения (0,0173 г, 0,042 ммоль, 34,0% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,76 (с, 1H), 7,66-7,58 (м, 2H), 7,58-7,48 (м, 2H), 7,36 (т, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,22 (дд, *J*=6,1, 3,1 Гц, 1H), 6,99 (ддд, *J*=9,2, 3,8, 3,0 Гц, 1H), 6,56 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 5,85 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 2,47 (м, 6H).

Пример 18D. 2-(3-хлор-4-фторфенокси)-N-[3-(1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]ацетамид

К раствору 2-(3-хлор-4-фторфенокси)-*N*-(3-(1-гидрокси-3-оксоизоиндолин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамида (0,0140 г, 0,034 ммоль, Пример 18С) и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (26 мкл, 0,340 ммоль) в CH₂Cl₂ (0,15 мл) добавляли триэтилсилан (16 мкл, 0,100 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Смесь затем разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным NaHCO₃ и соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Полученный материал растирали с *трет*-бутилметилэфиром с получением указанного в заголовке соединения (0,0106 г, 0,026 ммоль, 79% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,79 (с, 1H), 7,67-7,54 (м, 3H),

7,51-7,45 (м, 1H), 7,36 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,22 (дд, $J=6,1, 3,1$ Гц, 1H), 6,99 (ддд, $J=9,2, 3,8, 3,0$ Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,48 (с, 2H), 2,45 (с, 6H); МС (ИЭС⁺) m/z 401 (M+H)⁺.

Пример 19: 3-(4-хлорфенокси)-*N*-[(1*r*,4*r*)-4-{3-[5-(дифторметил)пиразин-2-ил]-2-оксоимидазолидин-1-ил}циклогексил]пропанамид (Соединение 118)

*Пример 19А. бензил ((1*r*,4*r*)-4-((2-аминоэтил)амино)циклогексил)карбамат*

Условия реакции и очистки, описанные в Примерах с 9С по 9Е, с использованием бензил (транс-4-аминоциклогексил)карбамата вместо продукта Примера 9В приводили к получению указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР⁺) m/z 318 (M+H)⁺.

*Пример 19В. бензил ((1*r*,4*r*)-4-(3-(5-(дифторметил)пиразин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)карбамат*

Условия реакции и очистки, описанные в Примере 9F, с использованием 2-бром-5-(дифторметил)пиразина (Matrix) вместо 4-хлор-3-фториодбензола и продукта Примера 19А вместо продукта Примера 9Е приводили к получению указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 9,52 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,62-8,59 (м, 1H), 7,40-7,28 (м, 5H), 7,22 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,03 (т, $J=54,6$ Гц, 1H), 5,01 (с, 2H), 3,93 (дд, $J=9,0, 6,9$ Гц, 2H), 3,64 (ддт, $J=11,8, 7,7, 4,0$ Гц, 1H), 3,52 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,33-3,24 (м, 1H), 1,95-1,85 (м, 2H), 1,74-1,52 (м, 4H), 1,31 (кд, $J=12,8, 3,8$ Гц, 2H); МС (ИЭС⁺) m/z 446 (M+H)⁺.

*Пример 19С. 1-((1*r*,4*r*)-4-аминоциклогексил)-3-(5-(дифторметил)пиразин-2-ил)имидазолидин-2-он*

Продукт Примера 19В (60 мг, 0,135 ммоль) объединяли с трифторуксусной кислотой (3 мл) в герметичной пробирке и смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при сниженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (4 мл), фильтровали через стеклянную микроволокнистую фритту, и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка УМС TriArt™ C18 Hybrid 5 мкм, 50 × 100 мм, скорость потока 140 мл/мин., 5-100% градиент ацетонитрила в буфере (0,025 М водного раствора бикарбоната аммония, доводят до рН 10 гидроксидом аммония)] с получением указанного в заголовке соединения (34 мг, 0.11 ммоль, 81% выход). МС (ХИАД⁺) m/z 312 [M+H]⁺.

*Пример 19D. 3-(4-хлорфенокси)-*N*-[(1*r*,4*r*)-4-{3-[5-(дифторметил)пиразин-2-ил]-2-оксоимидазолидин-1-ил}циклогексил]пропанамид*

Продукт Примера 19С (10 мг, 0,03 ммоль), триэтиламин (0,022 мл, 0,16 ммоль) и 3-(4-хлорфенокси)пропановую кислоту (7,7 мг, 0,04 ммоль, Aldrich) объединяли с *N, N*-диметилформамидом (1 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды. 2-(3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфат(V) (НАТУ, 18,3 мг, 0,048 ммоль) добавляли одной порцией. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа, фильтровали через микроволокнистую стеклянную фритту и непосредственно очищали препаративной ВЭЖХ [колонка УМС TriArt™ C18 Hybrid 5 мкм, 50 × 100 мм, скорость потока 140 мл/мин., 5-100% градиента ацетонитрила в буфере (0,025 М водного бикарбоната аммония, доводят до рН 10 гидроксидом аммония)] с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 0,02

ммошь, выход 63%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ ч./млн 9,53 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,65-8,56 (м, 1H), 7,91 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,34-7,29 (м, 2H), 7,03 (т, $J=54,6$ Гц, 1H), 6,97-6,92 (м, 2H), 4,16 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,94 (дд, $J=9,0$, 7,0 Гц, 2H), 3,68 (тт, $J=11,8$, 4,0 Гц, 1H), 3,61-3,49 (м, 3H), 2,53-2,50 (м, 2H), 1,95-1,82 (м, 2H), 1,75-1,67 (м, 2H), 1,61 (кд, $J=12,7$, 3,5 Гц, 2H), 1,31 (кд, $J=12,9$, 3,6 Гц, 2H); МС (большая часть ротамерной смеси⁺) m/z 494 (M+H)⁺.

Пример 20: 3-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[(1*r*,4*r*)-4-{3-[5-(дифторметил)пиазин-2-ил]-2-оксоимидазолидин-1-ил}циклогексил]пропанами́д (Соединение 119)

Указанное в названии соединение получали с использованием описанных выше методик. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ ч./млн 9,53 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,62-8,60 (м, 1H), 7,92 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J=11,5$, 2,9 Гц, 1H), 7,03 (т, $J=54,6$ Гц, 1H), 6,81 (ддд, $J=9,0$, 2,8, 1,2 Гц, 1H), 4,20 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,93 (дд, $J=9,0$, 7,0 Гц, 2H), 3,68 (тт, $J=11,8$, 4,0 Гц, 1H), 3,61-3,50 (м, 3H), 2,53-2,51 (м, 2H), 1,90-1,83 (м, 2H), 1,74-1,67 (м, 2H), 1,61 (кд, $J=12,7$, 3,5 Гц, 2H), 1,30 (кд, $J=12,8$, 3,6 Гц, 2H); МС (большая часть ротамерной смеси⁺) m/z 512 (M+H)⁺.

Пример 21: 2-(3,4-дихлорфенокси)-*N*-[(1*r*,4*r*)-4-{3-[5-(дифторметил)пиазин-2-ил]-2-оксоимидазолидин-1-ил}циклогексил]ацетами́д (Соединение 120)

Указанное в названии соединение получали с использованием описанных выше методик. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ ч./млн 9,53 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,63-8,59 (м, 1H), 8,01 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,03 (т, $J=54,6$ Гц, 1H), 6,99 (дд, $J=9,0$, 2,9 Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 3,94 (дд, $J=9,1$, 6,9 Гц, 2H), 3,74-3,60 (м, 2H), 3,59-3,49 (м, 2H), 1,90-1,80 (м, 2H), 1,76-1,68 (м, 2H), 1,68-1,57 (м, 2H), 1,49-1,32 (м, 2H); МС (большая часть ротамерной смеси⁺) m/z 514 (M+H)⁺.

Пример 22: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[(1*r*,4*r*)-4-{3-[5-(дифторметил)пиазин-2-ил]-2-оксоимидазолидин-1-ил}циклогексил]ацетами́д (Соединение 121)

Указанное в названии соединение получали с использованием описанных выше методик. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ ч./млн 9,53 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,64-8,59 (м, 1H), 8,00 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,50 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J=11,4$, 2,8 Гц, 1H), 7,03 (т, $J=54,6$ Гц, 1H), 6,86 (ддд, $J=9,0$, 2,9, 1,2 Гц, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,98-3,90 (м, 2H), 3,73-3,62 (м, 1H), 3,57-3,49 (м, 2H), 1,89-1,81 (м, 2H), 1,76-1,57 (м, 4H), 1,48-1,35 (м, 2H); МС (большая часть ротамерной смеси⁺) m/z 498 (M+H)⁺.

Пример 23: бензил [(1*r*,4*r*)-4-{3-[5-(дифторметил)пиазин-2-ил]-2-оксоимидазолидин-1-ил}циклогексил]карбама́т (Соединение 122)

Условия реакции и очистки, описанные в Примере 9F, с использованием 2-бром-5-(дифторметил)пиазина (Matrix) вместо 4-хлор-3-фториодбензола и продукта Примера 19А вместо продукта Примера 9Е приводили к получению указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ ч./млн 9,52 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,62-8,59 (м, 1H), 7,40-7,28 (м, 5H), 7,22 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,03 (т, $J=54,6$ Гц, 1H), 5,01 (с, 2H), 3,93 (дд, $J=9,0$, 6,9 Гц, 2H), 3,64 (ддт, $J=11,8$, 7,7, 4,0 Гц, 1H), 3,52 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,33-3,24 (м, 1H), 1,95-1,85 (м, 2H), 1,74-1,52 (м, 4H), 1,31 (кд, $J=12,8$, 3,8 Гц, 2H); МС (ИЭС⁺) m/z 446 (M+H)⁺.

Пример 24: 4-хлор-*N*-[(1*r*,4*r*)-4-{3-[5-(дифторметил)пиазин-2-ил]-2-

оксоимидазолидин-1-ил}циклогексил]-3-фторбензамид (Соединение 123)

Пример 24А. бензил ((1r,4r)-4-(3-(5-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)карбамат

Условия реакции и очистки, описанные в Примере 9F, с использованием 2-бром-5-(дифторметил)пиридина (Aldrich) вместо 4-хлор-3-фториодбензола и продукта Примера 19А вместо продукта Примера 9Е приводили к получению указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,49-8,45 (м, 1H), 8,31 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,93-7,87 (м, 1H), 7,41-7,28 (м, 5H), 7,22 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,04 (т, J=55,6 Гц, 1H), 5,01 (с, 2H), 3,95 (дд, J=9,0, 7,1 Гц, 2H), 3,67-3,57 (м, 1H), 3,45 (т, J=8,1 Гц, 2H), 3,31-3,24 (м, 1H), 1,94-1,82 (м, 2H), 1,74-1,50 (м, 4H), 1,31 (кд, J=12,7, 3,7 Гц, 2H); МС (ИЭС⁺) *m/z* 445 (M+H)⁺.

Пример 24В. 1-((1r,4r)-4-аминоциклогексил)-3-(5-(дифторметил)пиридин-2-ил)имидазолидин-2-он

Условия реакции и очистки, описанные в Примерах 19С с использованием продукта Примера 24А вместо продукта Примера 19В приводили к получению указанного в заголовке соединения. МС (ХИАД⁺) *m/z* 311 [M+H]⁺.

Пример 24С: 4-хлор-N-[(1r,4r)-4-{3-[5-(дифторметил)пиридин-2-ил]-2-оксоимидазолидин-1-ил}циклогексил]-3-фторбензамид (Соединение 123)

Условия реакции и очистки, описанные в Примерах 19D с использованием 4-хлор-3-фторбензойной кислоты (Combi-Blocks) вместо 3-(4-хлорфенокси)пропановой кислоты и продукта Примера 24В вместо продукта Примера 19С приводили к получению указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (501 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,50-8,47 (м, 1H), 8,42 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,32 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=8,9, 2,3 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=10,4, 1,8 Гц, 1H), 7,76-7,68 (м, 2H), 7,04 (т, J=55,7 Гц, 1H), 3,97 (дд, J=9,0, 7,1 Гц, 2H), 3,83-3,74 (м, 1H), 3,73-3,65 (м, 1H), 3,52-3,46 (м, 2H), 1,99-1,90 (м, 2H), 1,79-1,71 (м, 2H), 1,66 (кд, J=12,7, 3,4 Гц, 2H), 1,48 (кд, J=12,7, 3,7 Гц, 2H); МС (ИЭС⁺) *m/z* 467 (M+H)⁺.

Пример 25: N-[(1r,4r)-4-{3-[5-(дифторметил)пиридин-2-ил]-2-оксоимидазолидин-1-ил}циклогексил]-5-(трифторметокси)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 124)

Указанное в названии соединение получали с использованием описанных выше методик. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,74-8,71 (м, 1H), 8,63 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,50-8,47 (м, 1H), 8,32 (дд, J=8,8, 0,9 Гц, 1H), 8,18 (дд, J=8,7, 0,7 Гц, 1H), 8,10-8,06 (м, 1H), 7,93-7,90 (м, 1H), 7,05 (т, J=55,7 Гц, 1H), 3,97 (дд, J=9,1, 7,1 Гц, 2H), 3,88-3,77 (м, 1H), 3,74-3,66 (м, 1H), 3,53-3,46 (м, 2H), 1,94-1,84 (м, 2H), 1,77-1,57 (м, 6H); МС (большая часть ротамерной смеси⁺) *m/z* 500 (M+H)⁺.

Пример 26: N-[(1r,4r)-4-{3-[5-(дифторметил)пиридин-2-ил]-2-оксоимидазолидин-1-ил}циклогексил]-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}ацетамид (Соединение 125)

Пример 26А. трет-бутил 2-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)ацетат

Смесь 6-(трифторметил)пиридин-3-ола (Combi-Blocks, 10 г, 60,1 ммоль), карбоната калия (16,61 г, 120 ммоль) и трет-бутилбромацетата (9,25 мл, 63,1 ммоль) в *N, N*-

диметилформамиде (100 мл) нагревали до 65°C и оставляли перемешиваться в течение 16 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ (40 мл) и разбавляли этилацетатом (40 мл) и водой (20 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (3 × 15 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, 15-25% этилацетат/гептан) с получением указанного в заголовке соединения (16,2 г, 58,4 ммоль, выход 97%). МС (ИЭР⁺) *m/z* 278 (M+H)⁺.

Пример 26В. 2-((6-(трифторметил)тиридин-3-ил)окси)уксусная кислота

К раствору продукта примера 26А (16,2 г, 58,4 ммоль) в дихлорметане (100 мл) при комнатной температуре добавляли трифторуксусную кислоту (45,0 мл, 584 ммоль). Эту смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 4 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении и подвергали азеотропной перегонке с толуолом с получением твердых веществ, которые осаждали из этилацетата/гептана с получением указанного в заголовке соединения (12,3 г, 55,4 ммоль, 95% выход). МС (ДХИ) *m/z* 239 (M+NH₄)⁺.

*Пример 26С. N-[(1*r*,4*r*)-4-{3-[5-(дифторметил)тиридин-2-ил]-2-оксоимидазолидин-1-ил}циклогексил]-2-[[6-(трифторметил)тиридин-3-ил]окси]ацетамид (Соединение 125)*

Условия реакции и очистки, описанные в Примерах 19D с использованием продукта Примера 26В вместо 3-(4-хлорфенокси)пропановой кислоты и продукта Примера 24В вместо продукта Примера 19С приводили к получению указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,48-8,46 (м, 2H), 8,31 (дд, J=8,8, 0,8 Гц, 1H), 8,11 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,93-7,89 (м, 1H), 7,87 (дд, J=8,7, 0,6 Гц, 1H), 7,04 (т, J=55,6 Гц, 1H), 4,69 (с, 2H), 3,95 (дд, J=9,0, 7,1 Гц, 2H), 3,72-3,60 (м, 2H), 3,46 (дд, J=8,8, 7,3 Гц, 2H), 1,91-1,82 (м, 2H), 1,75-1,66 (м, 2H), 1,61 (кд, J=12,8, 3,5 Гц, 3H), 1,41 (кд, J=12,7, 3,6 Гц, 2H); МС (большая часть ротамерной смеси⁺) *m/z* 514 (M+H)⁺.

Пример 27: N-[(1*r*,4*r*)-4-{3-[5-(дифторметил)пиридин-2-ил]-2-оксоимидазолидин-1-ил}циклогексил]-2-(3,4-дифторфенокси)ацетамид (Соединение 126)

Указанное в названии соединение получали с использованием описанных выше методик. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,50-8,44 (м, 1H), 8,34-8,28 (м, 1H), 7,98 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,93-7,87 (м, 1H), 7,37 (дт, J=10,6, 9,3 Гц, 1H), 7,09 (ддд, J=12,6, 6,7, 3,0 Гц, 1H), 7,04 (т, J=55,6 Гц, 1H), 6,80 (дтд, J=9,1, 3,3, 1,7 Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 3,95 (дд, J=9,0, 7,1 Гц, 2H), 3,72-3,59 (м, 2H), 3,52-3,43 (м, 2H), 1,89-1,80 (м, 2H), 1,73-1,66 (м, 2H), 1,66-1,55 (м, 2H), 1,42 (кд, J=12,7, 3,7 Гц, 2H); МС (большая часть ротамерной смеси⁺) *m/z* 481 (M+H)⁺.

Пример 28: N-[(1*r*,4*r*)-4-{3-[5-(дифторметил)пиридин-2-ил]-2-оксоимидазолидин-1-ил}циклогексил]-2-[4-(трифторметокси)фенокси]ацетамид (Соединение 127)

Условия реакции и очистки, описанные в Примерах 19D с использованием 2-(4-(трифторметокси)фенокси)уксусной кислоты (Combi-Blocks) вместо 3-(4-

хлорфенокси)пропановой кислоты и продукта Примера 24В вместо продукта Примера 19С приводили к получению указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ ч./млн 8,47 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,31 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,93-7,88 (м, 1H), 7,34-7,28 (м, 2H), 7,18-6,89 (м, 3H), 4,49 (с, 2H), 3,95 (дд, $J=9,0$, 7,0 Гц, 2H), 3,71-3,58 (м, 2H), 3,50-3,42 (м, 2H), 1,90-1,80 (м, 2H), 1,76-1,67 (м, 2H), 1,61 (кд, $J=12,7$, 3,4 Гц, 2H), 1,42 (кд, $J=12,6$, 3,7 Гц, 2H); МС (большая часть ротамерной смеси⁺) m/z 529 (M+H)⁺.

Пример 29: 2-[(2,2-дифтор-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)окси]-N-[(1r,4r)-4-{3-[5-(дифторметил)пиридин-2-ил]-2-оксоимидазолидин-1-ил}циклогексил]ацетамид (Соединение 128)

Пример 29А

2-((2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)окси)уксусная кислота

Условия реакции и очистки, описанные в Примерах 26А и 26В, с использованием 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ола (AstaTech) вместо 6-(трифторметил)пиридин-3-ола приводили к получению указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ ч./млн 13,05 (с, 1H), 7,30 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,73 (дд, $J=8,8$, 2,6 Гц, 1H), 4,70 (с, 2H).

Пример 29В

2-[(2,2-дифтор-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)окси]-N-[(1r,4r)-4-{3-[5-(дифторметил)пиридин-2-ил]-2-оксоимидазолидин-1-ил}циклогексил]ацетамид (Соединение 128)

Условия реакции и очистки, описанные в Примерах 19D с использованием продукта Примера 29А вместо 3-(4-хлорфенокси)пропановой кислоты и продукта Примера 24В вместо продукта Примера 19С приводили к получению указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ ч./млн 8,49-8,45 (м, 1H), 8,31 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,93-7,88 (м, 1H), 7,33 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,04 (т, $J=55,6$ Гц, 1H), 6,77 (дд, $J=8,9$, 2,6 Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 3,95 (дд, $J=9,0$, 7,0 Гц, 2H), 3,72-3,59 (м, 2H), 3,51-3,42 (м, 2H), 1,89-1,80 (м, 2H), 1,74-1,67 (м, 2H), 1,61 (кд, $J=12,6$, 3,3 Гц, 2H), 1,42 (кд, $J=12,6$, 3,7 Гц, 2H); МС (большая часть ротамерной смеси⁺) m/z 525 (M+H)⁺.

Пример 30: бензил [(1r,4r)-4-{3-[5-(дифторметил)пиридин-2-ил]-2-оксоимидазолидин-1-ил}циклогексил]карбамат (Соединение 129)

Условия реакции и очистки, описанные в Примере 9F, с использованием 2-бром-5-(дифторметил)пиридина (Aldrich) вместо 4-хлор-3-фторидбензола и продукта Примера 19А вместо продукта Примера 9Е приводили к получению указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ ч./млн 8,49-8,45 (м, 1H), 8,31 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,93-7,87 (м, 1H), 7,41-7,28 (м, 5H), 7,22 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,04 (т, $J=55,6$ Гц, 1H), 5,01 (с, 2H), 3,95 (дд, $J=9,0$, 7,1 Гц, 2H), 3,67-3,57 (м, 1H), 3,45 (т, $J=8,1$ Гц, 2H), 3,31-3,24 (м, 1H), 1,94-1,82 (м, 2H), 1,74-1,50 (м, 4H), 1,31 (кд, $J=12,7$, 3,7 Гц, 2H); МС (ИЭС⁺) m/z 445 (M+H)⁺.

Пример 31: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(1r,4r)-4-[2-оксо-3-(пиридин-2-ил)имидазолидин-1-ил]циклогексил]ацетамид (Соединение 130)

Указанное в названии соединение получали с использованием описанных выше

методик. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ ч./млн 8,30-8,25 (м, 1H), 8,18-8,13 (м, 1H), 7,99 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,70 (ддд, $J=8,8, 7,1, 2,0$ Гц, 1H), 7,50 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J=11,4, 2,9$ Гц, 1H), 6,97 (ддд, $J=7,2, 4,9, 1,0$ Гц, 1H), 6,86 (ддд, $J=8,9, 2,9, 1,2$ Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,96-3,85 (м, 2H), 3,70-3,59 (м, 2H), 3,46-3,39 (м, 2H), 1,89-1,81 (м, 2H), 1,73-1,65 (м, 2H), 1,60 (кд, $J=12,7, 3,4$ Гц, 2H), 1,41 (кд, $J=12,7, 3,7$ Гц, 2H); МС (большая часть ротамерной смеси⁺) m/z 447 (M+H)⁺.

Пример 32: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-{(1*r*,4*r*)-4-[3-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]циклогексил}ацетамид (Соединение 131)

Указанное в названии соединение получали с использованием описанных выше методик. ^1H ЯМР (501 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ ч./млн 7,99 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,50 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J=11,4, 2,8$ Гц, 1H), 6,85 (ддд, $J=9,0, 2,9, 1,1$ Гц, 1H), 6,65 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 4,50 (с, 2H), 3,95 (дд, $J=9,2, 6,9$ Гц, 2H), 3,68-3,57 (м, 2H), 3,55-3,48 (м, 2H), 2,22 (д, $J=1,1$ Гц, 3H), 1,86-1,79 (м, 2H), 1,73-1,65 (м, 2H), 1,61 (кд, $J=12,8, 3,4$ Гц, 2H), 1,40 (кд, $J=12,8, 3,7$ Гц, 2H); МС (ИЭС⁺) m/z 467 (M+H)⁺.

Пример 33: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[(1*r*,4*r*)-4-{2-оксо-3-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]имидазолидин-1-ил}циклогексил]ацетамид (Соединение 132)

Указанное в названии соединение получали с использованием описанных выше методик. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ ч./млн 8,68-8,63 (м, 1H), 8,38 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,07 (дд, $J=9,2, 2,6$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,50 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J=11,4, 2,8$ Гц, 1H), 6,86 (ддд, $J=8,9, 2,8, 1,2$ Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,97 (дд, $J=9,1, 7,0$ Гц, 2H), 3,73-3,60 (м, 2H), 3,48 (дд, $J=8,7, 7,3$ Гц, 2H), 1,88-1,81 (м, 2H), 1,74-1,67 (м, 2H), 1,62 (кд, $J=12,7, 3,4$ Гц, 2H), 1,42 (кд, $J=12,7, 3,6$ Гц, 2H); МС (большая часть ротамерной смеси⁺) m/z 515 (M+H)⁺; МР: 232 °С.

Пример 34: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[(1*r*,4*r*)-4-{3-[5-(дифторметил)пиридин-2-ил]-2-оксоимидазолидин-1-ил}циклогексил]ацетамид (Соединение 133)

Указанное в названии соединение получали с использованием описанных выше методик. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ ч./млн 8,48-8,47 (м, 1H), 8,31 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,93-7,89 (м, 1H), 7,50 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J=11,4, 2,9$ Гц, 1H), 7,04 (т, $J=55,6$ Гц, 1H), 6,86 (ддд, $J=9,0, 2,9, 1,2$ Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,95 (дд, $J=9,1, 7,1$ Гц, 2H), 3,70-3,60 (м, 2H), 3,46 (дд, $J=8,7, 7,4$ Гц, 2H), 1,88-1,80 (м, 2H), 1,74-1,66 (м, 2H), 1,61 (кд, $J=12,7, 3,5$ Гц, 2H), 1,41 (кд, $J=12,8, 3,6$ Гц, 2H); МС (большая часть ротамерной смеси⁺) m/z 497 (M+H)⁺.

Пример 35: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-{(1*r*,4*r*)-4-[3-(2,2-дифтор-2*H*-1,3-бензодиоксол-5-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]циклогексил}ацетамид (Соединение 134)

Условия реакции и очистки, описанные в Примере 9F, с использованием 5-бром-2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксила (Enamine) вместо 4-хлор-3-фториодбензола приводили к получению указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ ч./млн 7,99 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,50 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,19 (дд,

$J=9,0, 2,3$ Гц, 1Н), 7,07 (дд, $J=11,4, 2,9$ Гц, 1Н), 6,85 (ддд, $J=9,0, 2,9, 1,1$ Гц, 1Н), 4,50 (с, 2Н), 3,77 (дд, $J=9,3, 6,7$ Гц, 2Н), 3,69-3,57 (м, 2Н), 3,47-3,40 (м, 2Н), 1,88-1,79 (м, 2Н), 1,72-1,53 (м, 4Н), 1,40 (кд, $J=12,2, 3,5$ Гц, 2Н); МС (большая часть ротамерной смеси⁺) m/z 526 (M+H)⁺.

Пример 36: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-{(1*r*,4*r*)-4-[3-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]циклогексил}ацетамид (Соединение 135)

Условия реакции и очистки, описанные в Примере 9F, с использованием 2-бром-5-хлорпиридина (Matrix) вместо 4-хлор-3-фториодбензола приводили к получению указанного в заголовке соединения. ¹Н ЯМР (501 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,31 (дд, $J=2,7, 0,6$ Гц, 1Н), 8,21 (дд, $J=9,1, 0,7$ Гц, 1Н), 7,98 (д, $J=8,1$ Гц, 1Н), 7,82 (дд, $J=9,1, 2,7$ Гц, 1Н), 7,50 (т, $J=8,9$ Гц, 1Н), 7,07 (дд, $J=11,4, 2,9$ Гц, 1Н), 6,85 (ддд, $J=8,9, 2,8, 1,1$ Гц, 1Н), 4,51 (с, 2Н), 3,90 (дд, $J=9,0, 7,1$ Гц, 2Н), 3,68-3,58 (м, 2Н), 3,47-3,41 (м, 2Н), 1,88-1,81 (м, 2Н), 1,72-1,65 (м, 2Н), 1,60 (кд, $J=12,7, 3,4$ Гц, 2Н), 1,40 (кд, $J=12,7, 3,7$ Гц, 2Н); МС (большая часть ротамерной смеси⁺) m/z 483 (M+H)⁺.

Пример 37: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[(1*r*,4*r*)-4-{2-оксо-3-[6-(трифторметокси)пиридин-3-ил]имидазолидин-1-ил}циклогексил]ацетамид (Соединение 136)

Условия реакции и очистки, описанные в Примере 9F, с использованием 5-бром-2-(трифторметокси)пиридина (AstaTech) вместо 4-хлор-3-фториодбензола приводили к получению указанного в заголовке соединения. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,45 (д, $J=2,9$ Гц, 1Н), 8,27 (дд, $J=9,0, 2,9$ Гц, 1Н), 7,99 (д, $J=8,1$ Гц, 1Н), 7,50 (т, $J=8,9$ Гц, 1Н), 7,29 (д, $J=8,9$ Гц, 1Н), 7,07 (дд, $J=11,4, 2,8$ Гц, 1Н), 6,85 (ддд, $J=8,9, 2,8, 1,2$ Гц, 1Н), 4,51 (с, 2Н), 3,83 (дд, $J=9,3, 6,7$ Гц, 2Н), 3,68-3,57 (м, 2Н), 3,54-3,45 (м, 2Н), 1,89-1,79 (м, 2Н), 1,73-1,53 (м, 4Н), 1,47-1,34 (м, 2Н); МС (большая часть ротамерной смеси⁺) m/z 531 (M+H)⁺.

Пример 38: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[3-(6,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохиназолин-3(2*H*)-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]ацетамид (Соединение 137)

*Пример 38A. 2-амино-*N*-(3-(2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4,5-дифторбензамид*

К раствору Примера 9B (0,10 г, 0,35 ммоль) и 2-амино-4,5-дифторбензойной кислоты (0,064 г, 0,37 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (2 мл) добавляли триметиламин (0,2 мл, 1 ммоль), а затем 1-[бис(диметиламино)метил]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат (НАТУ, 0,15 г, 0,39 ммоль). Данную реакционную смесь оставляли при перемешивании при температуре окружающей среды в течение ночи, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка Waters XBridge™ C18 5 мкм OBD, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/мин., 5-100% градиент ацетонитрила в буфере (0,025 М водного раствора бикарбоната аммония, доводят до pH 10 гидроксидом аммония)] приводили к получению указанного в заголовке соединения (0,093 г, 0,21 ммоль, 59% выход). ¹Н ЯМР (501 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,74 (д, $J=9,0$ Гц, 2Н), 7,60 (дд, $J=12,4, 9,1$ Гц, 1Н), 7,50 (т, $J=8,8$ Гц, 1Н), 7,08 (дд, $J=11,4, 2,9$ Гц, 1Н), 6,86 (ддд, $J=9,0, 2,9, 1,2$ Гц, 1Н), 6,69-6,60 (м, 3Н), 4,49 (с, 2Н), 2,31 (с, 6Н); МС (ИЭС⁺) m/z 440 (M+H)⁺.

*Пример 38B. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[3-(6,7-дифтор-4-оксо-1,4-*

*дигидрохиназолин-3(2H)-ил*бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]ацетамид

К раствору Примера 38А (0,04 г, 0,09 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (3 мл) добавляли формальдегид (0,89 мл, 12 ммоль, 37 мас.% В воде) и HCl (0,14 мл, 0,14 ммоль, 1 М в диэтиловом эфире). Реакционную смесь затем нагревали до 75 °С в течение 3 часов, охлаждают до температуры окружающей среды и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [колонка Waters XBridge™ C18 5 мкм OBD, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/минуту, 5-100% градиент ацетонитрила в буфере (0,025 М водного раствора бикарбоната аммония, доводят до pH 10 гидроксидом аммония)] с получением указанного в заголовке соединения (0,002 г, 0,004 ммоль, 4% выход). ¹H ЯМР (501 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,78 (с, 1H), 7,57-7,46 (м, 2H), 7,11-7,06 (м, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,86 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,75 (дд, J=12,0, 6,7 Гц, 1H), 4,53 (д, J=2,0 Гц, 2H), 4,49 (с, 2H), 2,39 (с, 6H); MS (ИЭС⁺) *m/z* 452 (M+H)⁺.

Пример 39: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-{3-[7-хлор-1-(2-гидроксиэтил)-2,4-диоксо-1,4-дигидрохиназолин-3(2H)-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}ацетамид (Соединение 138)

К смеси Примера 41 (0,08 г, 0,2 ммоль) и карбоната калия (0,060 г, 0,43 ммоль) в ацетоне (0,7 мл) добавляли 2-бромэтанол (0,03 мл, 0,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 75 °С в течение 40 часов, охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали. Остаток разбавляли *N, N*-диметилформамидом/водой (3 мл, 3:1), фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка Waters XBridge™ C18 5 мкм OBD, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/минуту, 5-100% градиент ацетонитрила в буфере (0,025 М водного раствора бикарбоната аммония, доводят до pH 10 гидроксидом аммония)] с получением указанного в заголовке соединения (0,003 г, 0,006 ммоль, 3% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,80 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,76 (д, J=11,3 Гц, 1H), 7,57 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,51 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,09 (д, J=11,3 Гц, 1H), 6,87 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,86-4,83 (м, 1H), 4,51 (с, 2H), 4,14-4,10 (м, 2H), 3,67-3,62 (м, 2H), 2,66 (с, 6H); MS (ИЭС⁺) *m/z* 508 (M+H)⁺.

Пример 40: 7-хлор-3-(3-{[2-(4-хлор-3-фторфенокси)этил]амино}бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)хиназолине-2,4(1H,3H)-дион (Соединение 139)

К смеси из примера 41 (0,013 г, 0,028 ммоль) в тетрагидрофуране (1,4 мл) добавляли DIBAL-H (диизобутилалюминийгидрид) (0,03 мл, 0,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов, гасили солью Рошеля (насыщен. водн., 1 мл) и экстрагировали дихлорметаном (5 мл × 3). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток разбавляли *N, N*-диметилформамидом/водой (2 мл, 3:1) и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка Waters XBridge™ C18 5 мкм OBD, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/минуту, 5-100% градиент ацетонитрила в буфере (0,025 М водного раствора бикарбоната аммония, доводят до pH 10 гидроксидом аммония)] с получением указанного в заголовке соединения (0,003 г, 0,007 ммоль, 25% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 7,75 (м, 1H), 7,56 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,46 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,11-7,03 (м, 2H), 6,88-6,81 (м, 1H), 4,02 (т, J=5,7 Гц,

2H), 2,87 (д, J=6,0 Гц, 2H), 2,67 (с, 1H), 2,34 (с, 6H); МС (ИЭС⁺) *m/z* 450 (M+H)⁺.

Пример 41: N-[3-(7-хлор-2,4-диоксо-1,4-дигидрохиназолин-3(2H)-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид (Соединение 140)

К смеси из Примера 9В (0,06 г, 0,2 ммоль) в тетрагидрофуране (11 мл) добавляли 7-хлор-1*H*-бензо[*d*][1,3]оксазин-2,4-дион (0,050 г, 0,25 ммоль). Эту реакционную смесь оставляли перемешиваться при 65 °С в течение 66 часов. Затем к реакционной смеси добавляли 4-нитробензоилхлорид (0,039 г, 0,21 ммоль) и перемешивание реакционной смеси продолжали при 80 °С в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали. Остаток разбавляли *N,N*-диметилформамидом/водой (2 мл, 3:1) и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка Waters XBridge™ С18 5 мкм OBD, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/минуту, 5-100% градиент ацетонитрила в буфере (0,025 М водного раствора бикарбоната аммония, доводят до рН 10 гидроксидом аммония)] с получением указанного в заголовке соединения (0,037 г, 0,079 ммоль, 38% выход). ¹H ЯМР (501 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,78 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,66 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,50 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=11,4, 2,9 Гц, 1H), 6,87 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 2,64 (с, 6H); МС (ИЭР⁺) *m/z* 464 (M+H)⁺.

Пример 42: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[(1*r*,4*r*)-4-{2-оксо-3-[5-(трифторметокси)пиридин-2-ил]имидазолидин-1-ил}циклогексил]ацетамид (Соединение 141)

Указанное в названии соединение получали с использованием описанных выше методик. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,37 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,29 (дд, J=9,3, 0,7 Гц, 1H), 7,99 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,86-7,79 (м, 1H), 7,50 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,86 (ддд, J=8,8, 2,8, 1,2 Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,93 (дд, J=9,1, 7,0 Гц, 2H), 3,70-3,57 (м, 2H), 3,49-3,41 (м, 2H), 1,90-1,80 (м, 2H), 1,74-1,54 (м, 4H), 1,47-1,35 (м, 2H); МС (большая часть ротамерной смеси⁺) *m/z* 531 (M+H)⁺.

Пример 43: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[(1*r*,4*r*)-4-{3-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-2-оксоимидазолидин-1-ил}циклогексил]ацетамид (Соединение 142)

Указанное в названии соединение получали с использованием описанных выше методик. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,88 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,12 (дд, J=8,7, 2,7 Гц, 1H), 8,00 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,50 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=11,4, 2,9 Гц, 1H), 6,88 (т, J=55,3 Гц, 1H), 6,86 (ддд, J=9,1, 2,9, 1,2 Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,87 (дд, J=9,3, 6,6 Гц, 2H), 3,70-3,58 (м, 2H), 3,54-3,46 (м, 2H), 1,91-1,80 (м, 2H), 1,74-1,54 (м, 4H), 1,41 (кд, J=12,6, 3,8 Гц, 2H); МС (большая часть ротамерной смеси⁺) *m/z* 497 (M+H)⁺.

Пример 44: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[(1*r*,4*r*)-4-{2-оксо-3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]имидазолидин-1-ил}циклогексил]ацетамид (Соединение 143)

Указанное в названии соединение получали с использованием описанных выше методик. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,95 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,18 (дд, J=8,9, 2,6 Гц, 1H), 8,00 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,50 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=11,4, 2,9 Гц, 1H), 6,86 (ддд, J=9,1, 2,9, 1,2 Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,89 (дд, J=9,2, 6,7 Гц, 2H), 3,71-

3,59 (м, 2H), 3,52 (дд, J=9,1, 6,8 Гц, 2H), 1,90-1,80 (м, 2H), 1,75-1,54 (м, 4H), 1,47-1,33 (м, 2H); МС (большая часть ротамерной смеси⁺) m/z 515 (M+H)⁺.

Пример 45: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-*{(1*r*,4*r*)-4-[3-(4-хлорфенил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]циклогексил}ацетамид (Соединение 144)*

Указанное в названии соединение получали с использованием описанных выше методик. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 7,99 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,61-7,55 (м, 2H), 7,50 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,37-7,32 (м, 2H), 7,07 (дд, J=11,4, 2,9 Гц, 1H), 6,85 (ддд, J=9,0, 2,9, 1,2 Гц, 1H), 4,50 (с, 2H), 3,76 (дд, J=9,3, 6,7 Гц, 2H), 3,69-3,56 (м, 2H), 3,46-3,40 (м, 2H), 1,88-1,79 (м, 2H), 1,72-1,53 (м, 4H), 1,40 (кд, J=12,6, 3,8 Гц, 2H); МС (ИЭС⁺) m/z 480 (M+H)⁺.

Пример 46: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-*{3-[3-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}ацетамид (Соединение 145)*

Указанное в названии соединение получали с использованием описанных выше методик. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,78 (с, 1H), 8,32 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,18 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=9,1, 2,7 Гц, 1H), 7,50 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,89-6,82 (м, 1H), 4,50 (с, 2H), 3,93-3,87 (м, 2H), 3,60-3,46 (м, 2H), 2,33 (с, 6H); МС (ИЭС⁺) m/z 465 (M+H)⁺.

Пример 47: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-*{4-[3-(4-хлор-3-фторфенил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил}ацетамид (Соединение 146)*

Пример 47А. N-(4-амино-2-оксобиицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид, хлороводородная кислота

Пример 10G (1,07 г, 2,483 ммоль), тетрагидрофуран (ТГФ) (36,0 мл) и 4 М HCl в диоксане (0,81 мл, 3,23 ммоль) добавляли к 20%влажному Pd(OH)₂/C (0,89 г, 3,23 ммоль) под давлением в сосуде из нержавеющей стали объемом 250 мл. Смесь встряхивали в течение 2,5 часов в атмосфере водорода (50 фунт./кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (1,11 г, количественный выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Пример 47В. N-(4-((2-аминоэтил)амино)-2-оксобиицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид, трифторуксусная соль

К смеси Примера 47А (0,55 г, 1,458 ммоль), *трет*-бутил (2-оксоэтил) карбамата (0,464 г, 2,92 ммоль) в 10 мл буфера (приготовленного с уксусной кислотой (48 г) и гидратом ацетата натрия (36 г) в метаноле (1 л)) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и добавляли цианотригидроборат натрия (0,183 г, 2,92 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и распределяли между водой и дихлорметаном. Органический слой сушили над MgSO₄ и концентрировали. Остаток очищали на колонке с 40 г силикагеля, используя флеш-систему Biotage® Isolera™ One с элюированием 0~75% этилацетата в гептане с получением *трет*-бутил (2-((4-(2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо)-3-оксобиицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)этил)карбамата (0,21 г, 28%). Карбамат растворяли в дихлорметане и обрабатывали трифторуксусной кислотой в

течение ночи, а затем концентрировали, получая указанное в заголовке соединение. МС (ИЭР⁺) m/z 384,3 (M+H)⁺.

Пример 47С. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-(2-оксо-4-(2-оксоимидазолидин-1-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)ацетамид

К смеси Примера 47В (0,2 г, 0,301 ммоль) и 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-а]азепина (0,090 мл, 0,603 ммоль) в тетрагидрофуране (10,0 мл) добавляли ди-(1H-имидазол-1-ил)метанон (0,056 г, 0,346 ммоль). Смесь перемешивают в течение 2 часов и концентрируют. Остаток очищали ВЭЖХ (20~100% ацетонитрила в 0,1% трифторуксусной кислоте/воде на колонке Phenomenex® C18 10 мкм) с получением указанного в заголовке соединения (64 мг, 52%). МС (ИЭР⁺) m/z 410,3 (M+H)⁺.

Пример 47D. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-{4-[3-(4-хлор-3-фторфенил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил}ацетамид (Соединение 146)

Смесь Примера 47С (62 мг, 0,151 ммоль), 1-хлор-2-фтор-4-иодбензола (40,7 мг, 0,159 ммоль) и карбоната цезия (148 мг, 0,454 ммоль) в диоксане (2,0 мл) барботировали аргоном в течение 5 минут и обрабатывали дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфином (10,82 мг, 0,023 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (трис(дибензилиденацетон)дипалладием(0)) (11,08 мг, 0,012 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение дополнительных 5 минут и перемешивали при 95°C в течение 1 часа. После охлаждения реакцию смесь обрабатывали тетрагидроборатом натрия (11,45 мг, 0,303 ммоль) и перемешивали в течение 2 часов. Летучие вещества удаляли, и остаток дважды очищали ВЭЖХ (20~100% ацетонитрила в 0,1% трифторуксусной кислоте/воде на колонке Phenomenex® C18 10 мкм) с получением указанного в заголовке соединения (33 мг, 40%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 7,71 (дд, J=12,8, 2,5 Гц, 1H), 7,48 (тд, J=8,8, 4,8 Гц, 2H), 7,29 (с, 1H), 7,33-7,12 (м, 1H), 7,06 (дд, J=11,4, 2,9 Гц, 1H), 6,84 (ддд, J=9,0, 2,9, 1,2 Гц, 1H), 5,13 (с, 1H), 4,48 (с, 2H), 4,13-4,05 (м, 1H), 3,67 (дд, J=9,2, 6,5 Гц, 2H), 3,45 (дд, J=9,1, 6,6 Гц, 2H), 2,39 (ддд, J=12,5, 9,4, 2,5 Гц, 1H), 2,16-2,00 (м, 2H), 2,03-1,73 (м, 7H); МС (ИЭС⁺) m/z 540,2 (M+H)⁺.

Пример 48: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-(3-{3-[5-(диформетил)пиридин-2-ил]-2-оксоимидазолидин-1-ил}бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид (Соединение 147)

Указанное в названии соединение получали с использованием описанных выше методик. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,79 (с, 1H), 8,50-8,46 (м, 1H), 8,28 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,94-7,88 (м, 1H), 7,50 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 7,05 (т, J=55,6 Гц, 1H), 6,86 (ддд, J=9,0, 2,8, 1,2 Гц, 1H), 4,50 (с, 2H), 3,98-3,92 (м, 2H), 3,52-3,44 (м, 2H), 2,34 (с, 6H); МС (ИЭС⁺) m/z 481 (M+H)⁺.

Пример 49: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-{3-[(1S)-5-хлор-1-гидрокси-3-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}ацетамид (Соединение 148)

Пример 54 очищали хиральной SFC (сверхкритическая жидкостная хроматография) на колонке Chiralpak® ICTM с элюированием 30% CH₃OH в CO₂ с CH₃OH при скорости потока 18 мл/мин., скорости потока CO₂ 42 мл/мин., и обратным давлением 100 бар с получением указанного в заголовке соединения (четвертый элюированный из колонки энантиомер,

0,015 г, 0,033 ммоль, 38% выход). Абсолютная стереохимия названных соединений была назначена произвольно. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,80 (с, 1H), 7,68 (дд, J=8,0, 2,1 Гц, 1H), 7,65-7,54 (м, 2H), 7,51 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,85 (дд, J=15,4, 8,6 Гц, 1H), 5,87 (с, 1H), 4,51 (с, 2H), 2,47 (с, 6H); МС (ИЭС⁺) *m/z* 451 (M+H)⁺.

Пример 50: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-{3-[(3*R*)-5-хлор-3-гидрокси-1-оксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}ацетамид (Соединение 149)

Пример 54 очищали хиральной SFC (сверхкритичная жидкостная хроматография) на колонке Chiralpak® IC™ с элюированием 30% CH₃OH в CO₂ с CH₃OH при скорости потока 18 мл/мин., скорости потока CO₂ 42 мл/мин., и обратным давлением 100 бар с получением указанного в заголовке соединения (третий элюированный из колонки энантиомер, 0,016 г, 0,035 ммоль, 40% выход). Абсолютная стереохимия названных соединений была назначена произвольно. ¹H ЯМР (501 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,79 (с, 1H), 7,68-7,56 (м, 3H), 7,51 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=11,4, 3,0 Гц, 1H), 6,91-6,84 (м, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,51 (с, 2H), 2,46 (д, J=2,3 Гц, 6H); МС (ИЭС⁺) *m/z* 451 (M+H)⁺.

Пример 51: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-{3-[(3*S*)-5-хлор-3-гидрокси-1-оксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}ацетамид (Соединение 150)

Пример 54 очищали хиральной SFC (сверхкритичная жидкостная хроматография) на колонке Chiralpak® IC™ с элюированием 30% CH₃OH в CO₂ с CH₃OH при скорости потока 18 мл/мин., скорости потока CO₂ 42 мл/мин., и обратным давлением 100 бар с получением указанного в заголовке соединения (второй элюированный из колонки энантиомер, 0,008 г, 0,018 ммоль, 20% выход). Абсолютная стереохимия названных соединений была назначена произвольно. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн d 8,79 (с, 1H), 7,67-7,55 (м, 3H), 7,50 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=11,4, 2,9 Гц, 1H), 6,87 (ддд, J=9,0, 2,9, 1,2 Гц, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,51 (с, 2H), 2,47 (д, J=1,3 Гц, 6H); МС (ИЭС⁺) *m/z* 451 (M+H)⁺.

Пример 52: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-{3-[(1*R*)-5-хлор-1-гидрокси-3-оксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}ацетамид (Соединение 151)

Пример 54 очищали хиральной SFC (сверхкритичная жидкостная хроматография) на колонке Chiralpak® IC™ с элюированием 30% CH₃OH в CO₂ с CH₃OH при скорости потока 18 мл/мин., скорости потока CO₂ 42 мл/мин., и обратным давлением 100 бар с получением указанного в заголовке соединения (первый элюированный из колонки энантиомер, 0,009 г, 0,020 ммоль, 22% выход). Абсолютная стереохимия названных соединений была назначена произвольно. ¹H ЯМР (501 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,79 (с, 1H), 7,68 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,63-7,56 (м, 2H), 7,51 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=11,4, 2,9 Гц, 1H), 6,93-6,79 (м, 1H), 5,87 (с, 1H), 4,51 (с, 2H), 2,47 (д, J=2,1 Гц, 6H); МС (ИЭС⁺) *m/z* 451 (M+H)⁺.

Пример 53: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-{(2*S*)-4-[3-(4-хлорфенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-1-ил]-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил}ацетамид (Соединение 152)

Пример 53А. (S)-трет-бутил (4-(бензиламино)-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат, соляная кислота

Сульфат магния (0,196 г) и никотинамид аденин динуклеотид фосфат (NADPH, 0,200

г) перемешивали в 360 мл калийфосфатного буфера (125 мМ, рН=7,0) и 0,04 л изопропанола. 60 мл этого раствора зарезервировали и использовали для растворения фермента Codexis KRED P02C2 (400 мг). Пример 10F (20,0 г) добавляли к 340 мл оставшегося буферного раствора и доводили рН до 7,5 добавлением 50% (мас./мас.) NaOH. Реакцию инициировали добавлением фермента в 60 мл забуференного раствора. Реакцию перемешивали в течение ночи при 40 °С. Мутный водный раствор доводили до рН > 11 с помощью 50% мас./мас. гидроксида натрия. К реакционной смеси добавляли диатомовую землю (20 г) и затем полученную смесь перемешивали в течение 10 минут. Реакционную смесь фильтровали для удаления всего нерастворимого материала. Водный слой загружали обратно в реакционный сосуд и в тот же сосуд загружали ди-*трет*-бутилдикарбонат (16 г, 1,2 экв) в 400 мл этилацетата. Двухфазный раствор перемешивали в течение двух часов. Водный слой регулярно проверяли на поддержание рН > 10. Через 2 часа два слоя разделяли и водный слой снова загружали в реакционный сосуд. Количество промежуточного аминспирта, остающегося в водном слое, определяли высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ), и в реакционный сосуд добавляли 1,2 эквивалента ди-*трет*-бутилдикарбоната, растворенного в 200 мл этилацетата. Поддерживали рН > 10. Эта реакция протекала в течение 2 часов, и два слоя разделяли. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, содержащим 2,5% гидроксида натрия (60 мл), фильтровали через сульфат магния и концентрировали в вакууме. Остаточный материал растворяли в 200 мл метил-*трет*-бутилового эфира, охлаждали до 5 °С и к раствору медленно добавляли 4 N HCl в диоксане (14,0 мл). Осажденный материал собирали фильтрованием и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (18,1 г, 75%). МС (ХИАД⁺) *m/z* 347,4 [M+H]⁺.

Пример 53В. (S)-трет-бутил (4-амино-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат гидрохлорид

Пример 53А (10,01 г, 26,1 ммоль) в метаноле (84 мл) добавляли к 20% Pd(OH)₂/C (влажный, 0,979 г, 3,56 ммоль) в реакторе из нержавеющей стали объемом 300 мл. Реактор продували аргоном и перемешивали при 1200 об./мин при 40 °С в атмосфере водорода при 50 фунт./кв.дюйм в течение 21 часа. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (7,3 г, 95%). МС (ХИАД⁺) *m/z* 257,3 [M+H]⁺.

Пример 53С. (S)-трет-бутил (4-(3-(2,2-диметоксиэтил)уреидо)-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат

Смесь Примера 53В (0,1009 г, 0,345 ммоль), триэтиламина (0,072 мл, 0,517 ммоль) и *N, N'*-карбонилдиимидазола (0,0608 г, 0,375 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (1,0 мл) при температуре окружающей среды перемешивали в течение 1 часа. Добавляли 2,2-диметоксиэтанамин (0,049 мл, 0,450 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. После этого смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Смесь хроматографировали (SiO₂, 9% метанол/дихлорметан) с получением указанного в заголовке соединения (0,0986 г, 0,254 ммоль, 73,8% выход): ЖХ/МС (ХИАД⁺) *m/z* 388,3 [M+H]⁺.

Пример 53D. (S)-2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-(2-гидрокси-4-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)ацетамид

Смесь Примера 53С (0,0986 г, 0,254 ммоль) и 4 М раствора хлористого водорода в диоксане (0,13 мл, 0,520 ммоль) в метаноле (0,75 мл) перемешивали в течение 90 минут, нагревали до 50°C в течение 3 часов и концентрировали с получением неочищенного (*S*)-1-(4-амино-3-гидроксибицикло[2,2,2]октан-1-ил)-1*H*-имидазол-2(3*H*)-она гидрохлорида в виде твердого вещества, которое использовали без очистки.

Суспензию вышеуказанного материала (0,066 г, 0,254 ммоль), 2-(4-хлор-3-фторфенокси)уксусной кислоты (0,0620 г, 0,303 ммоль) и триэтиламина (0,089 мл, 0,639 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (0,75 мл) при комнатной температуре перемешивали в течение 3 минут, а затем добавляли НАТУ (1-[бис(диметиламино)метил]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксид гексафторфосфат) (0,1347 г, 0,354 ммоль). Смесь перемешивали в течение 90 минут, разбавляли этилацетатом, промывали 0,5 N NaOH, водой и соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток хроматографировали на силикагеле (6% метанол/дихлорметан) с получением неочищенного продукта. Этот материал растворяли в тетрагидрофуране (0,30 мл) и метаноле (0,15 мл) и перемешивали с 1 N водным гидроксидом натрия (0,15 мл, 0,150 ммоль) в течение 1 часа. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток хроматографировали на силикагеле (15% изопропанол/дихлорметан) с получением указанного в заголовке соединения (0,0340 г, 0,083 ммоль, 32,7% выход). ЖХ/МС (ХИАД⁺) *m/z* 410 [M+H]⁺.

Пример 53E. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-{(2S)-4-[3-(4-хлорфенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил]-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил}ацетамид

Смесь Примера 53D (0,0184 г, 0,045 ммоль), (4-хлорфенил)бороновой кислоты (0,0136 г, 0,087 ммоль), диацетоксимеди (7,9 мг, 0,043 ммоль), *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (7,82 мкл, 0,045 ммоль) и порошкообразные сита 5 Å (45 мг) в *N, N*-диметилформамиде (0,20 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 часов. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали 50% насыщенным 1:1 NH₄Cl: NH₄OH, водой и насыщенным NH₄Cl, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток хроматографировали на силикагеле (40% этилацетат/дихлорметан) и выделенный материал растирали с *трет*-бутилметилловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (0,0068 г, 0,013 ммоль, выход 29,1%). ¹H ЯМР (501 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 7,77-7,71 (м, 2H), 7,53-7,43 (м, 3H), 7,34 (с, 1H), 7,07 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 7,01 (д, J=3,4 Гц, 1H), 6,84 (ддд, J=9,0, 2,9, 1,2 Гц, 1H), 6,72 (д, J=3,2 Гц, 1H), 5,20 (д, J=4,3 Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,19-4,12 (м, 1H), 2,22-1,94 (м, 9H), 1,95-1,85 (м, 1H); МС (ИЭС⁺) *m/z* 520,2 (M+H)⁺.

Пример 54: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[3-(5-хлор-1-гидрокси-3-оксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]ацетамид и 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[3-(5-хлор-3-гидрокси-1-оксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]ацетамид (Соединение 153)

Пример 54A. трет-бутил (3-(5-хлор-1,3-диоксоизоиндолин-2-

ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат

Раствор *трет*-бутил(3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамата (0,2 г, 1 ммоль) и 5-хлоризобензофуран-1,3-диона (0,221 г, 1,21 ммоль) в CHCl_3 (6,3 мл) нагревают с обратным холодильником при 61 °С в течение 16 часов. Затем к реакционной смеси добавляли CDI (N, N'-карбонилдиимидазол) (0,327 г, 2,02 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 24 часов, охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (25 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,51 г, 1,4 ммоль, 140% выход), которое использовали далее без очистки. МС (ИЭР⁺) m/z 305 (M-C(O))C(CH₃)₃+CH₃CN+H⁺.

Пример 54В. 2-(3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-5-хлоризоиндолин-1,3-дион

К раствору Примера 54А (0,366 г, 1,01 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,54 мл, 7,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 часов и затем концентрировали, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали далее без очистки. МС (ИЭР⁺) m/z 263 (M+H)⁺.

Пример 54С. N-(3-(5-хлор-1,3-диоксииндолин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид

Методики, описанные в Примере 38А с использованием Примера 54В вместо Примера 9В и с использованием 2-(4-хлор-3-фторфенокси)уксусной кислоты вместо 2-амино-4,5-дифторбензойной кислоты приводили к получению указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (500 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ ч./млн 8,87 (с, 1H), 7,95-7,81 (м, 3H), 7,50 (тд, J=8,9, 6,1 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=11,4, 2,9 Гц, 2H), 6,87 (ддд, J=8,9, 2,8, 1,2 Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 2,57 (с, 6H); МС (ИЭС⁺) m/z 449 (M+H)⁺.

Пример 54D. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[3-(5-хлор-1-гидрокси-3-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]ацетамид и 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[3-(5-хлор-3-гидрокси-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]ацетамид

К смеси Примера 54С (0,45 г, 1,0 ммоль) в уксусной кислоте (0,56 мл) и этилацетате (0,04 мл) добавляли цинковую пыль (0,655 г, 10,0 ммоль). Эту реакционную смесь нагревали до 85 °С в течение 2,5 часов и затем оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (5 мл) и промывали водой (3 мл), NaHCO_3 (насыщенный водный, 3 мл) и солевым раствором (2 мл). Органический слой сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [колонка Waters XBridge™ C18 5 мкм OBD, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/мин., 5-100% градиент ацетонитрила в буфере (0,025 М водного раствора бикарбоната аммония, доводят до pH 10 гидроксидом аммония)] с получением указанного в заголовке соединения (0,050 г, 0,11 ммоль, 11% выход) в виде смеси региоизомеров (30:70). ¹H ЯМР (500 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ ч./млн 8,84 (с, 1H), 7,64 7,56 (м, 3H), 7,50 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=11,3, 2,8 Гц, 1H), 6,87 (ддд, J=9,0, 2,8, 1,2 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 5,87 (д,

$J=4,1$ Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 2,49-2,43 (м, 6H); МС (ИЭС⁺) m/z 451 (M+H)⁺.

Пример 55: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-{(2*S*)-4-[(3*S*)-3-(4-хлорфенил)-2-оксопирролидин-1-ил]-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил}ацетамид (Соединение 154)

Раствор из примера 10J (0,0420 г, 0,123 ммоль), 4-хлор-2-(4-хлорфенил)бутановая кислота (0,0331 г, 0,142 ммоль) и триэтиламин (0,026 мл, 0,187 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (0,4 мл) перемешивали в течение 10 минут, потом добавляли НАТУ (1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1*H*-1,2,3-триазол[4,5-*b*]пиридиния 3-оксидгексафторфосфат) (0,0575 г, 0,151 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1,5 часов. Затем добавляли дополнительную 4-хлор-2-(4-хлорфенил)бутановую кислоту (0,0075 г, 0,032 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 20 минут. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой, 0,5 N NaOH и соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии (5% метанол/дихлорметан) с получением неочищенного 4-хлор- *N*-((*S*)-4-(2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида)-3-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-(4-хлорфенил)бутанамида (0,0545 г, 0,098 ммоль, выход 80%), который использовали как есть. ЖХ/МС (ХИАД⁺) m/z 559 [M+H]⁺.

К раствору вышеуказанного материала (0,0540 г, 0,097 ммоль) в тетрагидрофуране (0,40 мл) добавляли 1 М раствор 2-метилпропан-2-олаата калия в тетрагидрофуране (0,15 мл, 0,150 ммоль) и смесь перемешивали в течение 75 минут. Реакционную смесь затем разбавляли этилацетатом, промывали водой и соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Смесь хроматографировали (30-50% этилацетат/дихлорметан, визуализация KMnO₄) для получения 21,5 мг смеси изомерных продуктов, которые были разделены препаративной SFC (30% метанол/CO₂, изократическое элюирование при скорости 70 мл/мин. на колонке YMC Cellulose-C 5 микрон 21 × 250 мм внешн. диам., загрузка 3 мг/мл) для получения отдельных диастереомеров, которым были произвольно присвоены указанные ниже стереохимические конфигурации.

Второй элюируемый изомер из Примера 55: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-{(2*S*)-4-[(3*S*)-3-(4-хлорфенил)-2-оксопирролидин-1-ил]-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил}ацетамид (0,0063 г, 0,012 ммоль, выход 12,48%). ¹H ЯМР (501 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 7,36-7,31 (м, 1H), 7,31-7,27 (м, 2H), 7,19-7,14 (м, 2H), 6,74 (дд, $J=10,2, 2,9$ Гц, 1H), 6,66 (ддд, $J=8,9, 2,9, 1,3$ Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 4,96 (с, 1H), 4,40 (д, $J=2,7$ Гц, 2H), 4,16 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,59-3,50 (м, 2H), 3,43 (дт, $J=9,5, 7,5$ Гц, 1H), 2,60 (ддд, $J=13,4, 8,8, 2,8$ Гц, 1H), 2,52-2,37 (м, 2H), 2,30-2,10 (м, 4H), 2,06-1,97 (м, 1H), 1,96-1,85 (м, 2H), 1,81 (ддд, $J=13,2, 10,3, 3,6$ Гц, 1H), 1,63 (дддд, $J=12,6, 10,9, 7,2, 1,7$ Гц, 1H); МС (ИЭС⁺) m/z 521,1 (M+H)⁺.

Пример 56: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-{(2*S*)-4-[(3*R*)-3-(4-хлорфенил)-2-оксопирролидин-1-ил]-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил}ацетамид (Соединение 155)

Первый элюируемый изомер из Примера 55: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-{(2*S*)-4-[(3*R*)-3-(4-хлорфенил)-2-оксопирролидин-1-ил]-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил}ацетамид (0,0059 г, 0,011 ммоль, 11,69% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 7,36-

7,26 (м, 3H), 7,20-7,13 (м, 2H), 6,74 (дд, J=10,2, 2,9 Гц, 1H), 6,66 (ддд, J=8,9, 2,9, 1,3 Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 4,40 (д, J=1,7 Гц, 2H), 4,16 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,60-3,40 (м, 3H), 2,62 (ддд, J=12,0, 8,8, 2,7 Гц, 1H), 2,53-2,26 (м, 3H), 2,22-2,12 (м, 3H), 2,06-1,97 (м, 1H), 1,97-1,76 (м, 3H), 1,67-1,62 (м, 1H, заглубленный); МС (ИЭС⁺) *m/z* 521,1 (M+H)⁺.

Пример 57: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-{3-[(5S)-5-(4-хлор-3-фторфенил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}ацетамид (Соединение 156)

Пример 17Е очищали хиральной SFC (сверхкритичная жидкостная хроматография) с использованием колонки (S, S)-Whelk-O® 1 с элюированием 50% CH₃OH в CO₂ со скоростью потока 40 мл/мин. CH₃OH и 40 мл/мин. CO₂ и обратным давлением 100 бар с получением указанного в заголовке соединения (второй элюированный из колонки энантиомер, 0,011 г, 0,022 ммоль, 35% выход). Абсолютная стереохимия названных соединений была назначена произвольно. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,78 (с, 1H), 7,66 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,57-7,40 (м, 2H), 7,28 (дд, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,85 (ддд, J=9,0, 2,9, 1,2 Гц, 1H), 5,60 (т, J=8,0 Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 3,97 (т, J=8,8 Гц, 1H), 3,44 (дд, J=9,0, 7,3 Гц, 1H), 2,30 (с, 6H); МС (ИЭС⁺) *m/z* 483 (M+H)⁺.

Пример 58: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-{3-[(5R)-5-(4-хлор-3-фторфенил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}ацетамид (Соединение 157)

Пример 17Е очищали хиральной SFC (сверхкритичная жидкостная хроматография) с использованием колонки (S, S)-Whelk-O® 1 с элюированием 50% CH₃OH в CO₂ со скоростью потока 40 мл/мин. CH₃OH и 40 мл/мин. CO₂ и обратным давлением 100 бар с получением указанного в заголовке соединения (первый элюированный из колонки энантиомер, 0,011 г, 0,023 ммоль, 37% выход). Абсолютная стереохимия названных соединений была назначена произвольно. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,78 (с, 1H), 7,66 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,57-7,40 (м, 2H), 7,28 (дд, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,85 (ддд, J=9,0, 2,9, 1,2 Гц, 1H), 5,60 (т, J=8,0 Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 3,97 (т, J=8,8 Гц, 1H), 3,44 (дд, J=9,0, 7,3 Гц, 1H), 2,30 (с, 6H); МС (ИЭС⁺) *m/z* 483 (M+H)⁺.

Пример 59: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-{3-[5-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,3-оксазолидин-3-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}ацетамид (Соединение 158)

Пример 59А. N-(3-(2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(4-фторфенил)-2-гидроксиацетамид

Методики, описанные в Примере 38А с использованием 2-(4-фторфенил)-2-гидроксиуксусной кислоты вместо 2-амино-4,5-дифторбензойной кислоты приводили к получению указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,68 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,55-7,35 (м, 3H), 7,22-7,10 (м, 2H), 7,06 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,84 (ддд, J=9,0, 2,9, 1,2 Гц, 1H), 6,17 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,86 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 2,22 (с, 6H); МС (ИЭР⁺) *m/z* 437 (M+H)⁺.

Пример 59В. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-{3-[5-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,3-оксазолидин-3-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}ацетамид

Методики, описанные в Примере 17Е с использованием Примера 59А вместо Примера 17D и с увеличением времени реакции на дополнительные 40 минут при 112 °С в

микроволновом реакторе Biotage® Initiator+ приводили к получению указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч./млн 7,45 7,38 (м, 2H), 7,33 (т, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,14 (т, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,88 (с, 1H), 6,76 (дд, $J=10,2, 2,9$ Гц, 1H), 6,68 (ддд, $J=8,9, 2,9, 1,2$ Гц, 1H), 5,67 (с, 1H), 4,42 (с, 2H), 2,73 (с, 6H); МС (ИЭС⁺) m/z 463 (M+H)⁺.

Пример 60: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-{3-[4-(4-хлор-3-фторфенил)-2-оксопирролидин-1-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}ацетамид (Соединение 159)

Раствор Примера 66 (0,005 г, 10,43 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли 3% Pt/C с 0,6% V (6,2 мг, 0,032 ммоль) в реактор Barnstead Hast C 20 мл и смесь перемешивали в течение 10,4 часов в атмосфере водорода (50 фунт., кв. метр) и 25 °С. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ [колонка Waters XBridge™ C18 5 мкм OBD, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/мин., 5-100% градиент ацетонитрила в буфере (0,025 М водного раствора бикарбоната аммония, доводят до pH 10 гидроксидом аммония)] с получением указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч./млн 8,75 (с, 1H), 7,52 (дт, $J=17,8, 8,5$ Гц, 2H), 7,42 (дд, $J=10,9, 2,1$ Гц, 1H), 7,23-7,15 (м, 1H), 7,07 (дд, $J=11,3, 2,8$ Гц, 1H), 6,85 (ддд, $J=9,0, 2,9, 1,2$ Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 3,70 (дд, $J=9,2, 8,0$ Гц, 1H), 3,61 (к, $J=8,5$ Гц, 1H), 2,62 (дд, $J=16,4, 8,6$ Гц, 1H), 2,45 (дд, $J=16,4, 9,3$ Гц, 2H), 2,32 (с, 6H); МС (ИЭС⁺) m/z 482 (M+H)⁺.

Пример 61: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-{3-[3-(4-хлорфенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}ацетамид (Соединение 160)

Пример 61А. N-(3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид гидрохлорид

Суспензию из Примера 9а (0,654 г, 1,7 ммоль) и 4 М раствор хлористого водорода в диоксане (0,85 мл, 3,40 ммоль) в метаноле (7 мл) кратковременно нагревали с обратным холодильником, перемешивали в течение 2,5 часов при температуре окружающей среды и концентрировали. Остаток растирали с этилацетатом и сушили, получая указанное в заголовке соединение (0,6357 г, 1,979 ммоль, 116% выход), которое использовали без очистки: ЖХ/МС (ХИАД⁺) m/z 285 [M+H]⁺.

Пример 61В. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-(3-(3-(2,2-диметоксиэтил)уреидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

Смесь Примера 61А (0,0401, 0,125 ммоль), триэтиламина (0,026 мл, 0,187 ммоль) и *N, N'*-карбонилдиимидазола (0,0215 г, 0,133 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (0,40 мл) при температуре окружающей среды перемешивали в течение 2 часов и добавляли 2,2-диметоксиэтанамин (0,016 мл, 0,147 ммоль). Эту смесь перемешивали в течение 1 часа, разбавляли этилацетатом, промывали водой и солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток хроматографировали на силикагеле (10% метанол/дихлорметан) с получением указанного в заголовке соединения (0,0296 г, 0,071 мкмоль, 57,0% выход). ^1H ЯМР (501 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч./млн 8,66 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,49 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J=11,3, 2,9$ Гц, 1H), 6,84 (ддд, $J=9,0, 2,8, 1,2$ Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 5,73 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,28 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 3,26 (с, 6H), 3,07 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 2,15 (с, 6H); LC/МС (большая часть ротамерной смеси⁺) m/z 416 (M+H)⁺.

Пример 61С. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-(3-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

Смесь Примера 61В (0,0296 г, 0,071 ммоль) и 1 М водного раствора хлористого водорода (0,30 мл, 0,300 ммоль) в метаноле (0,30 мл) при температуре окружающей среды перемешивали в течение 19 часов. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным NaHCO_3 и соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток хроматографировали на силикагеле (8% метанол/дихлорметан) с получением указанного в заголовке соединения (0,0185 г, 0,053 мкмоль, 73,9% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, большая часть в ротамерной смеси) δ ч./млн 7,43 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,00 (дд, J=9,8, 6,9 Гц, 1H), 6,82 (ддд, J=9,1, 6,3, 2,9 Гц, 1H), 6,36 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,30 (д, J=3,0 Гц, 1H), 4,45 (с, 2H), 2,39 (с, 6H); LC/МС (большая часть ротамерной смеси⁺) m/z 352 (M+H)⁺.

Пример 61D. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-{3-[3-(4-хлорфенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}ацетамид

Смесь Примера 61С (0,0167 г, 0,047 ммоль), (4-хлорфенил)борной кислоты (0,0151 г, 0,097 ммоль), диацетоксимеди (8,5 мг, 0,047 ммоль), *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (41 мкл, 0,235 ммоль) и порошкообразные сита 5 \AA (50 мг) в *N,N*-диметилформамиде (0,20 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 часов. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали 50% насыщенным 1:1 $\text{NH}_4\text{Cl}:\text{NH}_4\text{OH}$, водой и насыщенным NH_4Cl , сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток хроматографировали на силикагеле (12-15% этилацетат/дихлорметан) с получением указанного в заголовке соединения (0,0098 г, 0,021 мкмоль, 44,7% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч./млн 8,85 (с, 1H), 7,78-7,71 (м, 2H), 7,54-7,44 (м, 3H), 7,11-7,05 (м, 2H), 6,87 (ддд, J=8,9, 2,8, 1,2 Гц, 1H), 6,76 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 2,46 (с, 6H); МС (ИЭС⁺) m/z 462,2 (M+H)⁺.

Пример 62: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-{3-[3-(4-хлорфенил)-2-оксопирролидин-1-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}ацетамид (Соединение 161)

Пример 62А. 4-хлор-2-(4-хлорфенил)бутановая кислота

2,5 М раствор бутиллития в гексане (3,0 мл, 7,50 ммоль) по каплям добавляли к раствору 2-(4-хлорфенил)уксусной кислоты (0,5989 г, 3,51 ммоль) в тетрагидрофуране (12 мл) при -78°C и смесь перемешивали в течение 2 часов с постепенным нагреванием до 0°C. Добавляли 1-бром-2-хлорэтан (0,30 мл, 3,60 ммоль), перемешивание продолжали при 0°C в течение 2 часов, а затем смеси давали нагреться до температуры окружающей среды при перемешивании в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали 1 N HCl (15 мл) и соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток хроматографировали на силикагеле (33% этилацетат/гептан) с получением указанного в заголовке соединения (0,6526 г, 2,80 ммоль, 80% выход). ^1H ЯМР (501 МГц, CDCl_3) δ ч./млн 7,35-7,30 (м, 2H), 7,28-7,23 (м, 2H), 3,91 (дд, J=8,3, 6,9 Гц, 1H), 3,55 (ддд, J=11,4, 6,2, 5,3 Гц, 1H), 3,34 (ддд, J=11,2, 8,3, 5,1 Гц, 1H), 2,57-2,43 (м, 1H), 2,19 (дддд, J=14,5, 8,3, 6,1, 5,1 Гц, 1H).

Пример 62В. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-{3-[3-(4-хлорфенил)-2-оксопирролидин-1-

ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}ацетамид

Смесь Примера 61А (0,0407 г, 0,127 ммоль), Примера 62А и триэтиламина (0,044 мл, 0,316 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (0,40 мл) перемешивали в течение 5 минут и добавляли 2-(3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизурония гексафторфосфат (V) (0,0640 г, 0,168 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 часов, разбавляли этилацетатом, промывали 1 N NaOH, водой и солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток хроматографировали на силикагеле (2,5% метанол/дихлорметан) с получением неочищенного 4-хлор-*N*-(3-(2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(4-хлорфенил)бутанамида (0,0366 г, 0,073 ммоль, выход 57,8%), который использовали как есть. ЖХ/МС (ХИАД⁺) *m/z* 501 [M+H]⁺.

1 М раствора 2-метилпропан-2-олата калия в тетрагидрофуране (0,11 мл, 0,110 ммоль) добавляли по каплям к раствору вышеуказанного материала (0,0366 г, 0,073 ммоль) в тетрагидрофуране (0,25 мл), и смесь перемешивали в течение 30 минут. После этого смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Смесь хроматографировали (10-15% этилацетат/дихлорметан) с получением указанного в заголовке соединения (0,0140 г, 0,030 ммоль, 41,3% выход). ¹H ЯМР (501 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,76 (с, 1H), 7,49 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,41-7,34 (м, 2H), 7,28-7,22 (м, 2H), 7,07 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,85 (ддд, J=9,0, 2,9, 1,2 Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 3,68 (т, J=9,2 Гц, 1H), 3,44-3,35 (м, 2H), 2,46-2,37 (м, 1H), 2,33 (с, 6H), 2,03-1,94 (м, 1H); МС (ИЭС⁺) *m/z* 463,3 (M+H)⁺.

Пример 63: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-{4-[5-(4-хлорфенил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]-2-гидоксибицикло[2.2.2]октан-1-ил}ацетамид (Соединение 162)

*Пример 63А. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-((2*S*)-4-((2-(4-хлорфенил)-2-гидоксиэтил)амино)-2-гидоксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)ацетамид, трифторуксусная соль*

Смесь Примера 10J (100,0 мг, 0,292 ммоль) и 2-(4-хлорфенил)оксирана (0,070 мл, 0,583 ммоль) в этаноле (EtOH) (6 мл) нагревали при 75°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью ВЭЖХ, проведенной на колонке Phenomenex® Luna® C18 (250 × 30 мм, размер частиц 10 мкм), используя градиент от 20% до 100% ацетонитрила: 0,1% водной трифторуксусной кислоты в течение 26 минут при скорости потока 50 мл/мин с получением указанного в заголовке соединения (58,5 мг, 33%). МС (ИЭР⁺) *m/z* 497,3 (M+H)⁺.

*Пример 63В. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-{4-[5-(4-хлорфенил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]-2-гидоксибицикло[2.2.2]октан-1-ил}ацетамид*

Смесь Примера 63а (55,0 мг, 0,090 ммоль), *N, N*-диизопропилэтиламина (0,039 мл, 0,225 ммоль), 4-нитрофенилхлорформиата (21,76 мг, 0,108 ммоль) и пиридина (0,036 мл, 0,450 ммоль) в ацетонитриле (2,5 мл) нагревали при 115°C в течение 60 минут в микроволновом реакторе Biotage® Initiator. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью ВЭЖХ (см. протокол Примера 63А) с получением указанного в

заголовке соединения (32,8 мг, 70%). ^1H ЯМР (501 МГц, CD_3OD) δ ч./млн 7,47-7,30 (м, 6H), 6,92 (дд, $J=10,9, 2,9$ Гц, 1H), 6,80 (ддд, $J=9,0, 2,9, 1,2$ Гц, 1H), 5,45 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,45 (д, $J=1,4$ Гц, 2H), 4,28 (ддд, $J=9,5, 3,3, 1,5$ Гц, 1H), 4,05 (тд, $J=8,8, 1,6$ Гц, 1H), 3,52-3,43 (м, 1H), 2,54 (дддд, $J=30,7, 13,0, 9,4, 3,0$ Гц, 1H), 2,23-1,89 (м, 9H); МС (ИЭС⁺) m/z 523,1 (M+H)⁺.

Пример 64: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-{(2*S*)-4-[4-(4-хлор-3-фторфенил)-2-оксопирролидин-1-ил]-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил}ацетамид (Соединение 163)

Пример 64А. (S)-2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-(4-(4-(4-хлор-3-фторфенил)-2-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)ацетамид

Смесь Примера 10J (0,120 г, 0,350 ммоль), (*Z*)-этил-4-бром-3-(4-хлор-3-фторфенил)бут-2-еноата (0,124 г, 0,385 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (0,073 мл, 0,420 ммоль) в пропионитриле (4 мл) нагревали при 90°C в течение 2,5 часов и затем концентрировали. Остаток обрабатывали соевым раствором и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на колонке с 25 г силикагеля, используя флеш-систему Biotage® Isolera™ One, элюируя гептанами/этилацетатом (2:8 до 1:9) с получением указанного в заголовке соединения (40,5 мг, 22%). МС (ИЭР⁺) m/z 537,1 (M+H)⁺.

Пример 64В. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-{(2S)-4-[4-(4-хлор-3-фторфенил)-2-оксопирролидин-1-ил]-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил}ацетамид

Пример 64а (34 мг, 0,063 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (1,0 мл) добавляли к водной суспензии никеля Ренея Raney® 2800 (6,3 мг, 0,048 ммоль) в 20 мл реакторе Барнстеда. Реактор продували аргоном. Смесь перемешивали при 1200 об./мин. в атмосфере водорода (50 фунт./кв. дюйм) при 50°C в течение 64 часов. Смесь фильтровали через фильтровальную воронку с полиэтиленовой фриттой, заполненной диатомовой землей, и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ (см. протокол в Примере 63А) с получением указанного в заголовке соединения (3,7 мг, 11%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ч./млн 7,47-7,29 (м, 3H), 7,19 (дд, $J=10,4, 2,1$ Гц, 1H), 7,10 (дд, $J=8,4, 2,0$ Гц, 1H), 6,92 (дд, $J=10,9, 2,8$ Гц, 1H), 6,81 (ддд, $J=8,9, 2,8, 1,2$ Гц, 1H), 4,45 (д, $J=0,9$ Гц, 2H), 4,26 (ддд, $J=9,5, 3,2, 1,7$ Гц, 1H), 3,95-3,85 (м, 1H), 3,58-3,37 (м, 2H), 2,73 (ддд, $J=16,6, 8,7, 1,3$ Гц, 1H), 2,61 (тдд, $J=13,1, 9,4, 2,9$ Гц, 1H), 2,53-2,42 (м, 1H), 2,26-1,85 (м, 9H); МС (ИЭС⁺) m/z 539,2 (M+H)⁺.

Пример 65: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-{3-[5-(4-хлорфенил)-5-метил-4,5-дигидро-1,3-оксазол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}ацетамид (Соединение 164)

Пример 65А. 3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-N-[2-(4-хлорфенил)-1-гидроксипропан-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение было приготовлено с использованием процедур, описанных в Примере 14С с использованием 2-амино-2-(4-хлорфенил)пропан-1-ол вместо 2-амино-2-(4-хлорфенил)этанол гидрохлорида с выходом 89%. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч./млн 8,69 (с, 1H), 7,54-7,38 (м, 4H), 7,38-7,31 (м, 2H), 7,07 (дд, $J=11,3, 2,9$ Гц, 1H), 6,85 (ддд, $J=9,0, 2,9, 1,2$ Гц, 1H), 4,46 (с, 2H), 3,36-3,23 (м, 2H), 2,11 (с, 6H), 1,36 (с, 3H). МС

(ХИАД) m/z 481,2 (M+H)⁺.

Пример 65В. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-{3-[5-(4-хлорфенил)-5-метил-4,5-дигидро-1,3-оксазол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}ацетамид

К раствору примера 65А (120 мг, 0,249 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли метансульфоновую кислоту (23,96 мг, 0,249 ммоль). Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли CH₂Cl₂, нейтрализовали насыщенным водным NaHCO₃, промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюированием 30-100% этилацетата в гептане с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 78% выход). ¹H ЯМР (501 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,82 (с, 1H), 7,50 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,46-7,41 (м, 2H), 7,39-7,31 (м, 2H), 7,08 (дд, J=11,3, 2,8 Гц, 1H), 6,86 (ддд, J=8,9, 2,9, 1,2 Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 3,86 (д, J=14,5 Гц, 1H), 3,73 (д, J=14,5 Гц, 1H), 2,30 (с, 6H), 1,62 (с, 3H); МС (ИЭС+) m/z 463,3 (M+H)⁺.

Пример 66: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-{3-[4-(4-хлор-3-фторфенил)-2-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}ацетамид (Соединение 165)

Методики, описанные в Примере 10М, с использованием Примера 9В вместо Примера 10J и нагревания в течение ночи приводили к получению указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,79 (с, 1H), 7,79-7,76 (м, 1H), 7,70-7,66 (м, 1H), 7,54-7,48 (м, 2H), 7,11-7,07 (м, 1H), 6,89-6,65 (м, 1H), 6,67 (с, 1H), 4,50 (с, 2H), 4,48 (с, 2H), 2,39 (с, 6H); МС (ИЭС+) m/z 479 (M+H)⁺.

Пример 67: N-{3-[5-(4-хлор-3-фторфенил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-5-(дифторметил)пиразин-2-карбоксамид (Соединение 166)

Пример 67А. трет-бутил (3-((2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(4-хлор-3-фторфенил)этил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат

Методики, описанные в Примере 17С, с использованием трет-бутил(3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамата вместо Примера 9В приводили к получению указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР+) m/z 485 (M+H)⁺.

Пример 67В. трет-бутил (3-((2-(4-хлор-3-фторфенил)-2-гидроксиэтил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат

Методики, описанные в Примере 17D, с использованием Примера 67А вместо Примера 17С, с добавлением уксусной кислоты (0,1 мл) для стимуляции завершения реакции дали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (501 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 7,51 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,33 (дд, J=10,6, 2,0 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 5,47 (д, J=3,8 Гц, 1H), 4,58 (с, 1H), 2,58 (с, 2H), 1,87-1,70 (м, 6H), 1,36 (с, 9H); МС (ИЭС+) m/z 371 (M+H)⁺.

Пример 67С. трет-бутил (3-(5-(4-хлор-3-фторфенил)-2-оксооксазолидин-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат

Методики, описанные в примере 17Е с использованием Примера 67В вместо Примера 17D, дали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ

ч./млн 7,66 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,48 (дд, J=10,4, 2,0 Гц, 1H), 7,27 (дт, J=8,3, 1,4 Гц, 1H), 5,59 (т, J=8,0 Гц, 1H), 3,94 (т, J=8,8 Гц, 1H), 3,41 (дд, J=9,0, 7,4 Гц, 1H), 2,17 (с, 6H), 1,38 (с, 9H); МС (ИЭС⁺) *m/z* 397 (M+H)⁺.

Пример 67D. 3-(3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-5-(4-хлор-3-фторфенил)оксазолидин-2-он

К раствору примера 67C (0,007 г, 0,02 ммоль) в дихлорметане (0,02 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (9,9 мкл, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 часов и затем концентрировали, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали далее без очистки. МС (ИЭР⁺) *m/z* 338 (M+CH₃CN+H)⁺.

Пример 67E. N-{3-[5-(4-хлор-3-фторфенил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-5-(дифторметил)пиразин-2-карбоксамид

Методики, описанные в Примере 38А, с использованием Примера 67D вместо Примера 9В и с использованием 5-(дифторметил)пиразин-2-карбоновой кислоты вместо 2-амино-4,5-дифторбензойной кислоты приводили к получению указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 9,70 (с, 1H), 9,13 (д, J=102,3 Гц, 2H), 7,73-7,61 (м, 1H), 7,51 (д, J=10,7 Гц, 1H), 7,39-6,98 (м, 2H), 5,61 (т, J=8,0 Гц, 1H), 4,00 (т, J=8,7 Гц, 2H), 2,41 (с, 6H); МС (ИЭС⁺) *m/z* 453 (M+H)⁺.

Пример 68: N-{3-[5-(4-хлор-3-фторфенил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-3-(дифторметил)-1,2-оксазол-5-карбоксамид (Соединение 167)

Методики, описанные в Примере 38А, с использованием Примера 67D вместо Примера 9В и с использованием 3-(дифторметил)изоксазол-5-карбоновой кислоты вместо 2-амино-4,5-дифторбензойной кислоты приводили к получению указанного в заголовке соединения. Карбоновую кислоту, 3-(дифторметил)изоксазол-5-карбоновую кислоту, получают, как описано Andrii Khutorianskyi, et al. в *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, 2017, 3935-3940. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 9,75 (с, 1H), 7,67 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,56-7,44 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,36-7,17 (м, 2H), 5,61 (т, J=8,0 Гц, 1H), 4,00 (т, J=8,8 Гц, 2H), 2,38 (с, 6H); МС (ИЭС⁺) *m/z* 442 (M+H)⁺.

Пример 69: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[3-(1-оксо-1,3-дигидро-2H-бензо[f]изоиндол-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]ацетамид (Соединение 168)

Пример 69А. трет-бутил 3-(1,3-диоксо-1H-бензо[f]изоиндол-2(3H)-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат

Методики, описанные в Примере 54А, с использованием нафто[2,3-*c*]фуран-1,3-диона вместо 5-хлоризобензофуран-1,3-диона приводили к получению указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР⁺) *m/z* 378 (M+H)⁺.

Пример 69В. 2-(3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-бензо[f]изоиндол-1,3(2H)-дион

Методики, описанные в примере 67D с использованием Примера 69А вместо Примера 67С, дали указанное в заголовке соединение. МС (ИЭР⁺) *m/z* 279 (M+H)⁺.

Пример 69С. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-(3-(1,3-диоксо-1H-бензо[f]изоиндол-

*2(3H)-ил*бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

Методики, описанные в Примере 38А с использованием Примера 69В вместо Примера 9В и с использованием 2-(4-хлор-3-фторфенокси)уксусной кислоты вместо 2-амино-4,5-дифторбензойной кислоты приводили к получению указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 8,97 (с, 1H), 8,47 (с, 2H), 8,27 (дд, J=6,2, 3,3 Гц, 2H), 7,79 (дд, J=6,3, 3,3 Гц, 2H), 7,51 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=11,3, 2,8 Гц, 1H), 6,89 (ддд, J=8,9, 2,8, 1,2 Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 2,64 (с, 6H); МС (ИЭС⁺) *m/z* 465 (M+H)⁺.

*Пример 69D. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-(3-(1-оксо-1H-бензо[*ff*]изоиндол-2(3H)-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид*

К смеси из Примера 69С (0,01 г, 0,02 ммоль) в уксусной кислоте (0,69 мл) добавляли цинковую пыль (0,015 г, 0,23 ммоль). Эту реакционную смесь нагревали до 85 °С в течение 16 часов, разбавляли диметилсульфоксидом [0,015 М], фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [колонка Waters XBridge™ C18 5 мкм OBD, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/минуту, 25-90% градиент ацетонитрила в буфере (0,025 М водного раствора бикарбоната аммония, доводят до рН 10 гидроксидом аммония)] с получением указанного в заголовке соединения (0,003 г, 5 мкмоль, 27% выход). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 8,33 (с, 1H), 8,04-7,98 (м, 1H), 7,91 (дд, J=8,3, 1,2 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,57 (дддд, J=20,8, 8,1, 6,8, 1,3 Гц, 2H), 7,38-7,31 (м, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,79 (дд, J=10,2, 2,8 Гц, 1H), 6,71 (ддд, J=8,9, 2,9, 1,3 Гц, 1H), 4,54 (д, J=1,2 Гц, 2H), 4,44 (с, 2H), 2,71 (с, 6H); МС (ИЭС⁺) *m/z* 451 (M+H)⁺.

Пример 70: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-{3-[5-(4-хлорфенил)-2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}ацетамид (Соединение 169)

Пример 70А. метил 2-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропаноат

К суспензии метил 2-(4-хлорфенил)ацетата (0,42 мл, 2,7 ммоль) в диметилсульфоксиде (5,4 мл) добавляли параформальдегид (порошок, 0,09 г, 3 ммоль), а затем метоксид натрия (0,031 мл, 0,14 ммоль, 25 мас.% раствор в метаноле). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение ночи, гасили водой (3 мл), льдом и 1 М HCl (водная, 2 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 25 мл). Органические слои объединяли, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток материал очищали колоночной флеш-хроматографией (SiO₂, 10-50-100% этилацетат/гептаны) с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 7,36-7,29 (м, 2H), 7,25-7,17 (м, 2H), 4,15-4,04 (м, 1H), 3,87- 3,77 (м, 2H), 3,71 (с, 3H), 2,53 (с, 1H); МС (ИЭС⁺) *m/z* 215 (M+H)⁺.

Пример 70В. метил 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(4-хлорфенил)пропаноат

К раствору Примера 70А (0,296 г, 1,38 ммоль) в тетрагидрофуране (5,3 мл) при 0 °С добавляли TBS-Cl (*трет*-бутилдиметилхлорсилан) (0,457 г, 3,03 ммоль), а затем 1H-имидазол (0,225 г, 3,31 ммоль). Данную реакционную смесь оставляли при перемешивании в течение 0 °С и нагревали до температуры окружающей среды в течение 16 часов. После чего реакционную смесь разбавляли диэтилэфиром (10 мл) и промывали HCl (0,1 М, водн.) и соевым раствором. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и

концентрировали, получая указанное в заголовке соединение, которое переносят без очистки, содержащее силильную примесь. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч./млн 7,34-7,20 (м, 4Н), 4,16-4,05 (м, 1Н), 3,83-3,70 (м, 2Н), 3,68 (с, 3Н), 0,91 (с, 7Н), 0,84 (с, 9Н), 0,09 (с, 4Н), 0,01 (с, 3Н), -0,01 (с, 3Н); МС (ИЭС⁺) m/z 329 (M+H)⁺.

Пример 70С. 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(4-хлорфенил)пропанол

К охлажденной (-78 °С) суспензию толуола (7,7 мл) и DIBAL-H (диизобутилалюминийгидрид) (1,8 мл, 1,8 ммоль) (1 М в толуоле) по каплям добавляли в раствор Примера 70В (0,453 г, 1,38 ммоль) в толуоле (1,5 мл). Эту реакционную смесь оставляли перемешиваться при -78 °С в течение 5 часов, и, хотя конверсия была неполной, гасили метанолом (2 мл). Затем реакционную смесь разбавляли солью Рошеля (насыщенный водный раствор, 2 мл) и реакционную смесь быстро перемешивали в течение 10 минут при нагревании до температуры окружающей среды. Реакционную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (3 × 25 мл) и объединенные органические фазы промывали NaHCO_3 (насыщенный водный раствор, 5 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение в смесь с исходным материалом Примера 70В (1:4, Пример 70С:70В). Остаток переносили без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч./млн 9,80 (д, J=1,7 Гц, 1Н), 7,37-7,31 (м, 4Н), 7,31-7,21 (м, 26Н), 7,21-7,10 (м, 16Н), 4,21-4,07 (м, 5Н), 4,06-3,95 (м, 6Н), 3,92-3,83 (м, 12Н), 3,83-3,74 (м, 7Н), 3,69 (с, 10Н), 3,03 (ддд, J=12,9, 7,3, 5,5 Гц, 4Н), 2,36 (с, 7Н), 0,91 (д, J=4,9 Гц, 9Н), 0,89 (д, J=8,4 Гц, 44Н), 0,85 (с, 48Н), 0,10 (с, 6Н), 0,06 (дд, J=7,3, 1,4 Гц, 34Н); МС (ИЭС⁺) m/z 301 (M+H)⁺.

Пример 70D. N-(3-((3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(4-хлорфенил)протил)амино)бицикло-[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид

Методики, описанные в примере 17С с использованием Примера 70С вместо Примера 17В, дали указанное в заголовке соединение. МС (ИЭР⁺) m/z 568 (M+H)⁺.

Пример 70E. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-(3-((2-(4-хлорфенил)-3-гидроксипротил)амино)бицикло-[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

Методики, описанные в Примере 17D, с использованием Примера 70D вместо Примера 17С и очисткой препаративной ВЭЖХ [колонка Waters XBridge™ C18 5 мкм OBD, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/минуту, 25-90% градиент ацетонитрила в буфере (0,025 М водного раствора бикарбоната аммония, доводят до pH 10 гидроксидом аммония)] приводили к получению указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР⁺) m/z 453 (M+H)⁺.

Пример 70F. 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-{3-[5-(4-хлорфенил)-2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил]бицикло-[1.1.1]пентан-1-ил}ацетамид

Методики, описанные в Примере 17E, с использованием Примера 70D вместо Примера 17D и с увеличением времени реакции до 40 минут приводили к получению указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч./млн 8,74 (с, 1Н), 7,49 (т, J=8,9 Гц, 1Н), 7,43 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 7,38 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 7,07 (дд, J=11,4, 2,9 Гц, 1Н), 6,86 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 4,48 (с, 2Н), 4,34 (т, J=10,0 Гц, 1Н), 4,29-4,08 (м, 4Н), 2,32 (д, J=2,9 Гц, 6Н); МС (ИЭС⁺) m/z 479 (M+H)⁺.

Пример 71. Активность иллюстративных соединений в *in vitro* модели болезни исчезающего белого вещества головного мозга (VWMD)

С целью изучения иллюстративных соединений согласно изобретению в клеточном контексте сначала сконструировали стабильную клеточную линию VWMD. Репортер ATF4 приготовили путем слияния человеческой полноразмерной ATF4 5'-UTR (NCBI Accession No. BC022088.2) в присутствии кодирующей последовательности люциферазы светлячков (FLuc), не содержащей инициатора метионина, как описано у Sidrauski et al (eLife 2013). Конструкт использовали для получения рекомбинантных ретровирусов, используя стандартные методы, а полученный вирусный супернатант использовали для трансдукции клеток НЕК293Т, которые затем отбирали с помощью пиромидина для получения стабильной клеточной линии.

Клетки НЕК293Т, несущие люциферазный направитель ATF4, поместили в 384-луночный планшет с покрытыми полилизин лунками (Greiner Bio-он), по 30000 клеток на лунку. На следующий день клетки обработали 1 мкг/мл туникамицина и 200 нМ соединения Формулы (I) в течении 7 часов. Люминисценцию измерили, используя One Glo (Promega) в соответствии с указаниями производителя. Клетки выдерживали в DMEM с L-глутамином, дополненной 10% термоинактивированной FBS (Gibco) и антибиотик-антигрибковым раствором (Gibco).

В Таблице 2 ниже подытожены данные EC_{50} , полученные с использованием анализа ATF4-Luc для иллюстративных соединений согласно изобретению. В этой таблице «а» представляет EC_{50} менее 50 нМ; «В» - EC_{50} от 50 нМ до 250 нМ; «С» - EC_{50} от 250 нМ до 1 мкМ; «D» - EC_{50} от 1 мкМ до 2 мкМ; «Е» - EC_{50} более 2 мкМ; и «F» означает, что данные недоступны.

Таблица 2. EC_{50} значения иллюстративных соединений согласно изобретению в анализе ATF4-Luc.

Соединение №	ATF4-Luc EC ₅₀
100	B
101	C
102	C
103	B
104	E
105	E
106	E
107	E
108	A
109	A
110	E
111	E
112	E
113	C
114	A
115	C
116	B
117	B
118	E
119	C
120	A
121	A
122	E
123	E
124	E
125	B
126	A
127	C
128	B
129	E
130	A
131	C
132	A

Соединение №	ATF4-Luc EC ₅₀
133	A
134	A
135	A
136	E
137	C
138	B
139	E
140	C
141	B
142	A
143	A
144	A
145	A
146	A
147	A
148	E
149	C
150	D
151	E
152	A
153	E
154	C
155	A
156	C
157	B
158	D
159	A
160	A
161	A
162	B
163	A
164	C
165	A

Соединение №	ATF4-Luc EC₅₀
166	E
167	E
168	C
169	C

ЭКВИВАЛЕНТЫ И ОБЪЕМ

В формуле изобретения формы единственного числа могут также означать формы множественного числа, если не указано иное или иным образом очевидно из контекста. Пункты формулы изобретения или описания, которые включают «или» между одним или более членами группы, считаются удовлетворенными, если один, более одного или все члены группы присутствуют, применяются или имеют отношение к определенному продукту или способу, если не указано иное или это иным образом не очевидно из контекста. Изобретение включает в себя варианты осуществления изобретения, в которых ровно один член группы присутствует в, применяется в или иным образом относится к данному продукту или способу. Изобретение включает в себя варианты осуществления изобретения, в которых более чем один из группы членов присутствует в, применяется в или иным образом относится к данному продукту или способу.

Кроме того, изобретение охватывает все варианты, комбинации и перестановки, в которых один или несколько ограничений, элементов, положений и описательных терминов из одного или нескольких перечисленных пунктов формулы вводятся в другой пункт. Например, любой пункт, зависящий от другого пункта, может быть изменен для включения одного или нескольких ограничений, обнаруженных в любом другом пункте, который зависит от того же базового пункта. Когда элементы представлены в виде списков, например, в формате группы Маркуша, каждая подгруппа элементов также раскрывается, и любой элемент (элементы) можно удалить из группы. Следует понимать, что в общем случае, когда изобретение или объекты изобретения обозначаются как содержащие конкретные элементы и/или признаки, некоторые варианты осуществления изобретения или объекты изобретения состоят или состоят в основном из таких элементов и/или признаков. Для простоты данные варианты осуществления изобретения не были конкретно изложены *in haec verba* в данном документе. Также отмечается, что термины «включающий» и «содержащий» предназначены для того, чтобы быть открытыми и допускать включение дополнительных элементов или шагов. Когда указаны диапазоны, включаются конечные точки. Кроме того, если не указано иное или это иным образом не очевидно из контекста и понимания специалиста в данной области техники, значения, которые выражаются как диапазоны, могут принимать любое конкретное значение или поддиапазон в указанных диапазонах в разных вариантах осуществления изобретения, до десятой части единицы нижнего предела диапазона, если из контекста явно следует иное.

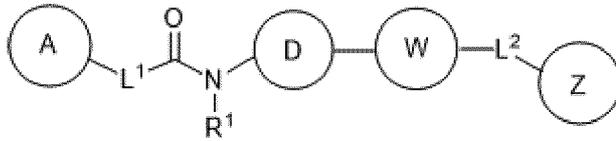
Эта заявка относится к различным выданным патентам, опубликованным патентным заявкам, журнальным статьям и другим публикациям, все из которых включены сюда путем ссылки. Если есть конфликт между любыми включенными ссылками и настоящим описанием, описание должно быть главным. Кроме того, любой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения, который относится к уровню техники, может быть явно исключен из любого одного или более пунктов формулы изобретения. Поскольку такие варианты осуществления считаются известными специалисту в данной области техники, они могут быть исключены, даже если исключение явно здесь не указано. Любой

конкретный вариант осуществления изобретения может быть исключен из любой заявки по любому пункту, независимо от того, связано ли это с существованием предшествующего уровня техники.

Специалисты в данной области техники узнают или смогут установить, используя не более чем обычные эксперименты, многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления изобретения, описанных здесь. Объем настоящих вариантов осуществления, описанных здесь, не ограничивается приведенным выше описанием, а скорее соответствует изложенным в прилагаемой формуле изобретения. Специалисты в данной области техники поймут, что различные изменения и модификации этого описания могут быть сделаны без отклонения от сущности или объема настоящего изобретения, как определено в следующей формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



Формула (I)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид или стереоизомер, где:

D представляет собой мостиковый бициклический циклоалкил, мостиковый бициклический гетероцикл, кубанил, циклогексил, циклобутил или тетрагидропиранил, где каждый мостиковый бициклический циклоалкил, мостиковый бициклический гетероцикл, кубанил, циклогексил, циклобутил или тетрагидропиранил необязательно замещенный на одном или более доступных атомах углерода 1-4 R^X; и где если мостиковый бициклический гетероцикл содержит заместимый азотсодержащий фрагмент, заместимый азотсодержащий фрагмент может быть необязательно замещен R^{N1};

L¹ представляет собой связь, C₁-C₆ алкилен, 2-7-членный гетероалкилен или -O-, где C₁-C₆ алкилен или 2-7-членный гетероалкилен необязательно замещен 1-5 R^{L1};

L² представляет собой C₁-C₆ алкилен, 2-7-членный гетероалкилен, связь, -NR^{N2}-, -O- или -S(O)_w- (где w равно 0, 1 или 2); где C₁-C₆ алкилен или 2-7-членный гетероалкилен необязательно замещен 1-5 R^{L2};

R¹ представляет собой водород или C₁-C₆ алкил;

W представляет собой 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный, моноциклический азотсодержащий гетероцикл; где 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл необязательно замещен на одном или более доступных атомах углерода 1-5 R^W; и где если 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл содержит заместимый азотсодержащий фрагмент, заместимый азотсодержащий фрагмент может быть необязательно замещен R^{N3}; и где W присоединен к D посредством доступного атома азота или атома углерода на W;

A и Z каждый независимо представляют собой фенил или 5-6-членный гетероарил, где каждый фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен на одном или более доступных атомах углерода 1-5 R^Y; и где если 5-6-членный гетероарил содержит заместимый азотсодержащий фрагмент, заместимый азотсодержащий фрагмент может быть необязательно замещен R^{N4};

каждый R^{L1} независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила, гидрокси-C₁-C₆ алкила, галоген-C₁-C₆ алкила, амино-C₁-C₆ алкила, циано-C₁-C₆ алкила, оксо, галогена, циано, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OH, -C(O)OR^D, -SR^E, -S(O)R^D, и -S(O)₂R^D;

каждый R^{L2} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆ алкила, гидрокси-C₁-C₆ алкила, галоген-C₁-C₆ алкила, амино-C₁-C₆ алкила, циано-C₁-C₆ алкила,

оксо, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^{BR^C}$, $-NR^{BC}(O)R^D$, $-C(O)NR^{BR^C}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$ и $-S(O)_2R^D$;

R^{N1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, гидрокси- C_2 - C_6 алкила, галоген- C_2 - C_6 алкила, amino- C_2 - C_6 алкила, циано- C_2 - C_6 алкила, $-C(O)NR^{BR^C}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ и $-S(O)_2R^D$;

R^{N2} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, гидрокси- C_2 - C_6 алкила, галоген- C_2 - C_6 алкила, amino- C_2 - C_6 алкила, циано- C_2 - C_6 алкила, $-C(O)NR^{BR^C}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ и $-S(O)_2R^D$;

R^{N3} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, гидрокси- C_2 - C_6 алкила, галоген- C_2 - C_6 алкила, amino- C_2 - C_6 алкила, циано- C_2 - C_6 алкила, $-C(O)NR^{BR^C}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ и $-S(O)_2R^D$;

R^{N4} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, гидрокси- C_2 - C_6 алкила, галоген- C_2 - C_6 алкила, amino- C_2 - C_6 алкила, циано- C_2 - C_6 алкила, $-C(O)NR^{BR^C}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ и $-S(O)_2R^D$;

каждый R^W независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, гидрокси- C_1 - C_6 алкила, галоген- C_1 - C_6 алкила, amino- C_1 - C_6 алкила, циано- C_1 - C_6 алкила, оксо, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^{BR^C}$, $-NR^{BC}(O)R^D$, $-C(O)NR^{BR^C}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$ и $-S(O)_2R^D$;

каждый R^X независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, гидрокси- C_1 - C_6 алкила, галоген- C_1 - C_6 алкила, amino- C_1 - C_6 алкила, циано- C_1 - C_6 алкила, оксо, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^{BR^C}$, $-NR^{BC}(O)R^D$, $-C(O)NR^{BR^C}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$ и $-S(O)_2R^D$;

каждый R^Y независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, гидрокси- C_1 - C_6 алкила, галоген- C_1 - C_6 алкила, галоген- C_1 - C_6 алкокси, amino- C_1 - C_6 алкила, циано- C_1 - C_6 алкила, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^{BR^C}$, $-NR^{BC}(O)R^D$, $-C(O)NR^{BR^C}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)R^D$, $-S(O)_2R^D$, и G^1 ; или

2 R^Y группы на смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный конденсированный циклоалкил, 3-7-членный конденсированный гетероциклил, конденсированный арил или 5-6-членный конденсированный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-5 R^X ;

каждый G^1 независимо представляет собой 3-7-членный циклоалкил, 3-7-членный гетероциклил, арил или 5-6-членный гетероарил, где каждый 3-7-членный циклоалкил, 3-7-членный гетероциклил, арил или 5-6-членный гетероарил, необязательно замещен 1-3 R^Z ;

каждый R^Z независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, гидрокси- C_1 - C_6 алкила, галоген- C_1 - C_6 алкила, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^{BR^C}$, $-NR^{BC}(O)R^D$, $-C(O)NR^{BR^C}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$ и $-S(O)_2R^D$;

R^A представляет собой, в каждом случае, независимо водород, C_1 - C_6 алкил, галоген- C_1 - C_6 алкил, $-C(O)NR^{BR^C}$, $-C(O)R^D$ или $-C(O)OR^D$;

каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил; или

R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное

гетероциклическое кольцо, обязательно замещенное 1-3 R^Z ;

каждый R^D независимо представляет собой C_1-C_6 алкил или галоген- C_1-C_6 алкил;

каждый R^E независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или галоген- C_1-C_6 алкил;

каждый R^F независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или галоген; и

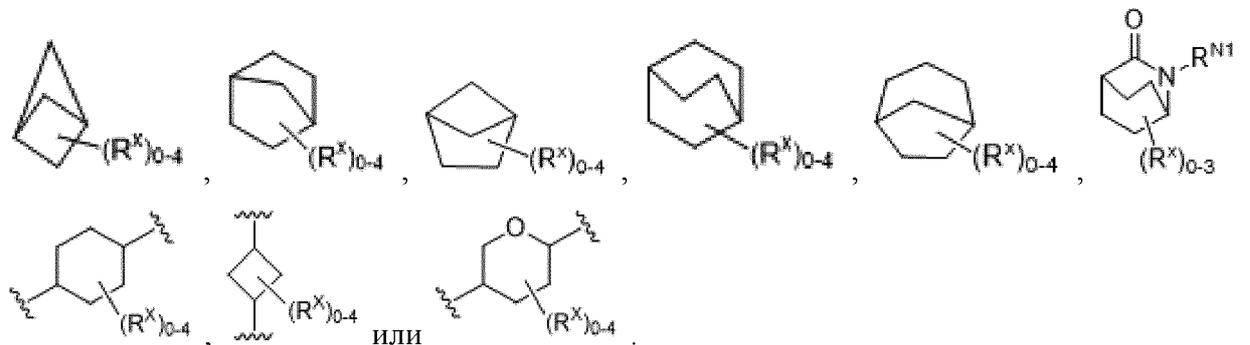
m равно 1, когда R^F представляет собой водород или C_1-C_6 алкил, 3, когда R^F представляет собой C_1-C_6 алкил, или 5, когда R^F представляет собой галоген;

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что D представляет собой мостиковый бициклический циклоалкил, мостиковый бициклический гетероциклический, циклогексил, циклобутил или тетрагидропиранил, каждый обязательно замещен 1-4 R^X .

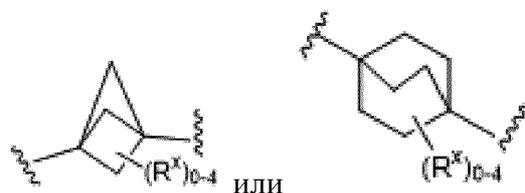
3. Соединение по любому из пп. 1-2, отличающееся тем, что D представляет собой мостиковый бициклический 5-8-членный циклоалкил, мостиковый бициклический 5-8-членный гетероциклический, циклогексил, циклобутил или тетрагидропиранил, каждый обязательно замещен 1-4 R^X .

4. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что D представляет собой бицикло[1.1.1]пентан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.1.1]гексан, бицикло[2.2.2]октан, бицикло[3.2.1]октан, 2-азабицикло[2.2.2]октан, циклогексил, циклобутил или тетрагидропиранил, каждый из которых обязательно замещен 1-4 R^X группами.

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



6. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что D представляет собой



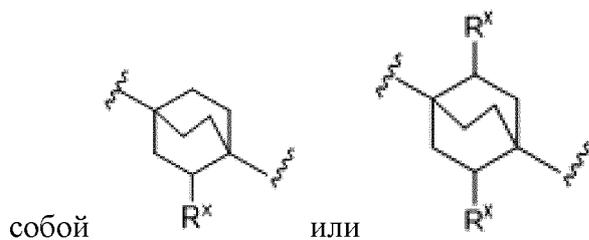
7. Соединение по любому из пп. 1-6, отличающееся тем, что D замещен 0 R^X .

8. Соединение по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что D представляет собой



9. Соединение по любому из пп. 1-6, отличающееся тем, что D замещен 1 или 2 R^X .

10. Соединение по любому из пп. 1-6 и 9, отличающееся тем, что D представляет



11. Соединение по любому из пп. 9-10, отличающееся тем, что каждый R^X независимо выбран из группы, состоящей из оксо, $-OR^A$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, галогена и гидроксигруппы $-C_1-C_6$ алкила.

12. Соединение по любому из пп. 1-11, отличающееся тем, что L^1 представляет собой 2-7-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-5 R^{L1} ; и L^2 представляет собой C_1-C_6 алкилен, необязательно замещенный 1-5 R^{L2} , 2-7-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-5 R^{L2} , связь, $-NR^{N2}$ - или $-O$ -.

13. Соединение по любому из пп. 1-12, отличающееся тем, что L^1 представляет собой 2-7-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 0 R^{L1} ; и L^2 представляет собой C_1-C_6 алкилен, необязательно замещенный 0 R^{L2} , 2-7-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 0 R^{L2} , связь, $-NR^{N2}$ - или $-O$ -.

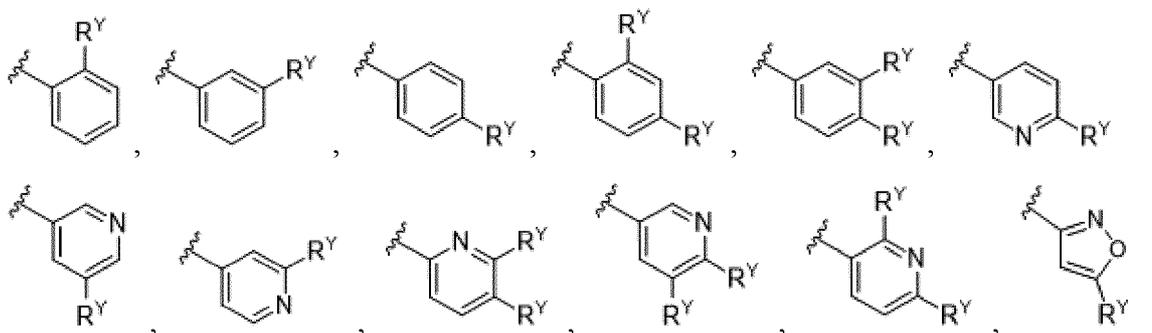
14. Соединение по любому из пп. 1-13, отличающееся тем, что L^1 представляет собой связь, CH_2O^* , $CH_2CH_2O^*OCH_2^*$ или $CH_2OCH_2^*$; и L^2 выбран из связи, CH_2O^* , $-OCH_2^*$, $-CH_2-$, $-NH-$, $-NCH_3-$ или $-O-$, где « $*$ » указывает точку присоединения к А или Z соответственно.

15. Соединение по любому из пп. 1-14, отличающееся тем, что R^1 представляет собой водород или CH_3 .

16. Соединение по любому из пп. 1-15, отличающееся тем, что каждый из А и Z независимо представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, где каждый фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1-5 R^Y , и каждый R^Y независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, галоген- C_1-C_6 алкил, галоген- C_1-C_6 алкокси, галоген, циано, $-OR^A$ или G^1 .

17. Соединение по любому из пп. 1-16, отличающееся тем, что каждый из А и Z независимо представляет собой фенил, пиридил, изоксазол, пиразинил, тиазол или пиразолил, каждый из которых необязательно замещен 1-5 R^Y группами.

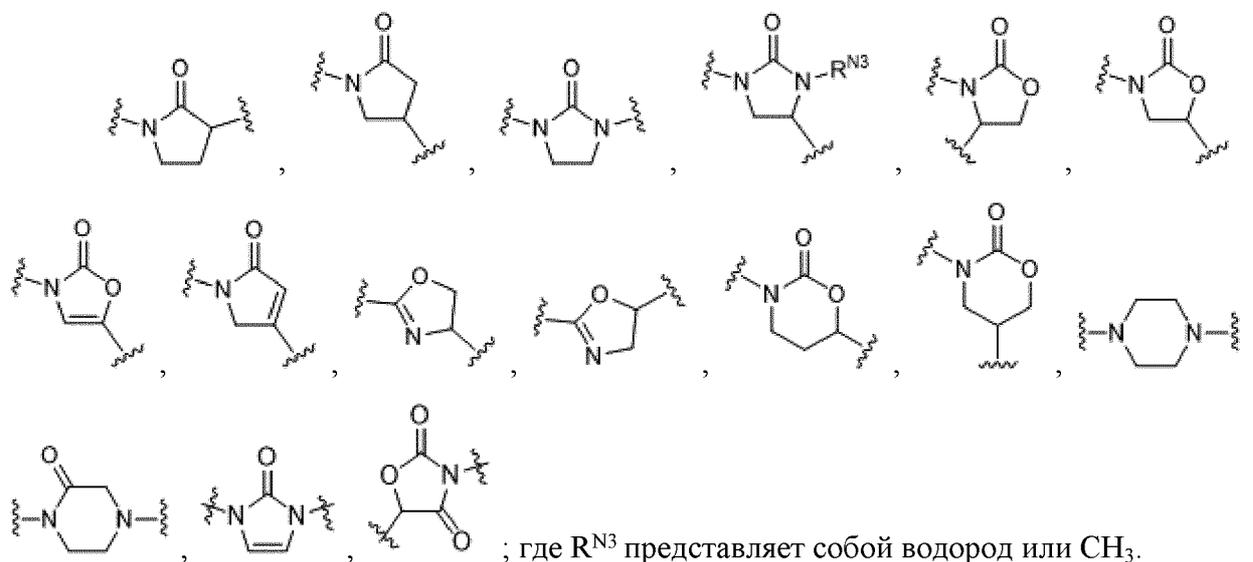
18. Соединение по любому из пп. 1-17, отличающееся тем, что каждый из А и Z независимо выбран из группы, состоящей из:



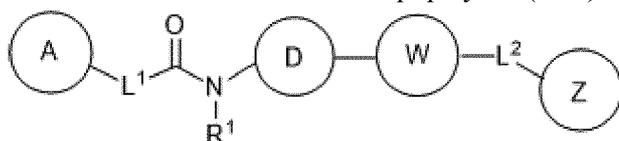
24. Соединение по любому из пп. 1-23, отличающееся тем, что W представляет собой пирролидиноновый, имидазолидиноновый, дигидроимидазолидиноновый, оксазолидиноновый, оксазолидиндионовый, оксазолоновый, дигидропирролоновый, пиперазиновый, пиперазиноновый, оксазиноновый или дигидрооксазоловый фрагмент, каждый из которых необязательно замещен 1-4 R^W группами.

25. Соединение по любому из пп. 1-24, отличающееся тем, что W представляет собой пирролидин-2-оновый, имидазолидин-2-оновый, оксазолидин-2-оновый, оксазол-2-оновый, 1,5-дигидропиррол-2-оновый, пиперазиновый, пиперазиноновый, 1,3-оксазинан-2-оновый, 4,5-дигидрооксазоловый, 1,3-дигидро-2H-имидазол-2-оновый, оксазолидин-2,4-дионовый фрагмент, каждый из которых необязательно замещен 1-4 R^W группами, и каждый R^W независимо представляет собой C₁-C₆ алкил, галоген-C₁-C₆ алкил, галоген, оксо, циано или -OR^A.

26. Соединение по любому из пп. 1-25, отличающееся тем, что W выбран из группы, состоящей из:



27. Соединение по любому из пп. 1-26, отличающееся тем, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-а):



Формула (I-а)

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер, где:

D представляет собой бицикло[1.1.1]пентанил, бицикло[2.2.2]октанил, циклогексил, циклобутил или тетрагидропиранил, каждый из которых необязательно замещен 1-4 R^X группами;

L¹ представляет собой CH₂O-* или CH₂OCH₂-, где «-*» обозначает точку присоединения к A;

L² выбран из связи, CH₂O-*, -OCH₂-, -CH₂-, -NH-, -NCH₃- или -O-, где «-*»

указывает точку присоединения к Z;

W представляет собой пирролидиноновый, имидазолидиноновый, дигидроимидазолидиноновый, оксазолидиноновый, оксазолидиндионовый, оксазолоновый, дигидропирролоновый, пиперазиновый, пиперазиновый, оксазиновый или дигидрооксазоловый фрагмент, каждый из которых необязательно замещен 1-4 R^W группами и где имидазолидинон может быть необязательно замещен на доступном атоме азота водородом или CH₃;

A представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен 1-5 R^Y группами;

Z представляет собой фенил, пиридил, изоксазолил, тиазолил, пиазинил или пиразолил, каждый из которых необязательно замещен на одном или более доступных атомах углерода 1-5 R^Y группами; и причем пиразолил может быть необязательно замещен на доступном атоме азота водородом или CH₃;

каждый R^W независимо представляет собой фтор, хлор, оксо, OH, OCH₃, CHF₂, OCF₃, CF₃, CH₃, CH₂CH₃ или CH(CH₃)₂;

каждый R^X независимо представляет собой фтор, оксо, OH, OCH₃, C(O)OH или C(O)OCH₃;

каждый R^Y независимо представляет собой хлор, фтор, CF₃, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, OCH₃, OCH(CH₃)₂ или CN; или

2 R^Y группы на смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фуранильное, пирролильное, или диоксоланильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено 1-2 R^X; и

R¹ представляет собой водород.

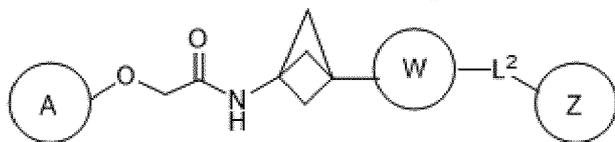
28. Соединение по любому из пп. 1-27, отличающееся тем, что соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (I-b):



Формула (I-b)

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер, где каждый из A, W, Z, L¹, и L² соответствует определению Формулы (I).

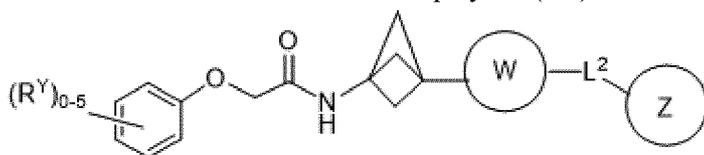
29. Соединение по любому из пп. 1-28, отличающееся тем, что соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (I-c):



Формула (I-c)

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер.

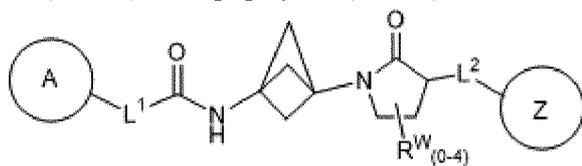
30. Соединение по любому из пп. 1-29, отличающееся тем, что соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (I-d):



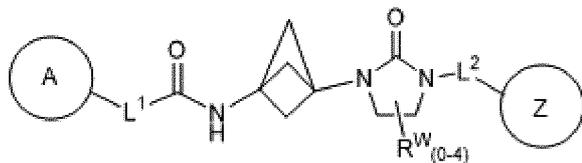
Формула (I-d)

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер.

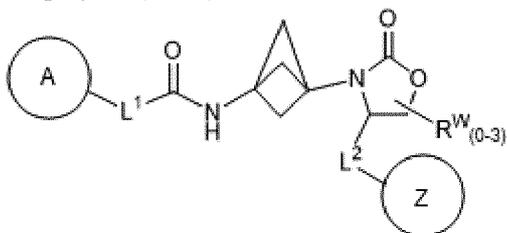
31. Соединение по любому из пп. 1-28, отличающееся тем, что соединение Формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-e-1), формулы (I-e-2), формулы (I-e-3), формулы (I-e-4), формулы (I-e-5), формулы (I-e-6), формулы (I-e-7), формулы (I-e-8), формулы (I-e-9), формулы (I-e-10), формулы (I-e-11), формулы (I-e-12), формулы (I-e-13), формулы (I-e-14) или формулы (I-e-15):



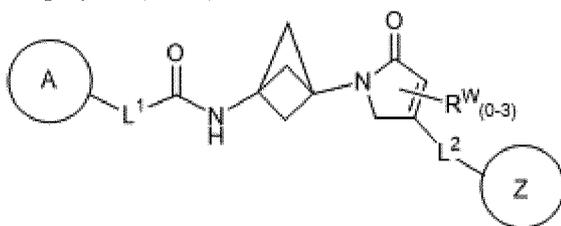
Формула (I-e-1)



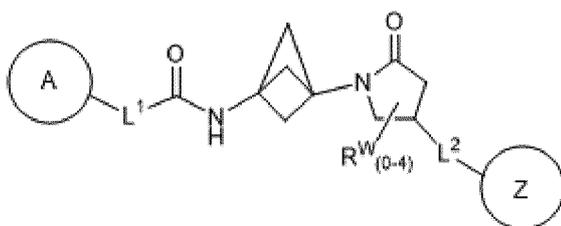
Формула (I-e-2)



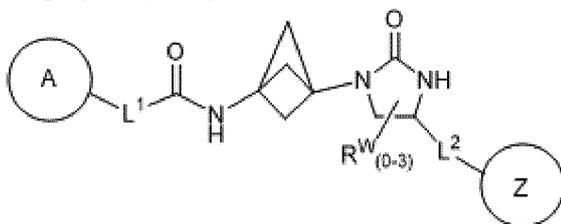
Формула (I-e-3)



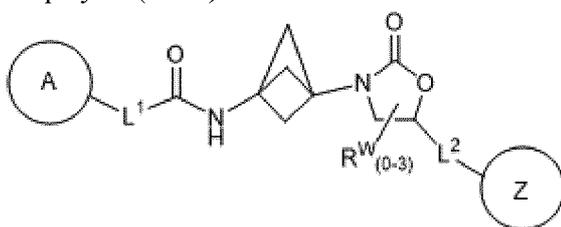
Формула (I-e-4)



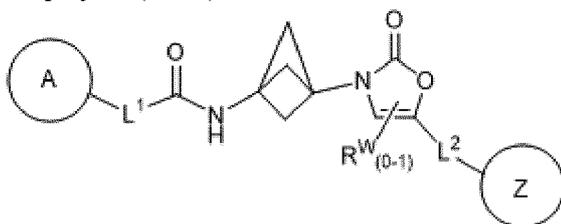
Формула (I-e-5)



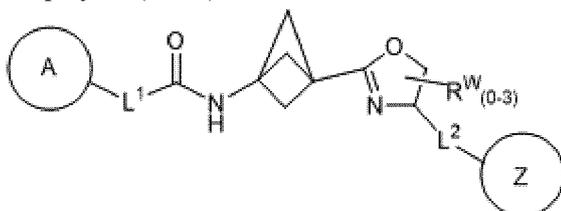
Формула (I-e-6)



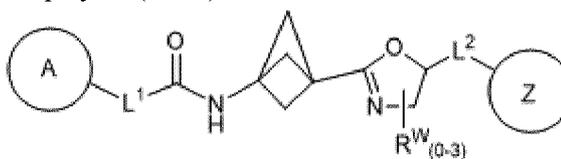
Формула (I-e-7)



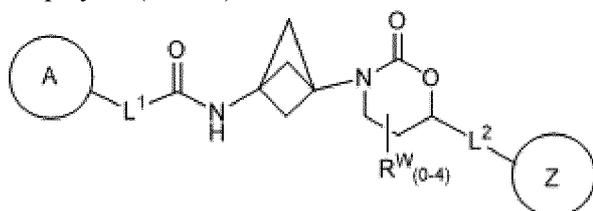
Формула (I-e-8)



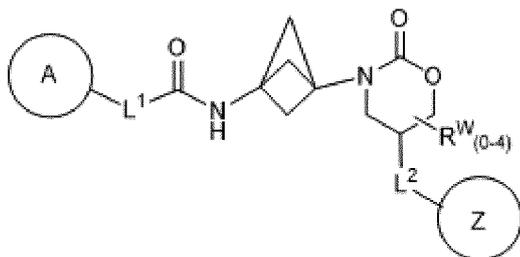
Формула (I-e-9)



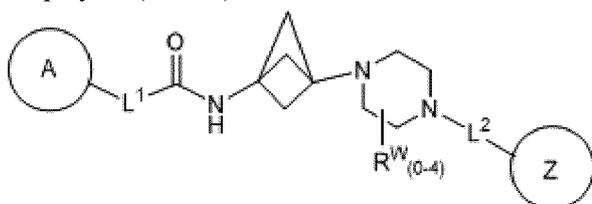
Формула (I-e-10)



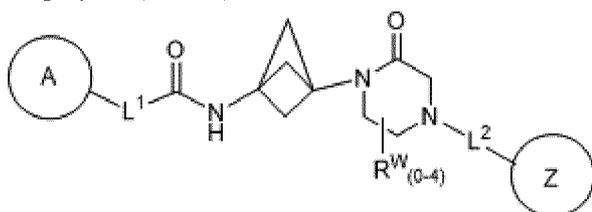
Формула (I-e-11)



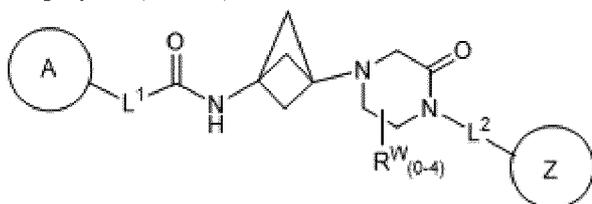
Формула (I-e-12)



Формула (I-e-13)



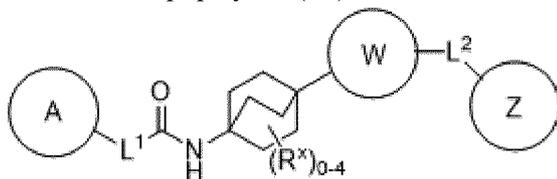
Формула (I-e-14)



Формула (I-e-15)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер.

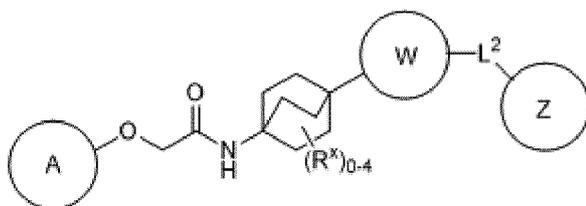
32. Соединение по любому из пп. 1-27, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-f):



Формула (I-f)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер.

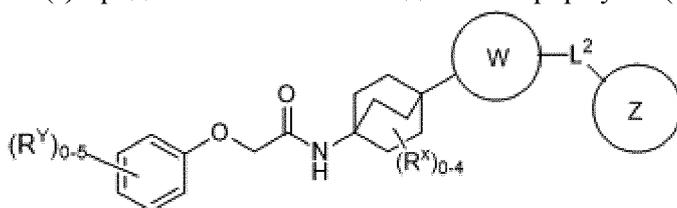
33. Соединение по любому из пп. 1-27 и 32 отличающееся тем, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-g):



Формула (I-g)

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер.

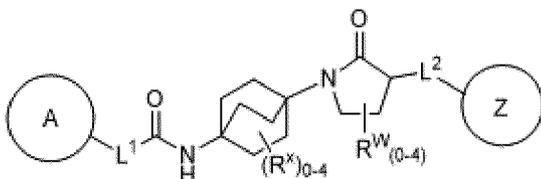
34. Соединение по любому из пп. 1-27 и 32-33, отличающееся тем, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-h):



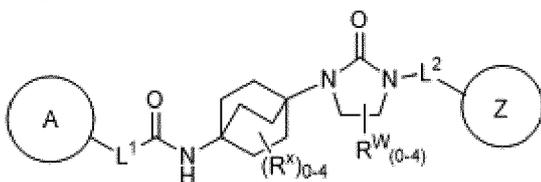
Формула (I-h)

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер.

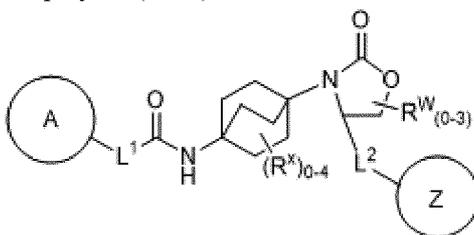
35. Соединение по любому из пп. 1-27 и 32-34, отличающееся тем, что соединение Формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-i-1), формулы (I-i-2), формулы (I-i-3), формулы (I-i-4), формулы (I-i-5), формулы (I-i-6), формулы (I-i-7), формулы (I-i-8), формулы (I-i-9), формулы (I-i-10), формулы (I-i-11), формулы (I-i-12), формулы (I-i-13), формулы (I-i-14) или формулы (I-i-15):



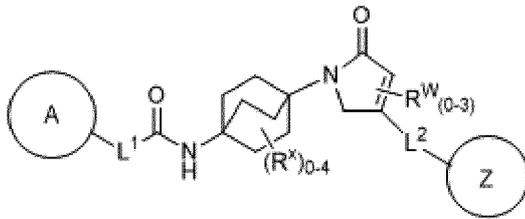
Формула (I-i-1)



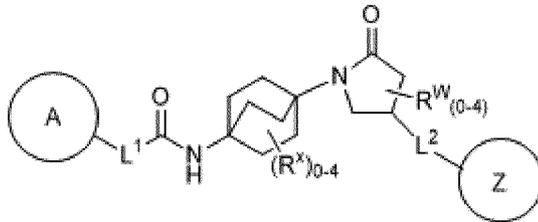
Формула (I-i-2)



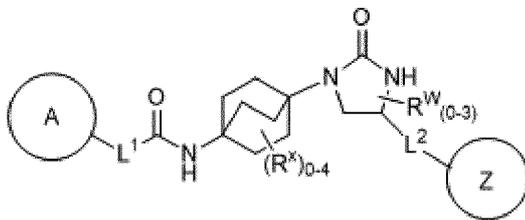
Формула (I-i-3)



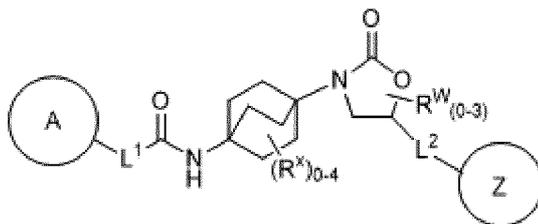
Формула (I-i-4)



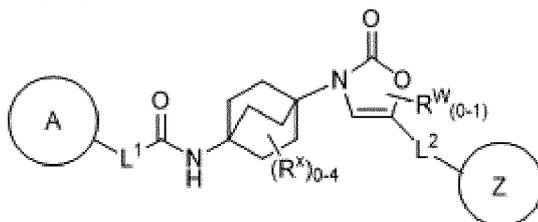
Формула (I-i-5)



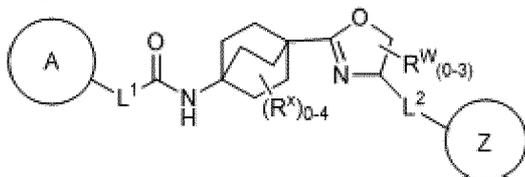
Формула (I-i-6)



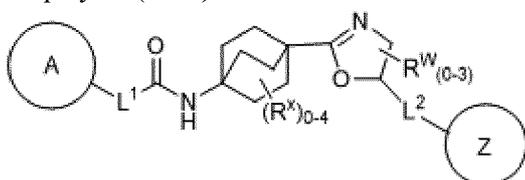
Формула (I-i-7)



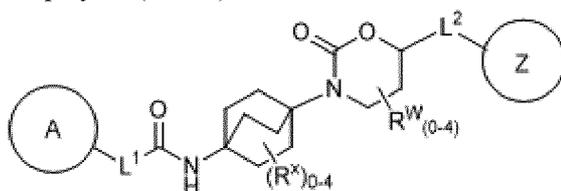
Формула (I-i-8)



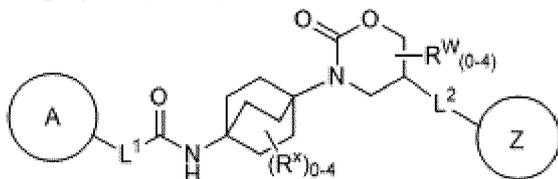
Формула (I-i-9)



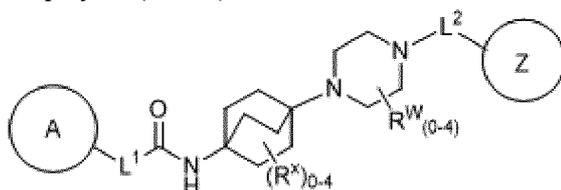
Формула (I-i-10)



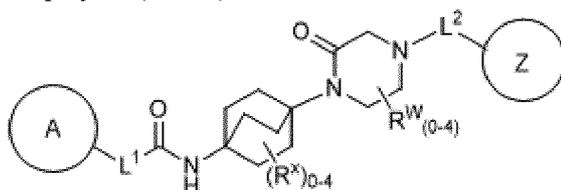
Формула (I-i-11)



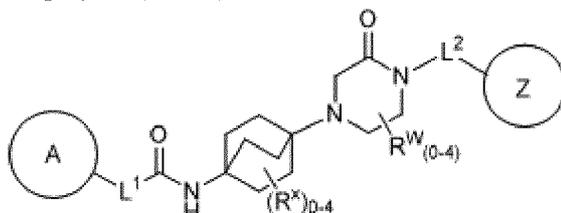
Формула (I-i-12)



Формула (I-i-13)



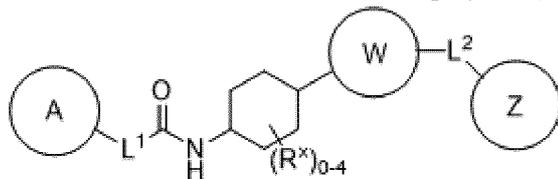
Формула (I-i-14)



Формула (I-i-15)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер.

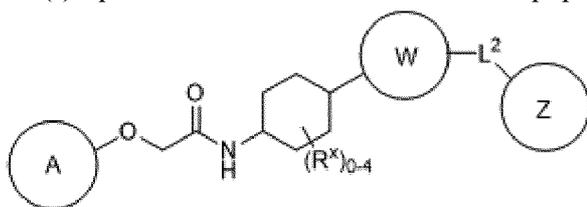
36. Соединение по любому из пп. 1-27, отличающееся тем, что соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (I-j):



Формула (I-j)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер.

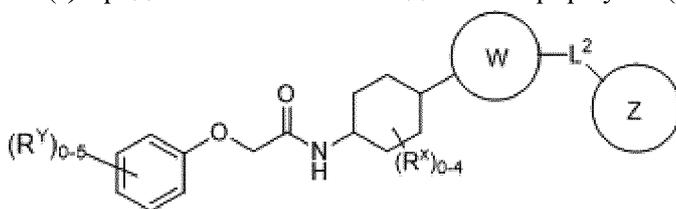
37. Соединение по любому из пп. 1-27 и 36, отличающееся тем, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-k):



Формула (I-k)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер.

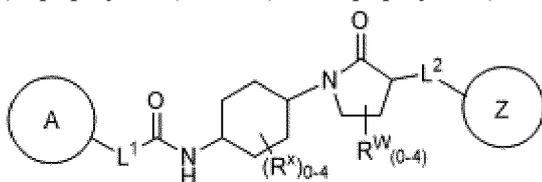
38. Соединение по любому из пп. 1-27 и 36-37, отличающееся тем, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-l):



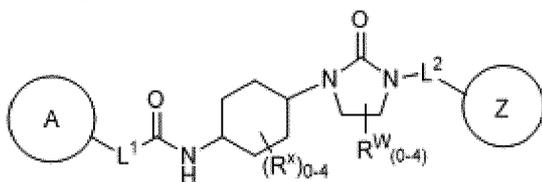
Формула (I-l)

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер.

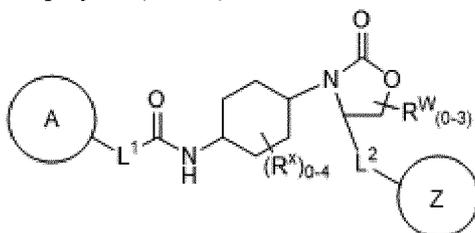
39. Соединение по любому из пп. 1-27 и 36-38, отличающееся тем, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-m-1), формулы (I-m-2), формулы (I-m-3), формулы (I-m-4), формулы (I-m-5), формулы (I-m-6), формулы (I-m-7), формулы (I-m-8), формулы (I-m-9), формулы (I-m-10), формулы (I-m-11), формулы (I-m-12), формулы (I-m-13), формулы (I-m-14) или формулы (I-m-15):



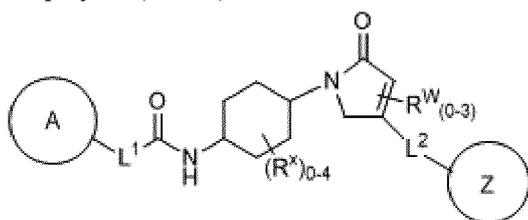
Формула (I-m-1)



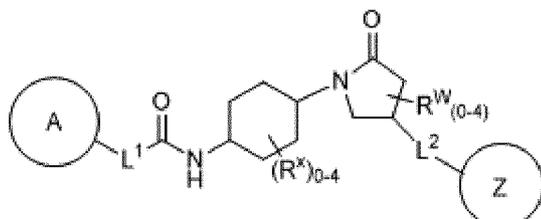
Формула (I-m-2)



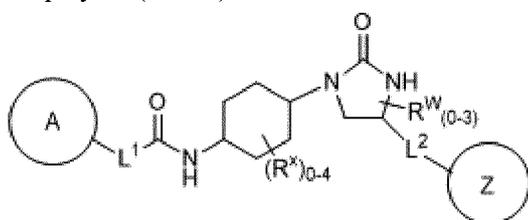
Формула (I-m-3)



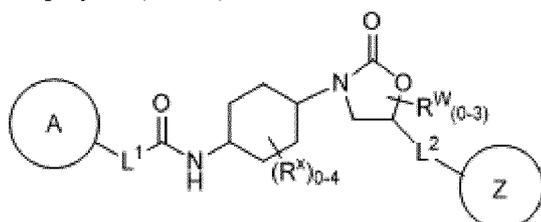
Формула (I-m-4)



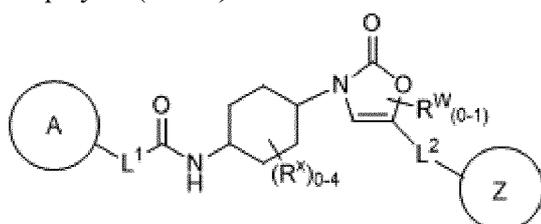
Формула (I-m-5)



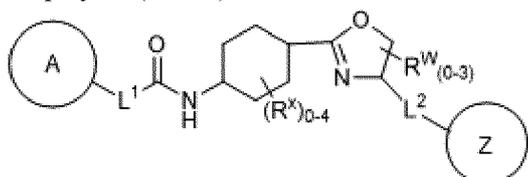
Формула (I-m-6)



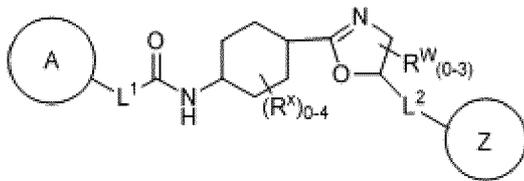
Формула (I-m-7)



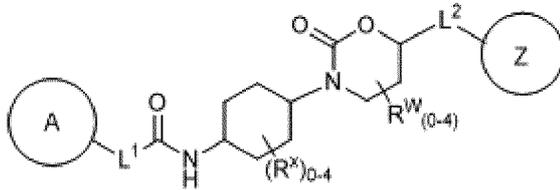
Формула (I-m-8)



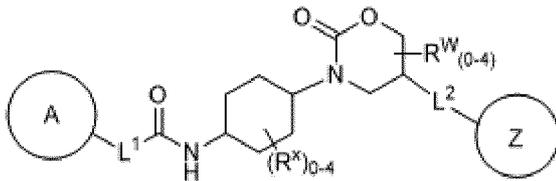
Формула (I-m-9)



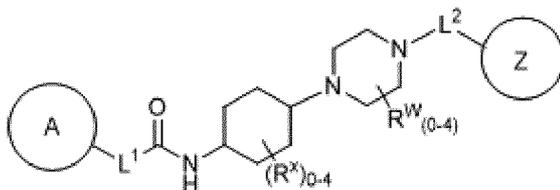
Формула (I-m-10)



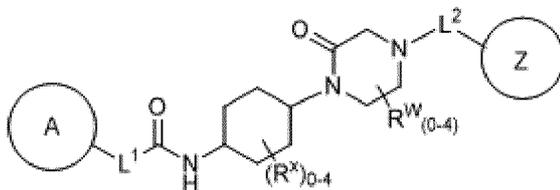
Формула (I-m-11)



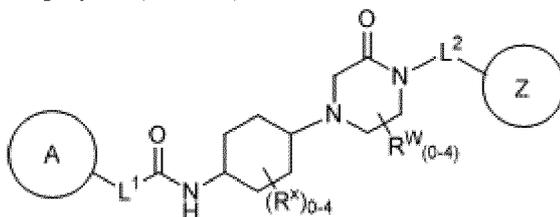
Формула (I-m-12)



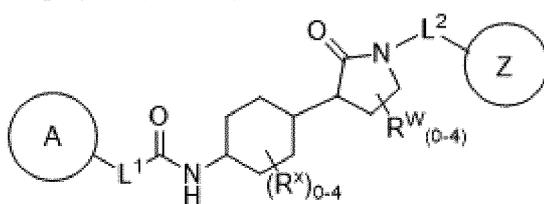
Формула (I-m-13)



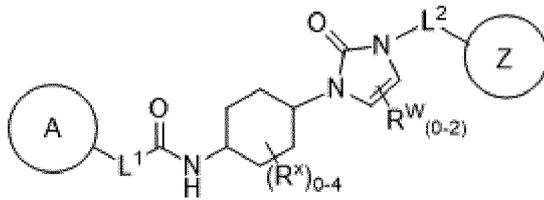
Формула (I-m-14)



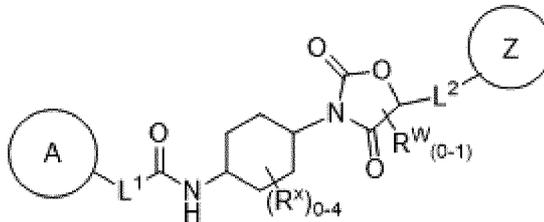
Формула (I-m-15)



Формула (I-m-16)



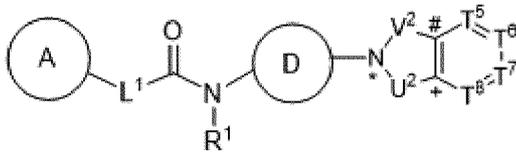
Формула (I-m-17)



Формула (I-m-18)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер.

40. Соединение Формулы (II):



Формула (II)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер, где:

D представляет собой бицикло[1.1.1]пентан, бицикло[2.2.2]октан, циклогексил, циклобутил или тетрагидропиранил каждый из которых необязательно замещен 1-4 R^X группами;

L¹ представляет собой связь, C₁-C₆ алкилен, 2-7-членный гетероалкилен или -O-, где C₁-C₆ алкилен или 2-7-членный гетероалкилен необязательно замещен 1-5 R^{L1};

R¹ представляет собой водород или C₁-C₆алкил;

A представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, где фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен на одном или более доступных атомах углерода 1-5 R^Y; и где если 5-6-членный гетероарил содержит заместимый азотсодержащий фрагмент, заместимый азотсодержащий фрагмент может быть необязательно замещен R^{N4};

T⁵ представляет собой азот или C(R^T);

T⁶ представляет собой азот или C(R^T);

T⁷ представляет собой азот или C(R^T);

T⁸ представляет собой азот или C(R^T);

где не более двух T⁵, T⁶, T⁷ и T⁸ могут представлять собой азот;

V² выбран из группы, состоящей из *-C(R^{V21}R^{V22})-#, *-C(R^{V21}R^{V22})-C(R^{V23}R^{V24})-#, *-C(R^{V21}R^{V22})-C(R^{V23}R^{V24})-C(R^{V23}R^{V24})-#, *-C(R^{V21}R^{V22})-C(R^{V21}R^{V22})-O-#, *-C(R^{V21}R^{V22})-C(R^{V21}R^{V22})-NR^{N4}-#, *-C(R^{V21}R^{V22})-NR^{N4}-#, *-C(O)-C(R^{V23}R^{V24})-#, *-C(O)-C(R^{V23}R^{V24})-

$C(R^{V23}R^{V24})_{-}\#$, $*-C(O)-NR^{N4}_{-}\#$, $*-C(O)_{-}\#$ и $*-C(O)-O_{-}\#$, где «*-» и «-#» указывают точку присоединения V^2 , как указано в Формуле (II);

U^2 выбран из группы, состоящей из связи, $*-C(O)_{-}+$, и $*-C(R^{U21}R^{U22})_{-}+$, где «*-» и «-+» указывает точку присоединения U^2 , как указано в Формуле (II);

где если V^2 представляет собой $*-C(R^{V21}R^{V22})_{-}\#$, U^2 не является связью;

R^{U21} и R^{U22} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидрокси- C_2-C_6 алкила, галоген- C_2-C_6 алкила, амино- C_2-C_6 алкила, циано- C_2-C_6 алкила, $-OH$, $-C(O)NR^{BR^C}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, C_2-C_6 алкил- $C(O)OH$ и C_2-C_6 алкил- $C(O)OR^D$;

R^{V21} и R^{V22} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидрокси- C_2-C_6 алкила, галоген- C_2-C_6 алкила, амино- C_2-C_6 алкила, циано- C_2-C_6 алкил, $-OH$, $-C(O)NR^{BR^C}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$ и $-C(O)OR^D$; и

R^{V23} и R^{V24} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидрокси- C_1-C_6 алкила, галоген- C_1-C_6 алкила, амино- C_1-C_6 алкила, циано- C_1-C_6 алкила, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^{BR^C}$, $-NR^{BC}(O)R^D$, $-C(O)NR^{BR^C}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$ и $-S(O)_2R^D$;

каждый R^{L1} независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, гидрокси- C_1-C_6 алкила, галоген- C_1-C_6 алкила, амино- C_1-C_6 алкила, циано- C_1-C_6 алкила, оксо, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^{BR^C}$, $-NR^{BC}(O)R^D$, $-C(O)NR^{BR^C}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$, и $-S(O)_2R^D$;

R^{N4} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидрокси- C_2-C_6 алкила, галоген- C_2-C_6 алкила, амино- C_2-C_6 алкила, циано- C_2-C_6 алкила, $-C(O)NR^{BR^C}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ и $-S(O)_2R^D$;

каждый R^T независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидрокси- C_1-C_6 алкила, галоген- C_1-C_6 алкила, галоген- C_1-C_6 алкокси, амино- C_1-C_6 алкила, циано- C_1-C_6 алкила, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^{BR^C}$, $-NR^{BC}(O)R^D$, $-C(O)NR^{BR^C}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)R^D$ и $-S(O)_2R^D$; или

2 R^T группы на смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный конденсированный циклоалкил, 3-7-членный конденсированный гетероциклил, конденсированный арил или 5-6-членный конденсированный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-5 R^X ;

каждый R^X независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидрокси- C_1-C_6 алкила, галоген- C_1-C_6 алкила, амино- C_1-C_6 алкила, циано- C_1-C_6 алкила, оксо, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^{BR^C}$, $-NR^{BC}(O)R^D$, $-C(O)NR^{BR^C}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$ и $-S(O)_2R^D$;

каждый R^Y независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидрокси- C_1-C_6 алкила, галоген- C_1-C_6 алкила, галоген- C_1-C_6 алкокси, амино- C_1-C_6 алкила, циано- C_1-C_6 алкила, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^{BR^C}$, $-NR^{BC}(O)R^D$, $-C(O)NR^{BR^C}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)R^D$, $-S(O)_2R^D$, и G^1 ; или

2 R^Y группы на смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены,

образуют 3-7-членный конденсированный циклоалкил, 3-7-членный конденсированный гетероциклил, конденсированный арил или 5-6-членный конденсированный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-5 R^X ;

каждый G^1 независимо представляет собой 3-7-членный циклоалкил, 3-7-членный гетероциклил, арил или 5-6-членный гетероарил, где каждый 3-7-членный циклоалкил, 3-7-членный гетероциклил, арил или 5-6-членный гетероарил, необязательно замещен 1-3 R^Z ;

каждый R^Z независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, гидроксид- C_1 - C_6 алкила, галоген- C_1 - C_6 алкила, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$ и $-S(O)_2 R^D$;

R^A представляет собой, в каждом случае, независимо водород, C_1 - C_6 алкил, галоген- C_1 - C_6 алкил, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$ или $-C(O)OR^D$;

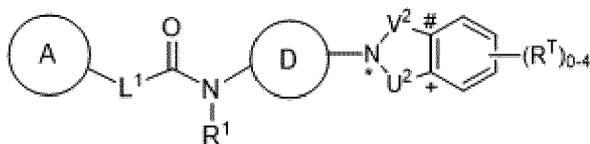
каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил; или R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное 1-3 R^Z ;

каждый R^D независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил или галоген- C_1 - C_6 алкил;

каждый R^E независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или галоген- C_1 - C_6 алкил;

каждый R^F независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или галоген; и m равно 1, когда R^F представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил, 3, когда R^F представляет собой C_1 - C_6 алкил, или 5, когда R^F представляет собой галоген;

41. Соединение по п. 40, отличающееся тем, что соединение представлено:



42. Соединение по любому из пп. 40--41, отличающееся тем, что V^2 выбран из группы, состоящей из $^*C(R^{V21}R^{V22})-^\#$, $^*C(R^{V21}R^{V22})-C(R^{V23}R^{V24})-^\#$, $^*C(O)-C(R^{V23}R^{V24})-^\#$, и $^*C(R^{V21}R^{V22})-C(R^{V23}R^{V24})-C(R^{V23}R^{V24})-^\#$; где « * » и « $^\#$ » указывает точку присоединения V^2 , как указано в Формуле (II).

43. Соединение по любому из пп. 40-42, отличающееся тем, что каждый из R^{V21} и R^{V22} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, $-OH$ и C_1 - C_3 алкила.

44. Соединение по любому из пп. 40-43, отличающееся тем, что каждый из R^{V21} и R^{V22} представляет собой водород или $-OH$.

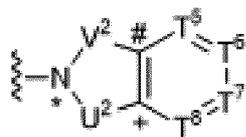
45. Соединение по любому из пп. 40-45, отличающееся тем, что каждый из R^{V23} и R^{V24} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_1 - C_3 алкила, циано, $-OR^A$ и $-NR^B R^C$.

46. Соединение по любому из пп. 40-45, отличающееся тем, что каждый из R^{V23} и R^{V24} представляет собой водород.

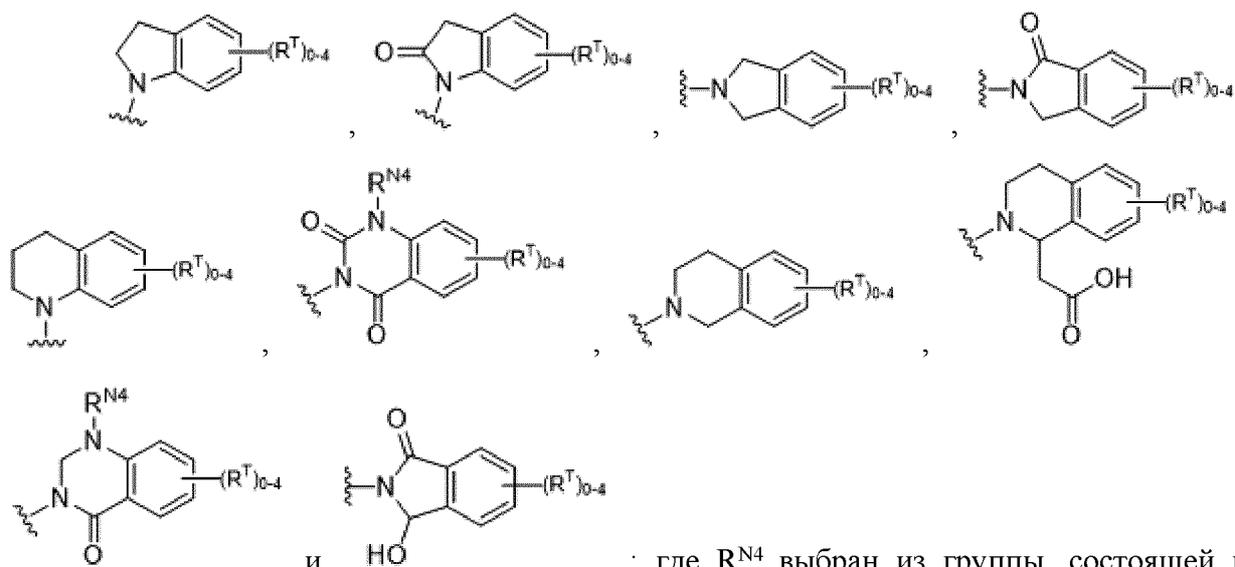
47. Соединение по любому из пп. 40-46, отличающееся тем, что U^2 выбран из группы, состоящей из связи, $^*C(O)-^+$, $^*CH_2-^+$, и $^*CH(CH_2CO_2H)-^+$, где « * » и « $^+$ »

указывает точку присоединения U^2 , как указано в Формуле (II); и V^2 выбран из группы, состоящей из $^*-CH_2-\#$, $^*-CH_2-CH_2-\#$, $^*-C(O)-CH_2-\#$, $^*-C(O)-NH-\#$, $^*-CH_2-NH-\#$, и $^*-CH_2-CH_2-CH_2-\#$, где « * » и « $\#$ » указывает точку присоединения V^2 , как указано в Формуле (II).

48. Соединение по любому из пп. 40-47, отличающееся тем, что фрагмент

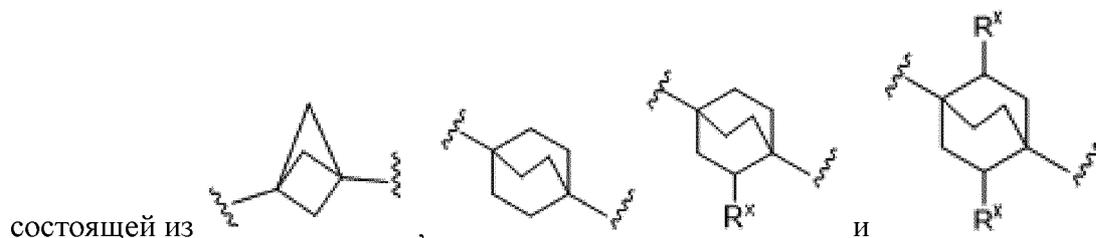


выбран из группы, состоящей из:



; где R^{N4} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, и гидроксид- C_2-C_6 алкила.

49. Соединение по любому из пп. 40-48, отличающееся тем, что D выбран из группы,

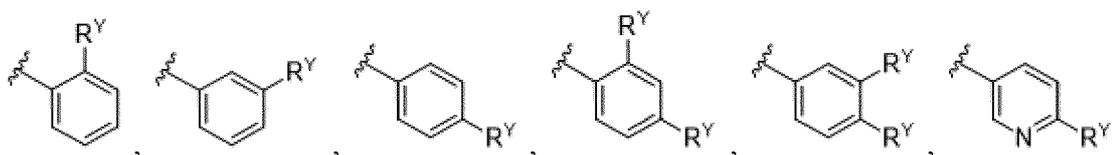


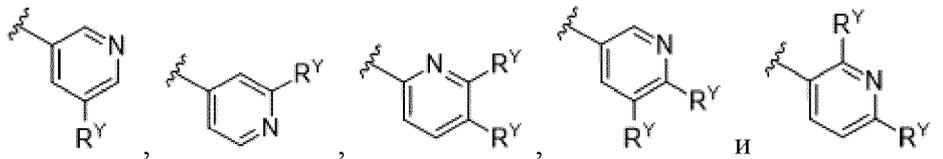
50. Соединение по п. 49, отличающееся тем, что каждый R^x независимо выбран из группы, состоящей из оксо, $-OH$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, галогена и гидроксид- C_1-C_6 алкила.

51. Соединение по любому из пп. 40-50, отличающееся тем, что L^1 представляет собой CH_2O-^* или $CH_2OCH_2-^*$; где « * » указывает точку присоединения к А.

52. Соединение по любому из пп. 40-51, отличающееся тем, что R^1 представляет собой водород или CH_3 .

53. Соединение по любому из пп. 40-52, отличающееся тем, что А выбран из группы, состоящей из:

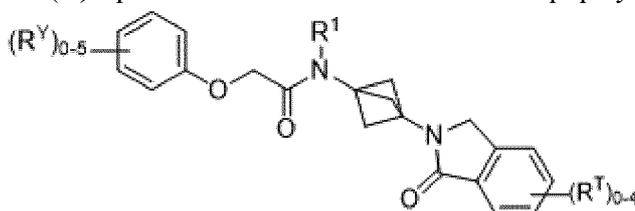




54. Соединение по любому из пп. 40-53, отличающееся тем, что каждый R^Y независимо представляет собой водород, хлор, фтор, CF_3 , CH_3 , CHF_2 , OCF_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OCH_3 , $OCH(CH_3)_2$ или CN .

55. Соединение по любому из пп. 40-54, отличающееся тем, что каждый R^T независимо выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, CHF_2 , CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OCH_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , OCH_2CF_3 , $OCH(CH_3)_2$ и CN .

56. Соединение по любому из пп. 40-55, отличающееся тем, что соединение Формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-а):



Формула (II-а)

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид или стереоизомер, где:

R^1 представляет собой водород или CH_3 ;

каждый R^Y независимо представляет собой водород, хлор, фтор, CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OCH_3 , $OCH(CH_3)_2$ или CN ; и

каждый R^T независимо выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, CHF_2 , CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OCH_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , OCH_2CF_3 , $OCH(CH_3)_2$ и CN .

57. Соединение по любому из пп. 1-56, отличающееся тем, что соединение выбрано из любого соединения, указанного в Таблице 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида или стереоизомера.

58. Фармацевтически приемлемая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-57 и фармацевтически приемлемый носитель.

59. Композиция для применения при лечении нейродегенеративного заболевания, лейкоцистозии, рака, воспалительного заболевания, аутоиммунного заболевания, вирусной инфекции, кожного заболевания, фиброзного заболевания, гемоглобинопатии, заболевания почек, нарушения слуха, заболевания глаз, заболевания опорно-двигательного аппарата, нарушения обмена веществ или митохондриального заболевания у субъекта, причем композиция содержит соединение Формулы (I) или Формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид или стереоизомер, как описано в любом из пп. 1-57.

60. Композиция по п. 59, отличающаяся тем, что нейродегенеративное заболевание включает лейкоцистозию, лейкоэнцефалопатию, гипомиелинизирующее или

демиелинизирующее заболевание, синдром умственной отсталости, когнитивное нарушение, дисфункцию глиальных клеток или повреждение головного мозга.

61. Композиция по любому из пп. 59 или 60, отличающаяся тем, что нейродегенеративное заболевание включает болезнь исчезающего белого вещества головного мозга, детскую атаксию с гипомиелинизацией ЦНС, болезнь Альцгеймера, амиотрофический латеральный склероз, болезнь Крейтцфельда-Якоба, лобно-височную деменцию, синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера, болезнь Гентингтона, деменцию, куру, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона или прионную инфекцию.

62. Композиция по любому из пп. 59-61, где нейродегенеративное заболевание включает болезнь исчезающего белого вещества головного мозга.

63. Композиция по п. 59, отличающаяся тем, что рак включает рак поджелудочной железы, рак головного мозга, множественную миелому или рак секреторных клеток.

64. Композиция по п. 59, где воспалительное заболевание включает послеоперационную когнитивную дисфункцию, артрит, системную эритематозную волчанку (SLE), миастению гравис, диабет, синдром Гийена-Барре, энцефалопатию Хашимото, тиреоидит Хашимото, анкилозирующий спондилоартрит, псориаз, синдром Сергена, васкулит, гломерулонефрит, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Бехчета, болезнь Крона, язвенный колит, буллезный пемфигоид, саркоидоз, ихтиоз, офтальмопатию Грейвса, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Аддисона, витилиго, астму, обыкновенные угри, глютеиновую болезнь, хронический простатит, воспаление органов таза, реперфузионное повреждение, саркоидоз, отторжение трансплантата, интерстициальный цистит, атеросклероз или атопический дерматит.

65. Композиция по п. 59, отличающаяся тем, что заболевания опорно-двигательного аппарата включают в себя мышечную дистрофию, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, первичный боковой склероз, прогрессирующую мышечную атрофию, прогрессирующий бульбарный паралич, псевдобульбарный паралич, атрофию спинного мозга, прогрессирующую спинобульбарную мышечную атрофию, спастичность спинного мозга, атрофию остистой мышцы, миастению гравис, невралгию, фибромиалгию, болезнь Мачадо-Джозефа, синдром фасцикулярной судороги, атаксию Фридрейха, патологию мышечной атрофии, миопатию вирусных включений, болезнь моторных нейронов или паралич.

66. Композиция по п. 59, отличающаяся тем, что метаболическое заболевание включает неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), фиброз печени, ожирение, заболевание сердца, атеросклероз, артрит, цистиноз, диабет, фенилкетонурию, пролиферативную ретинопатию или синдром Кирнса-Сейра.

67. Композиция по п. 59, отличающаяся тем, что митохондриальное заболевание связано с или является результатом дисфункции митохондрий, одной или более мутаций митохондриального белка или одной или более мутаций митохондриальной ДНК.

68. Композиция по п. 59 или 67, отличающаяся тем, что митохондриальное заболевание представляет собой митохондриальную миопатию.

69. Композиция по любому из пп. 59 и 67-68, отличающаяся тем, что митохондриальное заболевание выбрано из группы, которая включает в себя синдром Барта, хроническую прогрессирующую наружную офтальмоплегию (сPEO), синдром Кернса-Сайра (KSS), синдром Ли (например, MILS или синдром Ли, наследуемый по материнской линии), синдром истощения митохондриальной ДНК (MDDS, например, синдром алперс), митохондриальную энцефаломиопатию (например, митохондриальную энцефаломиопатию, лактоацидоз и эпизоды, подобные инсульту (MELAS)), митохондриальную нейрогастроинтестинальную энцефаломиопатию (MNGIE), миоклонус-эпилепсию с рваными красными волокнами (MERRF), невропатию, атаксию, пигментный ретинит (NARP), наследственную оптическую невропатию Лебера (LHON) и синдром Пирсона.

70. Композиция по п. 59, отличающаяся тем, что аутоиммунное заболевание выбрано из группы, включающей ахалазию, Аддисонову болезнь, болезнь Стилла у взрослых, агаммаглобулонемию, очаговую алопецию, амилоидоз, анкилозирующий спондилит, нефрит, связанный с аутоиммунным повреждением клубочковой/канальцевой базальной мембраны, антифосфолипидный синдром, ангионевротический отек, вызванный аутоиммунными причинами, вегетативную дистонию, вызванную аутоиммунными причинами, энцефаломиелит, вызванный аутоиммунными причинами, гепатит, вызванный аутоиммунными причинами, болезнь внутреннего уха, вызванную аутоиммунными причинами (AIED), аутоиммунный миокардит, аутоиммунный оофорит, аутоиммунный орхит, аутоиммунный панкреатит, аутоиммунную ретинопатию, аутоиммунную крапивницу, аксонную и нейронную невропатию (AMAN), болезнь Бало, болезнь Бехчета, рубцующийся пемфигоид, буллезный пемфигоид, болезнь Каслмана (CD), целиакию, болезнь Шагаса, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (CIDP), хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (CRMO), синдром Чарга-Стросса (CSS) или эозинофильный гранулематоз (EGPA), рубцовый пемфигоид, синдром Когана, холодovou аутоиммунную гемолитическую анемию, врожденную блокаду сердца, миокардит Коксаки, синдром CREST, болезнь Крона, герпетиформный дерматит, дерматомиозит, болезнь Девика (нейромиелит зрительного нерва), дискоидную волчанку, синдром Дресслера, эндометриоз, эозинофильный эзофагит (ЕоЕ), эозинофильный фасциит, узелковую эритрему, первичную криоглобулинемию смешанного типа, синдром Эванса, фибромиалгию, фиброзирующий альвеолит, гигантоклеточный артериит (височный артериит), гигантоклеточный миокардит, гломерулонефрит, синдром Гудпасчера, гранулематоз с ангиопатией, болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре, тиреоидит Хашимото, гемолитическую анемию, пурпуру Шенлейна-Геноха (HSP), герпес беременных или пемфигоид беременных (PG), гнойный гидраденит (HS) (инверсное акне), гипогаммаглобулонемию, невропатию, связанную с IgA, связанное с IgG4 склерозирующее заболевание, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру (ITP), миозит с включенными тельцами (IBM), интерстициальный цистит (IC), болезнь Стилла, ювенильный диабет (диабет типа 1), ювенильный миозит (JM), болезнь Кавасаки, синдром Ламберта-Итона,

лейкоцитокластический васкулит, плоский лишай, склеротический лишай, деревянистый конъюнктивит, зависимый от IgA линейный дерматоз (LAD), волчанка, хроническую болезнь Лайма, синдром Меньера, микроскопический полиангиит (MPA), смешанное заболевание соединительной ткани (MCTD), язву Мурена, болезнь Мухи-Габерманна, многофокальную моторную нейропатию (MMN) или MMNCB, рассеянный склероз, миастению гравис, миозит, нарколепсию, неотанальную волчанку, оптиконевромиелит, нейтропению, рубцующийся пемфигоид глаз, неврит зрительного нерва, мигрирующий артрит (PR), PANDAS, паранеопластическую мозжечковую дегенерацию (PCD), пароксизмальную ночную гемоглобинурию (PNH), синдром Перри - Ромберга, парспланит/периферический увеит, синдром Персонейджа-Тернера, пемфигоид, периферийную нейропатию, околовенозный энцефаломиелит, пернициозную анемию (РА), синдром POEMS, узелковый полиартериит, полиэндокринный синдром типа I, полиэндокринный синдром типа II, полиэндокринный синдром типа III, ревматическую полимиалгию, полимиозит, синдром пост-инфаркта миокарда, посткардиотомный синдром, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, дерматит, вызванный прогестероном, псориаз, псориатический артрит, истинную эритроцитарную аплазию (ИЭЦа), молниеносную язвенную пиодермию, феномен Рейно, реактивный артрит, симпатическую рефлекторную дистрофию, синдром Мейенбурга-альтхерра-Юлингера, синдром беспокойных ног (RLS), ретроперитонеальный фиброз, ревматическую лихорадку, ревматоидный артрит, саркоидоз, синдром Шмидта, склерит, склеродермию, синдром Шегрена, аутоиммунное заболевание спермы и яичек, синдром скованного человека (SPS), подострый септический эндокардит (SBE), синдром Сусака, метастатическую офтальмию (SO), синдром Такаясу, височный артрит/гигантоклеточный артрит, тромбоцитопеническую пурпуру (ТПР), синдром Толоса-Ханта (THS), поперечный миелит, диабет типа 1, K(UC), недифференцированное заболевание соединительной ткани (UCTD), увеит, васкулит, витилиго, синдром Фогта-Коянаги-Харада и гранулематоз Вегенера (или гранулематоз с артропатией (GPA)).

71. Композиция по п. 59, отличающаяся тем, что вирусная инфекция выбрана из группы, состоящей из гриппа, вируса иммунодефицита человека (HIV) и герпеса.

72. Композиция по п. 59, отличающаяся тем, что кожное заболевание выбрано из группы, включающей угревую сыпь, очаговую алопецию, базальноклеточный рак, болезнь Боуэна, врожденную эритропоэтическую порфирию, контактный дерматит, болезнь Дарье, диссеминированный поверхностный актиновый порокератоз, дистрофический буллез эпидермолиза, экзему (атопическую экзему), болезнь Педжета вне молочной железы, буллезный эпидермолиз, эритропоэтическую протопорфирию, грибковые инфекции ногтей, болезнь Хейли-Хейли, простой герпес, гидраденит гнойный, гирсутизм, гипергидроз, ихтиоз, импетиго, келоиды, кератоз pilaris, плоский лишай, склеротический лишай, меланому, меланодермию, пузырьчатку слизистых оболочек, вульгарную пузырьчатку, лишеноидный параспориоз, красный волосяной лишай, подошвенные бородавки, бородавки, полиморфный фотодерматоз, псориаз, бляшковидный псориаз,

гангренозную пиодермию, розацеа, чесотку, склеродермию, опоясывающий лишай, плоскоклеточную карциному, синдром Свита, крапивницу, отек Квинке и витилиго.

73. Композиция по п. 59, отличающаяся тем, что фиброзные заболевания выбраны из группы, включающей адгезивный капсулит, жесткость артерий, артрофиброз, фиброз предсердий, сердечной фиброз, цирроз, врожденный фиброз печени, болезнь Крона, муковисцидоз, контрактура Дюпюитрена, эндомиокардиальный фиброз, глиальные рубцы, гепатит С, гипертрофическую кардиомиопатию, аллергический пневмонит, идиопатический фиброз легких, идиопатическую интерстициальную пневмонию, интерстициальную болезнь легких, келоиды, средостенный фиброз, миелофиброз, нефрогенный системный фиброз, неалкогольную жировую болезнь печени, старый инфаркт миокарда, болезнь Пейрони, пневмокониоз, пневмонит, прогрессирующий массивный фиброз, легочный фиброз, вызванное радиацией повреждение легких, ретроперитонеальный фиброз, склеродермию/системную склеродермию и ремоделирование желудочков.

74. Композиция по п. 59, отличающаяся тем, что гемоглобинопатия выбрана из группы, включающей «доминантную» β -талассемию, приобретенную (токсическую) метгемоглобинемию, карбоксигемоглобинемию, врожденную гемолитическую анемию тела Хайнца, H-гемоглобинопатию, β -талассемию, связанную с гемоглобином S, β -талассемию, связанную с гемоглобином E, гемоглобинопатию при серповидноклеточной анемии, α^+ -талассемию гомозиготного типа (фенотип α^0 -талассемии), водянку плода, связанную с гемоглобином Барта, серповидноклеточную анемию, серповидноклеточную аномалию, серповидноклеточную β -талассемию, α^+ -талассемию, α^0 -талассемию, α -талассемию, связанную с миелодиспластическими синдромами, α -талассемию, связанную с синдромом умственной отсталости (ATR), β^0 -талассемию, β^+ -талассемию, δ -талассемию, γ -талассемию, большую β -талассемию, среднюю β -талассемию, $\delta\beta$ -талассемию и $\epsilon\gamma\delta\beta$ -талассемию.

75. Композиция по п. 59, отличающаяся тем, что заболевание почек выбрано из группы, включающей синдром абдерхалдена - Кауфмана - Линьяка (нефропатический цистиноз), синдром абдоминального отсека, нефротоксичность, вызванную ацетаминофеном, острую почечную недостаточность/острую почечную травму, острую лобарную нефронию, острую фосфатную нефропатию, острый тубулярный некроз, дефицит аденинфосфорибозилтрансферазы, аденовирусный нефрит, синдром алагилла, синдром альпорта, амилоидоз, аНЦа-ассоциированный васкулит, связанный с эндокардитом и другими инфекциями, ангиомиолипому, анальгетическую нефропатию, нервную анорексию и болезни почек, ангиотензиновые антитела и очаговый сегментарный гломерулосклероз, антифосфолипидный синдром, гломерулонефрит, связанный с анти-ФНО- α -терапией, мутации APO1, явный синдром избытка минералокортикоидов, нефропатию аристолоховой кислоты, нефропатию китайских трав, эндемическую нефропатию на Балканах, артериовенозные мальформации и свищи урологического тракта, аутосомно-доминантную гипокальциемию, синдром Бардета-Бидля, синдром Барттера,

соли для ванн и острую почечную травму, потоманию пива, бетурию, β -талассемию, почечную болезнь, нефропатию желчного пузыря, нефропатию вируса полиомиелита ВК в нативной почке, разрыв мочевого пузыря, диссинергию сфинктера мочевого пузыря, тампонаду мочевого пузыря, нефропатию пограничного скрещивания, бурбоновый вирус и острую травму почки, сбор жженого сахарного тростника и острую почечную дисфункцию, вызванную Vyetta почечную недостаточность, нефропатию C1q, гломерулопатию C3, гломерулопатию C3 с моноклональной гаммопатией, гломерулопатию C4, нефротоксичность ингибитора кальциневрина, отравление калелеписом *Laueola*, синдром каннабиноидной гиперемезиальной болезни, острый рак почки, травму почек, вызванную карфилзомибом, нефропатию CFHR5, болезнь Шарко - Мари - Туса с гломерулопатией, китайские травяные лекарственные средства и нефротоксичность, концентрат вишни и острую почечную травму, холестериновую эмболию, синдром Шурга-Штрауса, хилурию, цилиопатию, воздействие кокаина на почки, холодный диурез, нефротоксичность колистина, коллаgenoфибротическую гломерулопатию, коллапсирующую гломерулопатию, коллапсирующую гломерулопатию, связанную с ЦМВ, комбинированную антиретровирусную (сART) нефропатию, врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей (САКУТ), врожденный нефротический синдром, застойную почечную недостаточность, коноренальный синдром (синдром Майнцера-Сальдино или болезнь Сальдино-Майнцера), контрастную нефропатию, интоксикацию сульфатом меди, кортикальный некроз, связанную с Кризотинибом острую травму почки, криокристаллглобулинемию, криоглобулинемию, индуцированную кристаллоглобулином нефропатию, индуцированную кристаллами острую почечную травму, гистиоцитоз, сохраняющий кристаллы, кистозную болезнь почек, приобретенную, цистинурию, вызванную дазатинибом протеинурию нефротического ряда, болезнь плотных отложений (MPGN Type 2), болезнь вмятин (X-связанный рецессивный нефролитиаз), кристаллическую нефропатию ДНА, синдром дисбаланса диализа, диабет и диабетическое заболевание почек, несхарный диабет, пищевые добавки и почечную недостаточность, диффузный мезангиальный склероз, диурез, отравление бобами дженкола (синдром Дакинколизма), синдром Дауна и заболевание почек, заболевание почек вследствие злоупотребления наркотическими препаратами, дублированный мочеточник, синдром EAST, повреждение почек вследствие Эболы, эктопическую почку, эктопический мочеточник, отек, припухлость, болезнь Эрдгейма-Честера, болезнь Фабри, семейную гипокальциурическую гиперкальцемию, синдром Фанкони, синдром Фрейзера, гломерулопатию фибронектина, фибриллярный гломерулонефрит и иммунотактоидную гломерулопатию, синдром Фрэли, перегрузку жидкостью, гиперволемию, фокальный сегментарный гломерулосклероз, фокальный склероз, фокальный гломерулосклероз, синдром Галлоуэя Мовата, гигантоклеточный (височный) артериит с поражением почек, гестационную гипертензию, синдром Гительмана, гломерулярные заболевания, гломерулярный трубчатый рефлюкс, глюкозурию, синдром Гудпасчера, нефропатию, связанную с очищающим зеленым смузи, синдром HANAC, повреждение, вызванное

препаратом Narvoni (ледипасвир с софосбувиром), проглатывание краски для волос и острое повреждение почек, подоцитопатию хантавирусной инфекции, нефропатию при тепловом стрессе, гематурию (кровь в моче), гемолитический уремический синдром (ГУС), атипичный гемолитический уремический синдром (aHUS), гемофагоцитарный синдром, геморрагический цистит, геморрагическую лихорадку с почечным синдромом (HFRS, хантавирусную почечную болезнь, корейскую геморрагическую лихорадку, эпидемическую геморрагическую лихорадку, Nephropathis Epidemica), гемосидеринурию, гемосидероз, связанный с пароксизмальной ночной гемоглобинурией и гемолитической анемией, печеночную гломерулопатию, венозно-окклюзионную болезнь печени, синусоидальную обструкцию синдром, гепатит С-ассоциированную болезнь почек, ассоциированный с гепатоцитами ядерный фактор почки 1 β , гепаторенальный синдром, травяные добавки и заболевания почек, высотный почечный синдром, высокое кровяное давление и заболевания почек, ВИЧ-ассоциированные иммунные комплексы, заболевания почек (HIVICK), ВИЧ-ассоциированную нефропатию (HIVAN), HNF1B-ассоциированную аутосомно-доминантную тубулоинтерстициальную болезнь почек, подковообразную почку (слияние почек), язву Ханнера, вызванный гидроксихлорохином почечный фосфолипидоз, гиперальдостеронизм, гиперкальциемию, гиперкалиемию, гипермагниемию, гипернатриемию, гипероксалурию, гиперфосфатемию, гипокальциемию, гипокомплементный крапивно-вакулитовый синдром васкулита, гипокалиемию, гипокалиемию, вызванную дисфункцией почек, гипокалиемический периодический паралич, гипомагниемию, гипонатриемию, гипофосфатемию, гипофосфатемию у пользователей каннабиса, гипертонию, гипертонию, моногенную, нефропатию со льдом, нефросотоксичность ифосамида, нефропатию IgA, нефропатию IgG4, иммерсионный диурез, интерстициальный нефрит, связанный с иммунотерапией, инфликсимаб, почечное заболевание, интерстициальный цистит, синдром болезненного мочевого пузыря (вопросник), интерстициальный нефрит, интерстициальный нефрит, кариомегалический, синдром Ивемарка, вирусную нефропатию JC, синдром Жубера, дисфункцию мочевого пузыря, связанную с кетамином, камни в почках, нефролитоаз, токсичность чая чайного гриба, нефропатию свинца и нефротоксичность свинца, дефицит лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (дефицит LCAT), лептоспироз почечной недостаточности, болезнь отложения легкой цепи, болезнь отложения моноклонального иммуноглобулина, проксимальную тубулопатию легкой цепи, синдром Лиддла, синдром Лайтвуда-Олбрайта, липопротеиновую гломерулопатию, литиевую нефротоксичность, мутации LMX1B, причины наследственного ФСГС, боль в пояснице, гематурию, волчанку, системную красную волчанку, заболевание почечной волчанки, волчаночный нефрит, волчаночный нефрит с серопозитивностью антинейтрофильных цитоплазматических антител, волчаночную подоцитопатию, гломерулонефрит, связанный с болезнью Лайма, непереносимость белка лизинурия, нефропатию лизоцима, нефропатию малярии, злокачественную болезнь почек, злокачественную гипертензию, малакоплакию, синдром Маккитрика-Уилока, MDMA (Молли; экстази; 3,4-метилендиоксиметамфетамин) и

почечную недостаточность, стеноз аорты, медуллярную кистозную болезнь почек, уролодулин-ассоциированную нефропатию, ювенильную гиперурикемическую нефропатию типа 1, спонгиозную почку, мегауретер, токсичность меламина и почки, синдром MELAS, мембранопролиферативный гломерулонефрит, мембранную нефропатию, мембраноподобную гломерулопатию с замаскированными отложениями каппа IgG, мезоамериканскую нефропатию, метаболический ацидоз, метаболический алкалоз, метотрексат-ассоциированную почечную недостаточность, микроскопический полиангиит, молочно-щелочной синдром, болезнь минимальных изменений, моноклональную гаммопатию почечной значимости, диспротеинемию, отравление жидкостью для полоскания рта, мезоамериканскую нефропатию, метаболический ацидоз, метаболический алкалоз, метотрексатную почечную недостаточность, микроскопический полиангиит, молочно-щелочной синдром, болезнь минимальных изменений, моноклональную гаммопатию почечной значимости, диспротеинемию, токсичность для полоскания рта, нефропатию MUC1, диспластическую почку с множественными кистами, множественную миелому, миелолифолиферативные новообразования и гломерулопатию, наследственную онихоартроостеодисплазию, синдром НаРП, нефрокальциноз, нефрогенный системный фиброз, нефроптоз (плавающая почка, почечный птоз), нефротический синдром, нейрогенный мочевой пузырь, 9/11 и заболевания почек, узловой гломерулосклероз, негонококковый уретрит, синдром Щелкунчика, олигомеганефронию, орофациодигитальный синдром, оротацидурию, ортостатическую гипотензию, ортостатическую протеинурию, осмотический диурез, осмотический нефроз, синдром гиперстимуляции яичников, оксалатную нефропатию, страницу почек, папиллярный некроз, папиллоренальный синдром (синдром почечной колобомы, синдром почечной недостаточности), изолированную гиперплазию почек, изолированную почечную гиперплазию, мутации PARN и заболевания почек, парвовирус В19 и почки, перитонеально-почечный синдром, синдром ROEMS, задний уретральный клапан, подкожную инфузионную гломерулопатию, постинфекционный гломерулонефрит, постстрептококковый гломерулонефрит, постинфекционный гломерулонефрит, атипичный, постинфекционный гломерулонефрит (IgA-доминантный), имитирующую IgA нефропатию, узелковый полиартериит, поликистоз почек, задний уретральный клапан, постобструктивный диурез, синдром преэклампсии, синдром вливания пропофола, пролиферативный гломерулонефрит с моноклональными отложениями IgG (болезнь Насра), почечную недостаточность, связанную с прополисом, протеинурию (белок в моче), псевдогиперальдостеронизм, псевдогипобикарбонатемия, псевдогипопаратиреоз, легочно-почечный синдром, пиелонефрит (почечная инфекция), пионефроз, пиридий и почечная недостаточность, лучевую нефропатию, ранолазин и почки, синдром повторного кормления, рефлюксную нефропатию, быстро прогрессирующий гломерулонефрит, абсцесс почки, абсцесс перинефрита, почечный агенез, почечную дугообразную вену, связанную с микротромбозом, острую травму почки, аневризму почечной артерии, диссекцию почечной артерии, спонтанный, стеноз почечной артерии, почечно-клеточный

рак, почечную кисту, гипорикемию почки с индуцированной физической нагрузкой острой почечной недостаточностью, почечный инфаркт, почечную остеоидистрофию, почечный тубулярный ацидоз, мутацию ренина и кисты кишечника и аутосомные артерии, секретирующие ренин опухоли (опухоль юкстагломерулярных клеток), сброс осмостата, ретрокавальный мочеточник, ретроперитонеальный фиброз, рабдомиолиз, рабдомиолиз, связанный с бариатрической хирургией, ревматоидный артрит, связанный с заболеванием почек, саркоидоз, заболевание почек, солевое истощение почечное и церебральное, шистосомоз и клубочковое заболевание, иммуноосную дисплазию Шимке, склеродермический почечный криз, серпантинно-фибуло-поликистозный почечный синдром, синдром Экснера, серповидно-клеточную нефропатию, воздействие кремнезема и хроническое заболевание почек, заболевание почек шри-ланкийских фермеров, синдром Шегрена и заболевание почек, использование синтетического каннабиноида и острое повреждение почек, заболевание почек после трансплантации гемопоэтических клеток, заболевание почек, связанное с трансплантацией стволовых клеток, синдром TAFRO, гипонатриемию чая и тостов, нефротоксичность, вызванную тенофовиром, тонкую базальную мембранную болезнь, доброкачественную семейную гематурию, тромботическую микроангиопатию, связанную с моноклональной гаммопатией, траншейный нефрит, тригонит, туберкулез, уретрогенитальные заболевания, туберозный склероз, трубчатый дисгенезис, иммунный комплекс тубулоинтерстициальный нефрит из-за аутоантител к границе проксимальных канальцев кисти, синдром лизиса опухоли, уремию, невропатию уремиической зрительной системы, мочекаменную болезнь мочевого пузыря, уретроцеле, уретральный карункулез, стриктуру уретры, недержание мочи, инфекцию мочевых путей, обструкцию мочевыводящих путей, урогенитальный свищ, мочекаменную болезнь почек, ванкомицин-ассоциированную нефропатию, вазомоторную нефропатию, пузырно-кишечный свищ, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, ингибирование VEGF и тромботическую микроангиопатию почек, летучие анестетики и острую почечную травму, болезнь Гиппеля-Линдау, макроглобулинемический гломерулонефрит Уолденстрема, нефропатию, связанную с варфарином, укусы ос и острую травму почки, гранулематоз Вегенера, гранулематоз с полиангиитом, вирус Западного Нила и хроническое заболевание почек, синдром Вундерлиха, синдром Зеллвегера или церебробепаторенальный синдром., отличающаяся тем, что заболевание почек выбрано из группы, включающей в себя синдром абдерхалдена - Кауфмана - Линьяка (нефропатический цистиноз), синдром абдоминального отсека, нефротоксичность, вызванную ацетаминофеном, острую почечную недостаточность/острую почечную травму, острую лобарную нефронию, острую фосфатную нефропатию, острый тубулярный некроз, дефицит аденинфосфорибозилтрансферазы, аденовирусный нефрит, синдром алагилла, синдром альпорта, амилоидоз, аНЦа-ассоциированный васкулит, связанный с эндокардитом и другими инфекциями, ангиомиолипому, анальгетическую нефропатию, нервную анорексию и болезни почек, ангиотензиновые антитела и очаговый сегментарный гломерулосклероз, антифосфолипидный синдром, гломерулонефрит, связанный с анти-

ФНО- α -терапией, мутации APO1, явный синдром избытка минералокортикоидов, нефропатию аристолоховой кислоты, нефропатию китайских трав, эндемическую нефропатию на Балканах, артериовенозные мальформации и свищи урологического тракта, аутосомно-доминантную гипокальциемию, синдром Бардета-Бидля, синдром Барттера, соли для ванн и острую почечную травму, потоманию пива, бетурию, β -талассемию, почечную болезнь, нефропатию желчного пузыря, нефропатию вируса полиомиелита ВК в нативной почке, разрыв мочевого пузыря, диссинергию сфинктера мочевого пузыря, тампонаду мочевого пузыря, нефропатию пограничного скрещивания, бурбоновый вирус и острую травму почки, сбор жженого сахарного тростника и острую почечную дисфункцию, Вуэтта и почечную недостаточность, нефропатию C1q, гломерулопатию C3, гломерулопатию C3 с моноклональной гаммопатией, гломерулопатию C4, нефротоксичность ингибитора кальциневрина, отравление калелеписом *Laureola*, синдром каннабиноидной гиперемезиальной болезни, острый рак почки, травму почек, вызванную карфилзомибом, нефропатию CFHR5, болезнь Шарко - Мари - Туса с гломерулопатией, китайские травяные лекарственные средства и нефротоксичность, концентрат вишни и острую почечную травму, холестериновую эмболию, синдром Шурга-Штрауса, хилурию, цилиопатию, воздействие кокаина на почки, холодный диурез, нефротоксичность колистина, коллаgenoфибротическую гломерулопатию, коллапсирующую гломерулопатию, связанную с ЦМВ, комбинированную антиретровирусную (сART) нефропатию, врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей (САКУТ), врожденный нефротический синдром, застойную почечную недостаточность, коноренальный синдром (синдром Майнцера-Сальдино или болезнь Сальдино-Майнцера), контрастную нефропатию, интоксикацию сульфатом меди, кортикальный некроз, связанную с Кризотинибом острую травму почки, криокристаллглобулинемию, криоглобулинемию, индуцированную кристаллглобулином нефропатию, индуцированную кристаллами острую почечную травму, гистиоцитоз, сохраняющий кристаллы, кистозную болезнь почек, приобретенную, цистинурию, вызванную дазатинибом протеинурию нефротического ряда, болезнь плотных отложений (MPGN Type 2), болезнь вмятин (X-связанный рецессивный нефролитиаз), кристаллическую нефропатию ДНА, синдром дисбаланса диализа, диабет и диабетическое заболевание почек, несладкий диабет, пищевые добавки и почечную недостаточность, диффузный мезангиальный склероз, диурез, отравление бобами дженкола (синдром Дакинколизма), синдром Дауна и заболевание почек, заболевание почек вследствие злоупотребления наркотическими препаратами, дублированный мочеточник, синдром EAST, эболу и почку, эктопическую почку, эктопический мочеточник, отек, припухлость, болезнь Эрдгейма-Честера, болезнь Фабри, семейную гипокальциурическую гиперкальциемию, синдром Фанкони, синдром Фрейзера, гломерулопатию фибронектина, фибриллярный гломерулонефрит и иммунотактоидную гломерулопатию, синдром Фрэли, перегрузку жидкостью, гиперволемию, фокальный сегментарный гломерулосклероз, фокальный склероз, фокальный гломерулосклероз, синдром Галлоуэя Мовата,

гигантоклеточный (височный) артериит с поражением почек, гестационную гипертензию, синдром Гительмана, гломерулярные заболевания, гломерулярный трубчатый рефлюкс, глюкозурию, синдром Гудпасчера, нефропатию, связанную с очищающим зеленым смузи, синдром HANAC, повреждение, вызванное препаратом Harvoni (ледипасвир с софосбувиром), проглатывание краски для волос и острое повреждение почек, подоцитопатию хантавирусной инфекции, нефропатию при тепловом стрессе, гематурию (кровь в моче), гемолитический уремический синдром (ГУС), атипичный гемолитический уремический синдром (aHUS), гемофагоцитарный синдром, геморрагический цистит, геморрагическую лихорадку с почечным синдромом (HFRS, хантавирусную почечную болезнь, корейскую геморрагическую лихорадку, эпидемическую геморрагическую лихорадку, Nephropathis Epidemica), гемосидеринурию, гемосидероз, связанный с пароксизмальной ночной гемоглобинурией и гемолитической анемией, печеночную гломерулопатию, венозно-окклюзионную болезнь печени, синусоидальную обструкцию синдром, гепатит С-ассоциированную болезнь почек, ассоциированный с гепатоцитами ядерный фактор почки 1 β , гепаторенальный синдром, травяные добавки и заболевания почек, высотный почечный синдром, высокое кровяное давление и заболевания почек, ВИЧ-ассоциированные иммунные комплексы, заболевания почек (HIVICK), ВИЧ-ассоциированную нефропатию (HIVAN), HNF1B-ассоциированную аутосомно-доминантную тубулоинтерстициальную болезнь почек, подковообразную почку (слияние почек), язву Ханнера, вызванный гидроксихлорохином почечный фосфолипидоз, гиперальдостеронизм, гиперкальциемию, гиперкалиемию, гипермагниемию, гипернатриемию, гипероксалурию, гиперфосфатемию, гипокальциемию, гипокомплементный крапивно-вакулитовый синдром васкулита, гипокалиемию, гипокалиемию, вызванную дисфункцией почек, гипокалиемический периодический паралич, гипомагниемию, гипонатриемию, гипофосфатемию, гипофосфатемию у пользователей каннабиса, гипертонию, гипертонию, моногенную, нефропатию со льдом, нефросотоксичность ифосамида, нефропатию IgA, нефропатию IgG4, иммерсионный диурез, интерстициальный нефрит, связанный с иммунотерапией, инфликсимаб, почечное заболевание, интерстициальный цистит, синдром болезненного мочевого пузыря (вопросник), интерстициальный нефрит, интерстициальный нефрит, кариомегалический, синдром Ивемарка, вирусную нефропатию JC, синдром Жубера, дисфункцию мочевого пузыря, связанную с кетаминотоксичностью, камни в почках, нефролитиаз, токсичность чая чайного гриба, нефропатию свинца и нефротоксичность свинца, дефицит лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (дефицит LCAT), лептоспироз почечной недостаточности, болезнь отложения легкой цепи, болезнь отложения моноклонального иммуноглобулина, проксимальную тубулопатию легкой цепи, синдром Лиддла, синдром Лайтвуда-Олбрайта, липопротеиновую гломерулопатию, литиевую нефротоксичность, мутации LMX1B, причины наследственного ФСГС, боль в пояснице, гематурию, волчанку, системную красную волчанку, заболевание почечной волчанки, волчаночный нефрит, волчаночный нефрит с серопозитивностью антинейтрофильных цитоплазматических антител,

волчаночную подоцитопатию, гломерулонефрит, связанный с болезнью Лайма, непереносимость белка лизинурия, нефропатию лизоцима, нефропатию малярии, злокачественную болезнь почек, злокачественную гипертензию, малакоплакию, синдром Маккитрика-Уилока, MDMA (Молли; экстази; 3,4-метилendioксиметамфетамин) и почечную недостаточность, стеноз мяса, медуллярную кистозную болезнь почек, уролодулин-ассоциированную нефропатию, ювенильную гиперурикемическую нефропатию типа 1, спонгиозную почку, мегауретер, токсичность меламина и почки, синдром MELAS, мембранопролиферативный гломерулонефрит, мембранную нефропатию, мембраноподобную гломерулопатию с замаскированными отложениями каппа IgG, мезоамериканскую нефропатию, метаболический ацидоз, метаболический алкалоз, метотрексат-ассоциированную почечную недостаточность, микроскопический полиангиит, молочно-щелочной синдром, болезнь минимальных изменений, моноклональную гаммопатию почечной значимости, диспротеинемию, отравление жидкостью для полоскания рта, мезоамериканскую нефропатию, метаболический ацидоз, метаболический алкалоз, метотрексатную почечную недостаточность, микроскопический полиангиит, молочно-щелочной синдром, болезнь минимальных изменений, моноклональную гаммопатию почечной значимости, диспротеинемию, токсичность для полоскания рта, нефропатию MUC1, диспластическую почку с множественными кистами, множественную миелому, миелолифолиферативные новообразования и гломерулопатию, наследственную онихоартроостеодисплазию, синдром НаРП, нефрокальциноз, нефрогенный системный фиброз, нефроптоз (плавающая почка, почечный птоз), нефротический синдром, нейрогенный мочевой пузырь, 9/11 и заболевания почек, узловой гломерулосклероз, негонококковый уретрит, синдром Щелкунчика, олигомеганефронию, орофациодигитальный синдром, оротацидурию, ортостатическую гипотензию, ортостатическую протеинурию, осмотический диурез, осмотический нефроз, синдром гиперстимуляции яичников, оксалатную нефропатию, страницу почек, папиллярный некроз, папиллоренальный синдром (синдром почечной колобомы, синдром почечной недостаточности), изолированную гиперплазию почек, изолированную почечную гиперплазию, мутации PARN и заболевания почек, парвовирус В19 и почки, перитонеально-почечный синдром, синдром ROEMS, задний уретральный клапан, подкожную инфузионную гломерулопатию, постинфекционный гломерулонефрит, постстрептококковый гломерулонефрит, постинфекционный гломерулонефрит, атипичный, постинфекционный гломерулонефрит (IgA-доминантный), имитирующую IgA нефропатию, узелковый полиартериит, поликистоз почек, задний уретральный клапан, постобструктивный диурез, синдром преэклампсии, синдром вливания пропофола, пролиферативный гломерулонефрит с моноклональными отложениями IgG (болезнь Насра), почечную недостаточность, связанную с прополисом, протеинурию (белок в моче), псевдогиперальдостеронизм, псевдогипобикарбонатемию, псевдогипопаратиреоз, легочно-почечный синдром, пиелонефрит (почечная инфекция), пионефроз, пиридий и почечная недостаточность, лучевую нефропатию, ранолазин и почки, синдром повторного

кормления, рефлюксную нефропатию, быстро прогрессирующий гломерулонефрит, абсцесс почки, абсцесс перинефрита, почечный агенез, почечную дугообразную вену, связанную с микротромбозом, острую травму почки, аневризму почечной артерии, диссекцию почечной артерии, спонтанный, стеноз почечной артерии, почечно-клеточный рак, почечную кисту, гипорикемию почки с индуцированной физической нагрузкой острой почечной недостаточностью, почечный инфаркт, почечную остеодистрофию, почечный тубулярный ацидоз, мутацию ренина и кисты кишечника и аутосомные артерии, секретирующие ренин опухоли (опухоль юкстагломерулярных клеток), сброс осмостата, ретрокавальный мочеточник, ретроперитонеальный фиброз, рабдомиолиз, рабдомиолиз, связанный с бариатрической хирургией, ревматоидный артрит, связанный с заболеванием почек, саркоидоз, заболевание почек, солевое истощение почечное и церебральное, шистосомоз и клубочковое заболевание, иммуноосную дисплазию Шимке, склеродермический почечный криз, серпантинно-фибуло-поликистозный почечный синдром, синдром Экснера, серповидно-клеточную нефропатию, воздействие кремнезема и хроническое заболевание почек, заболевание почек шри-ланкийских фермеров, синдром Шегрена и заболевание почек, использование синтетического каннабиноида и острое повреждение почек, заболевание почек после трансплантации гемопоэтических клеток, заболевание почек, связанное с трансплантацией стволовых клеток, синдром TAFRO, гипонатриемию чая и тостов, нефротоксичность, вызванную тенофовиром, тонкую базальную мембранную болезнь, доброкачественную семейную гематурию, тромботическую микроангиопатию, связанную с моноклональной гаммопатией, траншейный нефрит, тригонит, туберкулез, уретрогенитальные заболевания, туберозный склероз, трубчатый дисгенезис, иммунный комплекс тубулоинтерстициальный нефрит из-за аутоантител к границе проксимальных канальцев кисти, синдром лизиса опухоли, уремию, невропатию уремиической зрительной системы, мочекаменную болезнь мочевого пузыря, уретроцеле, уретральный карункулез, стриктуру уретры, недержание мочи, инфекцию мочевых путей, обструкцию мочевыводящих путей, урогенитальный свищ, мочекаменную болезнь почек, ванкомицин-ассоциированную нефропатию, вазомоторную нефропатию, пузырно-кишечный свищ, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, ингибирование VEGF и тромботическую микроангиопатию почек, летучие анестетики и острую почечную травму, болезнь Гиппеля-Линдау, макроглобулинемический гломерулонефрит Уолденстрема, нефропатию, связанную с варфарином, укусы ос и острую травму почки, гранулематоз Вегенера, гранулематоз с полиангиитом, вирус Западного Нила и хроническое заболевание почек, синдром Вундерлиха, синдром Зеллвегера или цереброгепаторенальный синдром.

76. Композиция по п. 59, отличающаяся тем, что состояние потери слуха выбрано из группы, включающей в себя митохондриальную несиндромальную потерю слуха и глухоту, гибель волосковых клеток, связанную с возрастом потерю слуха, потерю слуха, вызванную шумом, генетическую или наследственную потерю слуха, потерю слуха в результате ототоксического воздействия, потерю слуха в результате от болезни и потери слуха в

результате травмы.

77. Композиция по п. 59, отличающаяся тем, что заболевание глаз выбрано из группы, включающей в себя катаракту, глаукому, стресс эндоплазматического ретикулума (ER), аутофагический дефицит, возрастную макулярную дегенерацию (AMD) или диабетическую ретинопатию.

78. Композиция по любому из пп. 59-69, дополнительно включающая второй агент (например, агент для лечения нейродегенеративного заболевания, лейкодиетрофии, рака, воспалительного заболевания, аутоиммунного заболевания, вирусной инфекции, кожного заболевания, фиброзной болезни, гемоглобинопатии, болезни почек, состояния потери слуха, заболевания глаз, заболевания опорно-двигательного аппарата, метаболического заболевания, митохондриального заболевания или заболевания или расстройства, связанного с нарушением функции eIF2B, eIF2 α или компонента пути eIF2 или пути ISR).

79. Композиция для применения в лечении заболевания, связанного с модуляцией активности или уровней eIF2B, активности или уровней eIF2 α или активности или уровней компонента пути eIF2 или пути ISR, в которой композиция содержит соединение Формулы (I) или Формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер, как описано в любом из предыдущих пп. 1-57.

80. Композиция по пункту 79, отличающаяся тем, что модуляция включает увеличение активности или уровней eIF2B, увеличение активности или уровней eIF2 α или увеличение активности или уровней компонента пути eIF2 или пути ISR.

81. Композиция по пункту 79, отличающаяся тем, что заболевание может быть вызвано мутацией гена или белковой последовательности, относящихся к члену пути eIF2 (например, сигнального пути eIF2 α).

82. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту соединения формулы (I) или формулы (II) в сочетании с иммунотерапевтическим средством.

По доверенности