

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091111 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.10.09

(22) Дата подачи заявки
2018.11.02

(51) Int.Cl. C07C 233/00 (2006.01) A61K 31/352 (2006.01)
C07C 235/00 (2006.01) A61K 31/36 (2006.01)
C07C 237/00 (2006.01) A61K 31/498 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01) C07D 311/66 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) C07D 319/20 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01) C07D 413/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) C07D 265/36 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07D 493/04 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01) C07D 207/22 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01) C07D 209/42 (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01) C07D 307/84 (2006.01)

(54) МОДУЛЯТОРЫ ИНТЕГРИРОВАННОГО СТРЕССА

(31) 62/580,740; 62/643,074

(32) 2017.11.02; 2018.03.14

(33) US

(86) PCT/US2018/058969

(87) WO 2019/090085 2019.05.09

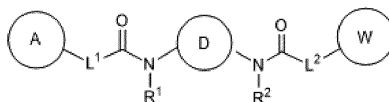
(71) Заявитель:
КАЛИКО ЛАЙФ САЙЕНСИЗ
ЭлЭлСи; ЭББВИ ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Мартин Кэтлин Энн, Сидрауски
Кармела, Фрост Дженнифер М., Тун
Юньсун, Сюй Сяндун, Чунг Сеунгвон,
Чжан Цинвэй И., Ши Лэй, Мьюроски
Кэтлин, Дарт Майкл Дж., Рандолф
Джон Т. (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении предложены соединения, композиции и способы, пригодные для модулирования интегрированной реакции на стресс (ISR) и для лечения связанных с ней заболеваний, нарушений и патологических состояний.



Формула (I)

202091111
A1

A1

202091111

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-562997EA/019

МОДУЛЯТОРЫ ИНТЕГРИРОВАННОГО СТРЕССА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

Данная заявка заявляет приоритет по предварительной заявке США № 62/580 740, поданной 2 ноября 2017 г., и предварительной заявке США № 62/643 074, 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. Этот массив сигнальных путей был назван «интегрированной реакцией на стресс» (ISR), так как они сходятся при одном и том же молекулярном событии. eIF2 α -фосфорилирование приводит к ослаблению трансляции с последствиями, которые позволяют клеткам справляться с разнообразными 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.

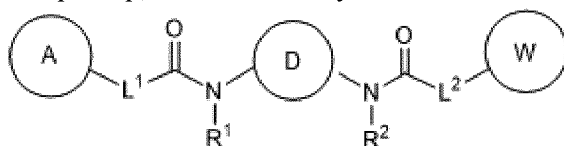
eIF2B является сложным молекулярным механизмом, состоящим из пяти различных субъединиц, eIF2B1 через eIF2B5. eIF2B5 катализирует реакцию обмена GDP/GTP и вместе с частично гомологичной субъединицей eIF2B3 представляет собой «каталитическое ядро» (Williams, D.D. et al, *J Biol Chem* (2001) 276:24697-24703). 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 его специализированным фактором обмена гуаниновых нуклеотидов (GEF) eIF2B. eIF2B существует как декамер (B12 B22 B32 B42 B52) или димер двух пентамеров в клетках

(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 димером eIF2B и стабилизируют его конформацию, тем самым повышая присущую активность GEF и делая клетки менее чувствительными к клеточным эффектам фосфорилирования eIF2 α (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

Настоящее раскрытие относится, по крайней мере частично, к соединениям, композициям и способам модуляции eIF2B (например, активация eIF2B) и ослабления сигнального пути ISR. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе описан модулятор eIF2B (например, активатор eIF2B), включающий соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер. В других вариантах осуществления, в настоящем документе описаны способы применения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, N-оксида или стереоизомера для лечения какого-либо заболевания или расстройства, например нейродегенеративного заболевания, лейкодистрофии, рака, воспалительного заболевания, заболевания опорно-двигательного аппарата, нарушения обмена веществ или заболевания, или расстройства, связанного с нарушением функции eIF2B или компонентов пути ISR (например, пути eIF2).

Например, в данном документе описано 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 или кубанил, причем каждый мостиковый бициклический циклоалкил, мостиковый бициклический гетероцикл или кубанил может быть необязательно замещен на одном или более доступных углеродах с помощью 1-4 R^X; и при этом если мостиковый бициклический гетероцикл содержит замещаемый азотный фрагмент, то замещаемый азот может быть необязательно замещен R^{N1};

L¹ представляет собой связь, C₁-C₆ алкилен, 2-7-членный гетероалкилен, -NR^{N2}- или -O-, причем C₁-C₆ алкилен или 2-7-членный гетероалкилен необязательно замещен 1-5 R^{L1};

L^2 представляет собой связь, C_1 - C_6 алкилен, 2-7-членный гетероалкилен, причем C_1 - C_6 алкилен или 2-7-членный гетероалкилен необязательно замещен 1-5 R^{L2} ;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил;

W представляет собой 8-10-членный, частично ненасыщенный, конденсированный бициклический кольцевой фрагмент, содержащий 5-6-членный гетероцикл, конденсированный с фенилом или 5-6-членным гетероарилом; причем гетероцикл может необязательно быть замещен на одном или более доступных насыщенных углеродах с помощью 1-4 R^{W1} ; и при этом фенил или гетероарил может необязательно быть замещен на одном или более доступных ненасыщенных углеродах с помощью 1-4 R^{W2} ; и при этом если гетероцикл содержит фрагмент с замещаемым азотом, замещаемый азот может быть необязательно замещен с помощью R^{N3} ; и при этом W присоединен к L^2 посредством доступного замещенного атома углерода или азота в пределах гетероцикла;

A представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, причем фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен на одном или более доступных углеродах с помощью 1-5 R^Y ; и при этом если 5-6-членный гетероарил содержит фрагмент с замещаемым азотом, то замещаемый азот может необязательно быть замещен R^{N4} ;

каждый R^{L1} 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, $-OR^A$, $-NR^{BRC}$, $-NR^{BC}(O)R^D$, $-C(O)NR^{BRC}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$ и $-S(O)_2R^D$;

каждый R^{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, amino- 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^{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, $-C(O)NR^{BRC}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ 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, $-C(O)NR^{BRC}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ и $-S(O)_2R^D$;

R^{N3} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкенила, $-C(O)$ - C_1 - C_6 алкила, $-C(O)$ - C_1 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкил- CO_2H , C_1 - C_6 алкил- CO_2 - C_1 - C_6 алкила, $-C(O)$ - C_1 - C_3 алкил- O - C_1 - C_3 алкил- O - C_1 - C_3 алкила, $-C(O)$ -фенила, $-C(O)$ -гетероарила, $-C(O)$ -гетероцикла, $-S$ - C_1 - C_6 алкила, $-S(O)_2$ - C_1 - C_6 алкила, $-S(O)_2$ -фенила, $-S(O)_2$ -гетероарила, $-C(O)NR^{BRC}$ и $-C(O)OR^D$;

где C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкенил, $C(O)$ - C_1 - C_6 алкил, $-C(O)$ - C_1 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил- CO_2H , C_1 - C_6 алкил- CO_2 - C_1 - C_6 алкил, $-C(O)$ -гетероцикл, $-S$ - C_1 - C_6 алкил и $-S(O)_2$ - C_1 - C_6 алкил может необязательно быть замещен одним или более заместителями, каждый независимо выбран из группы, состоящей из фтора, гидроксила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6

алкила (необязательно замещенный одним, двумя или тремя атомами фтора) и $S(O)_wC_{1-6}$ алкила (где w равно 0, 1 или 2); и

причем $-C(O)$ -фенил, $-C(O)$ -гетероарил, $-S(O)_2$ -фенил и $-S(O)_2$ -гетероарил могут необязательно быть замещены одним или более заместителей, каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксильной, C_{1-6} алкила (необязательно замещен одним, двумя или тремя атомами фтора), C_{1-6} алкокси (необязательно замещен одним, двумя или тремя атомами фтора), $S(O)_2NR^{BRC}$ и SO_2F ;

R^{N4} выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, гидроксильной- C_{2-6} алкила, галоген- C_{2-6} алкила, амино- C_{2-6} алкила, циано- C_{2-6} алкила, $-C(O)NR^{BRC}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ и $-S(O)_2R^D$;

каждый R^{W1} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила (необязательно замещенного $-CO_2H$), гидроксильной- C_{1-6} алкила, гидроксильной- C_{2-6} алкил-О-, галоген C_{1-6} алкила, амино- C_{1-6} алкила, циано- C_{1-6} алкила, оксо, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^{BRC}$, $-NR^{BRC}$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^{BRC}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$ и $-S(O)_2R^D$;

каждый R^{W2} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, гидроксильной- C_{1-6} алкила, гидроксильной- C_{2-6} алкил-О-, галоген- C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкокси, амино- C_{1-6} алкила, циано- C_{1-6} 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 $-S(O)_2R^D$;

2 R^{W2} 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 с помощью 1-5 R^X ;

каждый R^X независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, гидроксильной- C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, амино- C_{1-6} алкила, циано- C_{1-6} 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_{1-6} алкила, гидроксильной- C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкокси, амино- C_{1-6} алкила, циано- C_{1-6} 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 группы R^Y 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 с помощью 1-5 R^X ;

каждый G^1 представляет собой независимо 3-7-членный циклоалкил, 3-7-членный гетероцикл, арил или 5-6-членный гетероарил, причем каждый 3-7-членный циклоалкил, 3-7-членный гетероцикл, арил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен с помощью 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, гало, 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^{CC} независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкил-ОН, C_1 - C_6 алкил- CO_2H и C_1 - C_6 алкил- CO_2 - C_1 - C_6 алкила;

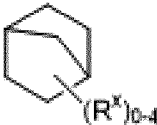
каждый R^D представляет собой независимо C_1 - C_6 алкил или галоген- C_1 - C_6 алкил;

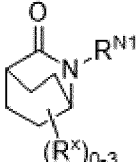
каждый R^E независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или галоген- C_1 - C_6 алкил;

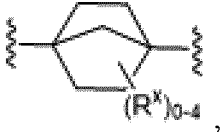
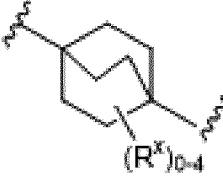
каждый R^F представляет собой независимо водород, C_1 - C_6 алкил или галоген; и

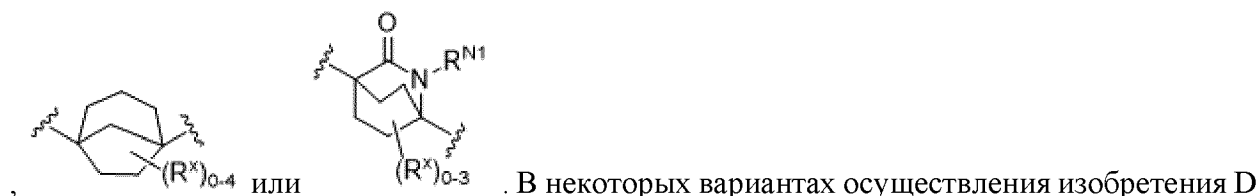
m равно 1, когда R^F представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил, 3, когда R^F представляет собой C_1 - C_6 алкил, или 5, когда R^F представляет собой галоген;

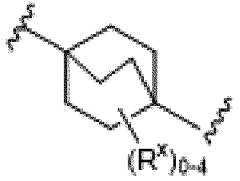
В некоторых вариантах осуществления изобретения D представляет собой соединенный мостиковой связью бициклический циклоалкил необязательно замещен 1-4 R^X группами. В некоторых вариантах осуществления изобретения D представляет собой мостиковый бициклический 5-8 членный циклоалкил, необязательно замещенный с помощью 1-4 R^X . В некоторых вариантах осуществления изобретения 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 или 2-азабицикло[2.2.2]октан, каждый из которых необязательно замещен с помощью групп 1-4 R^X . В некоторых вариантах осуществления изобретения D

представляет собой  ,  ,  , или  ,

 , или.  . В некоторых вариантах осуществления изобретения D

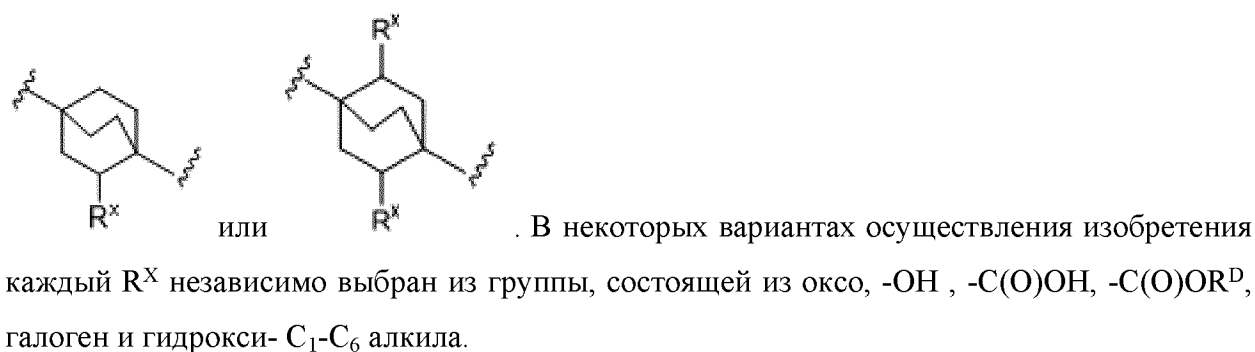
представляет собой  ,  ,  ,  ,



представляет собой  или . 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 изобретения D представляет собой

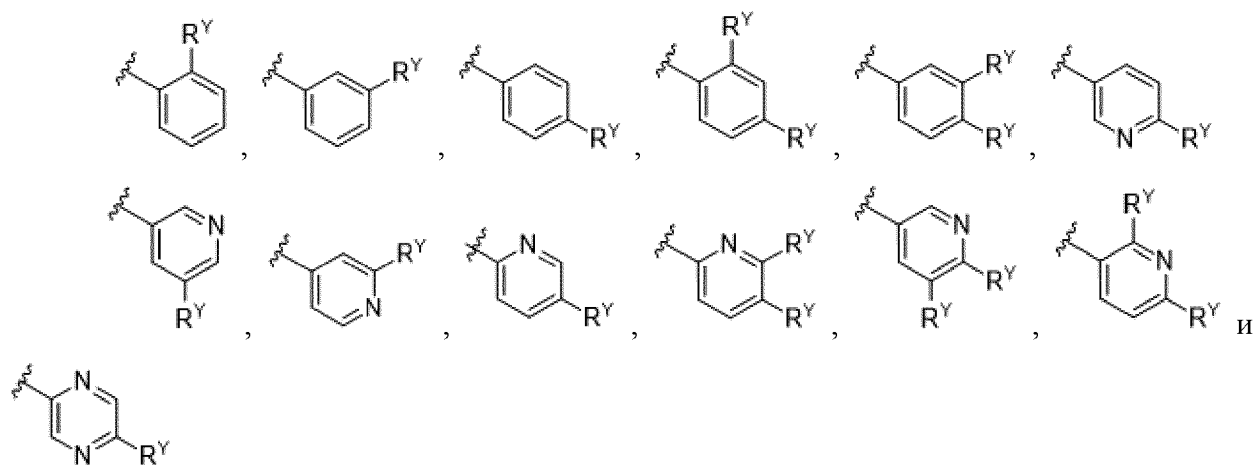


В некоторых вариантах осуществления изобретения L¹ представляет собой связь, 2-7-членный гетероалкилен, -NR^{N2}- или -O-, причем 2-7-членный гетероалкилен необязательно замещен 1-5 R^{L1}. В некоторых вариантах осуществления изобретения L¹ представляет собой связь, 2-7-членный гетероалкилен, -NR^{N2}- или -O-, причем 2-7-членный гетероалкилен замещен 0 R^{L1}. В некоторых вариантах осуществления изобретения L¹ выбран из связи, CH₂O-*, CH₂OCH₂-, -NCH₃-, -NH- или -O-, где «-*» указывает точку присоединения к A.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой водород или CH₃. В некоторых вариантах осуществления изобретения R² представляет собой водород или CH₃.

В некоторых вариантах осуществления изобретения A представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил; где фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-5 R^Y, и каждый R^Y представляет собой независимо C₁-C₆ алкил, галоген-C₁-C₆ алкил, галоген, циано, -OR^A или G¹. В некоторых вариантах осуществления изобретения A представляет собой фенил, пирозин или пиридил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-2 групп R^Y.

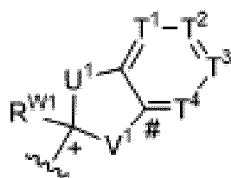
В некоторых вариантах осуществления A выбран из группы, состоящей из:



В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^Y независимо выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, CHF_2 , CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, OCH_3 , OCHF_2 , OCF_3 , OCH_2CF_3 , $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ и CN .

В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой связь или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилен, причем $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилен необязательно замещен 1-5 R^{L2} . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой связь или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилен, причем $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилен необязательно замещен 0 R^{L2} . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 выбран из связи или CH_2^* , где « * » указывает точку присоединения к W. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой связь.

В некоторых вариантах осуществления изобретения W представлен формулой (W-a):



Формула (W-a)

где:

T^1 представляет собой азот или $\text{C}(\text{R}^{W2})$;

T^2 представляет собой азот или $\text{C}(\text{R}^{W2})$;

T^3 представляет собой азот или $\text{C}(\text{R}^{W2})$;

T^4 представляет собой азот или $\text{C}(\text{R}^{W2})$;

причем не более чем два из T^1 , T^2 , T^3 и T^4 могут быть азотом;

U^1 выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^{\text{N}3}-$ и $-\text{S}(\text{O})_w-$ (где w равно 0, 1 или 2);

V^1 выбран из группы, состоящей из $+\text{O}-\#$, $+\text{C}(\text{R}^{\text{V}11}\text{R}^{\text{V}12})-\#$, $+\text{C}(\text{R}^{\text{V}11}\text{R}^{\text{V}12})-\text{C}(\text{O})-\#$, $+\text{C}(\text{R}^{\text{V}11}\text{R}^{\text{V}12})-\text{C}(\text{R}^{\text{V}13}\text{R}^{\text{V}14})-\#$, $+\text{C}(\text{R}^{\text{V}15}\text{R}^{\text{V}16})-\text{O}-\#$, $+\text{C}(\text{R}^{\text{V}15}\text{R}^{\text{V}16})-\text{NR}^{\text{N}3}-\#$, $+\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{N}3}-\#$, $+\text{NR}^{\text{N}3}-\#$, $+\text{O}-\text{C}(\text{R}^{\text{V}15}\text{R}^{\text{V}16})-\#$, $+\text{NR}^{\text{N}3}-\text{C}(\text{R}^{\text{V}15}\text{R}^{\text{V}16})-\#$, $+\text{NR}^{\text{N}3}-\text{C}(\text{O})-\#$, $+\text{C}(\text{O})-\text{O}-\#$, $+\text{O}-\text{C}(\text{O})-\#$, $+\text{C}(\text{R}^{\text{V}15}\text{R}^{\text{V}16})-\text{S}(\text{O})_w-\#$ и $+\text{S}(\text{O})_w-\text{C}(\text{R}^{\text{V}15}\text{R}^{\text{V}16})-\#$ (где w равно 0, 1 или 2); где « $+\rightarrow$ » и « $-\#$ » указывают точки присоединения V^1 , как указано в формуле (W-a);

причем если V^1 представляет собой $^+O-^\#$, $^+NR^{N3}-^\#$ или $^+C(R^{V11}R^{V12})-^\#$; U^1 не является связью;

R^{V11} и R^{V12} 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, amino- C_1-C_6 алкила, циано- C_1-C_6 алкила, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BR^{CC}$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$ и $-S(O)_2R^D$;

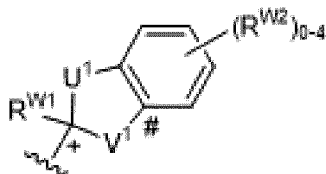
R^{V13} и R^{V14} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидрокси- C_1-C_6 алкила, галоген- C_1-C_6 алкила, amino- C_1-C_6 алкила, циано- C_1-C_6 алкила, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BR^{CC}$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$ и $-S(O)_2R^D$;

R^{V15} и R^{V16} 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, amino- C_2-C_6 алкила, циано- C_2-C_6 алкила, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$ и $-C(O)OR^D$; и

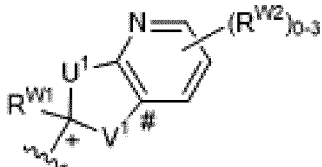
R^{W1} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; и

причем каждый из R^A , R^B , R^C , R^D , R^E , R^{W2} и R^{N3} определен как для формулы (I).

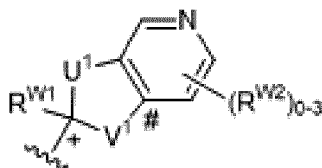
В некоторых вариантах осуществления изобретения W представлен формулой (W-a-1), формулой (W-a-2), формулой (W-a-3), формулой (W-a-4) или формулой (W-a-5):



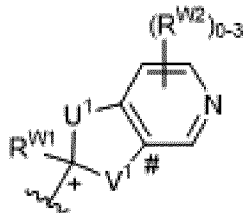
Формула (W-a-1),



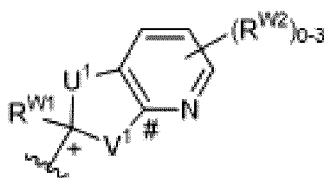
Формула (W-a-2),



Формула (W-a-3),

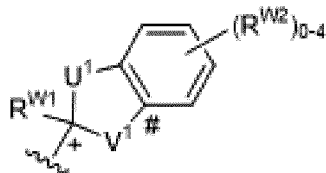


Формула (W-a-4) или



Формула (W-a-5).

В некоторых вариантах осуществления изобретения W представлен формулой (W-a-1):



Формула (W-a-1).

В некоторых вариантах осуществления изобретения U^1 выбран из группы, состоящей из связи, -O- и -NR^{N3}-; и V^1 выбран из группы, состоящей из $^+-O-^{\#}$, $^+-C(R^{V11}R^{V12})-^{\#}$, $^+-C(R^{V11}R^{V12})-C(R^{V13}R^{V14})-^{\#}$, $^+-C(R^{V15}R^{V16})-O-^{\#}$, $^+-C(R^{V11}R^{V12})-C(O)-^{\#}$, $^+-O-C(R^{V15}R^{V16})-^{\#}$, $^+-C(R^{V15}R^{V16})-NR^{N3}-^{\#}$ и $^+-C(O)-NR^{N3}-^{\#}$; где «+» и «-#» указывают точки присоединения V^1 , как указано в формуле (W-a); и причем если V^1 представляет собой $^+-O-^{\#}$ или $^+-C(R^{V11}R^{V12})-^{\#}$, то U^1 не является связью.

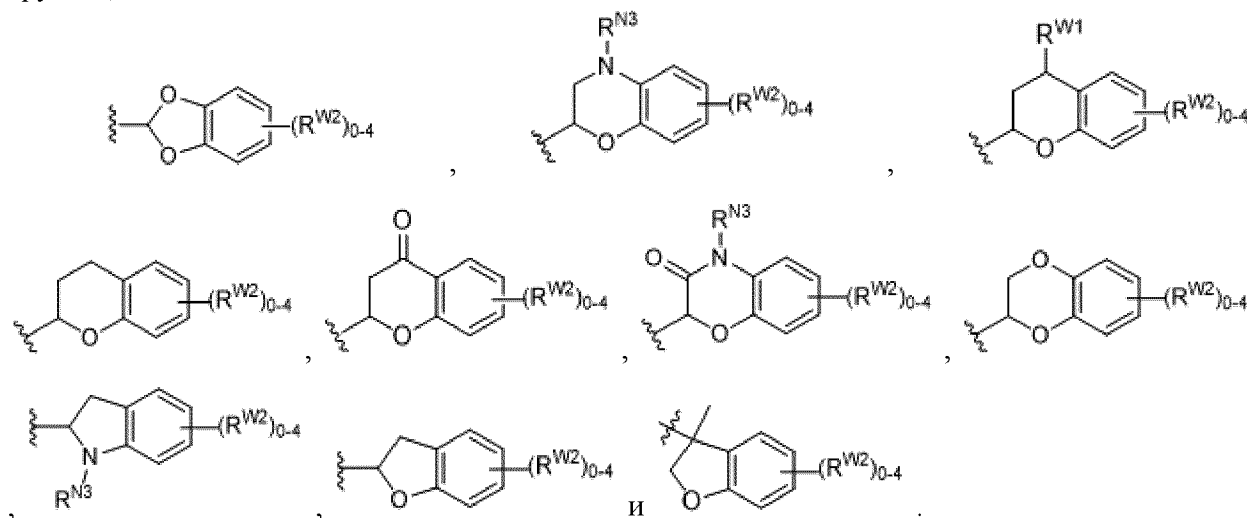
В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый из R^{V11} , R^{V12} , R^{V13} и R^{V14} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C1-C3 алкила, циано, -OR^A, -NR^{BR}^C и -NR^{BR}^{CC}. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый из R^{V11} , R^{V12} , R^{V13} и R^{V14} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила и -NR^{BR}^{CC}.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый из R^{V15} и R^{V16} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила и C₁-C₃ алкила. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый из R^{V15} и R^{V16} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{N3} представляет собой водород или CH₃.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, где U^1 выбран из группы, состоящей из связи, -O-, -NH- и -NCH₃-; и V^1 выбран из группы, состоящей из $^+-O-^{\#}$, $^+-CH_2-^{\#}$, $^+-CH_2-CH_2-^{\#}$, $^+-CH_2-C(O)-^{\#}$, $^+-CH_2-O-^{\#}$, $^+-O-CH_2-^{\#}$, $^+-CH_2-NH-^{\#}$, $^+-CH_2-NCH_3-^{\#}$, $^+-C(O)-NH-^{\#}$ и $^+-C(O)-NCH_3-^{\#}$, и где «+» и «-#» указывают точки присоединения V^1 , как указано в формуле (W-a). В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{W1} выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, CH₃, NH(CH₂)₂OH, NH(CH₂)₂CO₂H и NH(CH₂)₂CO₂CH₃.

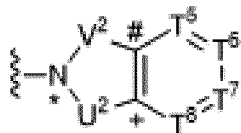
В некоторых вариантах осуществления изобретения W представляет собой фрагмент бензо[d][1,3]диоксола, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазина, хромана, хроман-4-она, 2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-она, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксина, индолина или 2,3-дигидробензофурана; причем каждый из которых присоединен к L2 посредством насыщенного атома углерода, и при этом каждый из которых необязательно замещен на

одном или более доступных ненасыщенных углеродах с помощью 1-4 R^{W2} , и при этом каждый R^{W2} независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, галоген- C_1 - C_6 алкила, галогена, оксо, циано и $-OR^A$. В некоторых вариантах осуществления W выбран из группы, состоящей из:



В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой C_1 - C_6 алкилен, необязательно замещенный 1-5 R^{L2} . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой C_1 - C_6 алкилен, замещенный 0 R^{L2} . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой CH_2 -, где «-» указывает точку присоединения к W.

В некоторых вариантах осуществления изобретения W представлен формулой (W-b):



Формула (W-b)

где:

T^5 представляет собой азот или $C(R^{W2})$;

T^6 представляет собой азот или $C(R^{W2})$;

T^7 представляет собой азот или $C(R^{W2})$;

T^8 представляет собой азот или $C(R^{W2})$;

причем не более чем два из T^5 , T^6 , T^7 и T^8 могут быть азотом;

V^2 выбран из группы, состоящей из $^*-C(R^{V21}R^{V22})-\#$, $^*-C(R^{V21}R^{V22})-C(R^{V23}R^{V24})-\#$, $^*-C(R^{V21}R^{V22})-C(R^{V23}R^{V24})-C(R^{V23}R^{V24})-\#$, $^*-C(R^{V21}R^{V22})-C(R^{V21}R^{V22})-O-\#$, $^*-C(R^{V21}R^{V22})-C(R^{V21}R^{V22})-NR^{N3}-\#$, $-C(R^{V21}R^{V22})-NR^{N3}-\#$, $^*-C(O)-C(R^{V23}R^{V24})-\#$, $^*-C(O)-C(R^{V23}R^{V24})-C(R^{V23}R^{V24})-\#$, $^*-C(O)-NR^{N3}-\#$ и $^*-C(O)-O-\#$, где «*-» и «-#» указывают точки присоединения V^2 , как указано в формуле (W-b);

U^2 выбран из группы, состоящей из связи, $^*-C(O)-$ и $^*-C(R^{U21}R^{U22})-$, где «*-» и «-#» указывают точки присоединения U^2 , как указано в формуле (W-b);

причем 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, amino- C_2-C_6 алкила, циано- C_2-C_6 алкила, $-C(O)NR^{BRC}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, C_1-C_6 алкил- $C(O)OH$ и C_1-C_6 алкил- $C(O)ORD$;

$RV21$ и $RV22$ 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, amino- C_2-C_6 алкила, циано- C_2-C_6 алкила, $-C(O)NR^{BRC}$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$;

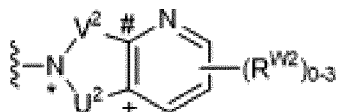
$RV23$ и $RV24$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидрокси- C_1-C_6 алкила, галоген- C_1-C_6 алкила, amino- C_1-C_6 алкила, циано- C_1-C_6 алкила, галогена, циано, $-ORA$, $-NR^{BRC}$, $-NR^{BRC}(O)RD$, $-C(O)NR^{BRC}$, $-C(O)RD$, $-C(O)OH$, $-C(O)ORD$, $-SRE$, $-S(O)RD$ и $-S(O)2RD$; и

причем каждый из RA , RB , RC , RD , RE , $RW2$ и $RN3$ определен как для формулы (I).

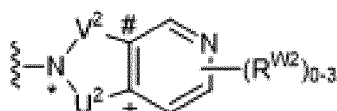
В некоторых вариантах осуществления изобретения, W представлен формулой (W-b-1), формулой (W-b-2), формулой (W-b-3), формулой (W-b-4) или формулой (W-b-5):



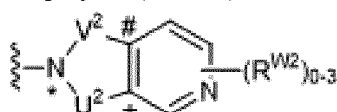
Формула (W-b-1),



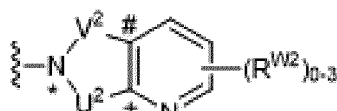
Формула (W-b-2),



Формула (W-b-3),

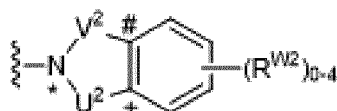


Формула (W-b-4) или



Формула (W-b-5).

В некоторых вариантах осуществления изобретения W представлен формулой (W-b-1):



Формула (W-b-1).

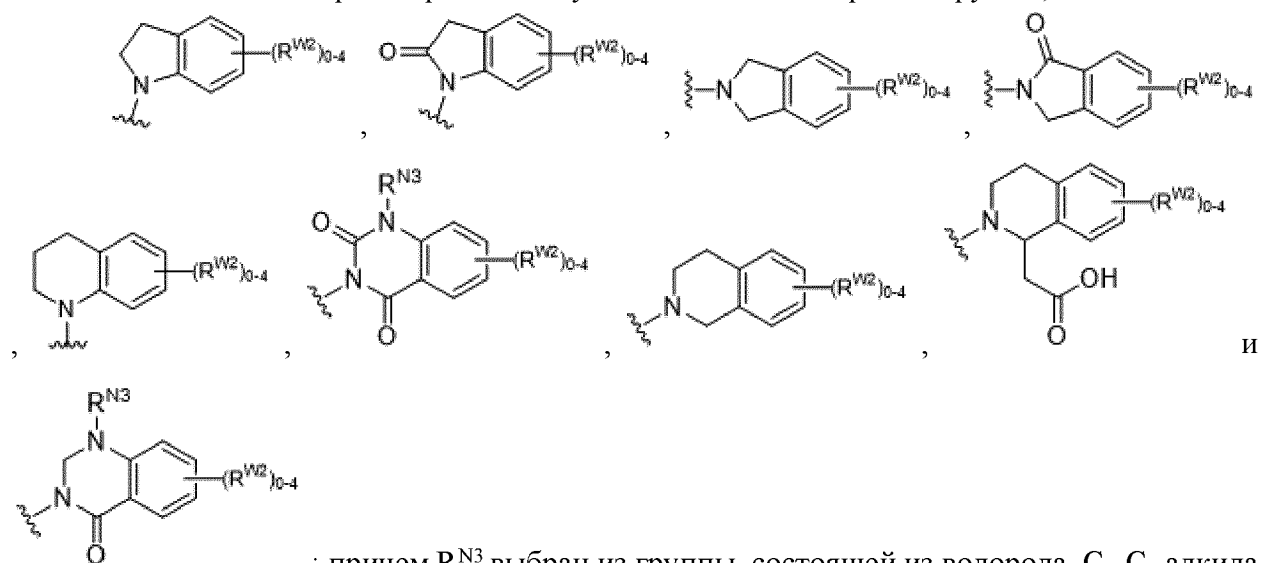
В некоторых вариантах осуществления изобретения V2 выбран из группы, состоящей из $^*\text{-C(R}^{V21}\text{R}^{V22})\text{-\#}$, $^*\text{-C(R}^{V21}\text{R}^{V22})\text{-C(R}^{V23}\text{R}^{V24})\text{-\#}$, $^*\text{-C(O)-C(R}^{V23}\text{R}^{V24})\text{-\#}$ и $^*\text{-C(R}^{V21}\text{R}^{V22})\text{-C(R}^{V23}\text{R}^{V24})\text{-C(R}^{V23}\text{R}^{V24})\text{-\#}$; где «*» и «-#» указывают точки присоединения V2, как указано в формуле (W-b).

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый из R^{V21} и R^{V22} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила и C1-C3 алкила. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый из R^{V21} и R^{V22} представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый из R^{V23} и R^{V24} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C1-C3 алкила, циано, -OR^A и $\text{-NR}^B\text{R}^C$. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый из R^{V23} и R^{V24} представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления изобретения U^2 выбран из группы, состоящей из связи, $^*\text{-C(O)-}$, $^*\text{-CH}_2\text{-}$ и $^*\text{-CH(CH}_2\text{CO}_2\text{H)-}$, где «*» и «-+» указывают точки присоединения U^2 , как указано в формуле (W-b); и V^2 выбран из группы, состоящей из $^*\text{-CH}_2\text{-\#}$, $^*\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-\#}$, $^*\text{-C(O)-CH}_2\text{-\#}$, $^*\text{-C(O)-NH-\#}$, $^*\text{-CH}_2\text{-NH-\#}$ и $^*\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-\#}$; где «*» и «-#» указывают точки присоединения V^2 , как указано в формуле (W-b).

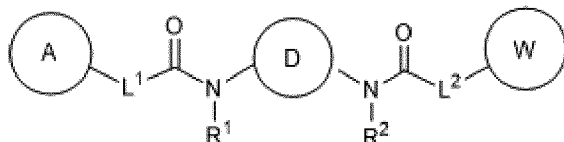
В некоторых вариантах осуществления изобретения W представляет собой фрагмент индолина, индолин-2-она, изоиндолина, изоиндолин-1-она, 1,2,3,4-тетрагидрохинолина, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, хиназолин-2,4(1H,3H)-диона или 2,3-дигидрохиназолин-4(1H)-она; причем каждый из которых присоединен к L^2 посредством атома азота, и причем каждый из которых необязательно замещен на одном или более доступных ненасыщенных атомах углерода с помощью 1-4 R^{W2} , и при этом каждый R^{W2} независимо выбран из группы, состоящей из C1-C6 алкила, галоген-C1-C6 алкила, гидрокси-C2-C6 алкил-О-, галогена, циано и -OR^A . В некоторых вариантах осуществления W выбран из группы, состоящей из:



; причем R^{N3} выбран из группы, состоящей из водорода, C1-C6 алкила и гидрокси-C2-C6 алкила.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^Y независимо выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, CHF_2 , CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, OCH_3 , OCHF_2 , OCF_3 , OCH_2CF_3 , $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ и CN . В некоторых вариантах осуществления изобретения 2 R^{W2} на смежных углеродах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 1,3-диоксоланильное кольцо, которое необязательно замещено с помощью 1-2 R^X . В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^X представляет собой независимо фтор.

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 или бицикло[2.2.2]октанил, каждый из которых необязательно замещен 1-4 R^X группами;

L^1 выбран из группы состоящей из связи, $\text{CH}_2\text{O}-^*$, $\text{CH}_2\text{OCH}_2-^*$, $-\text{NCH}_3-$, $-\text{NH}-$ и $-\text{O}-$, где «-» указывает точку присоединения к A;

L^2 представляет собой связь;

R^1 выбран группы, состоящей из водорода и CH_3 ;

R^2 выбран группы, состоящей из водорода и CH_3 ;

A представляет собой фенил, пиразин или пиридил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-5 групп R^Y .

W представляет собой фрагмент бензо[d][1,3]диоксола, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазина, хромана, 2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-она, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксина, индолина или 2,3-дигидробензофурана; причем каждый из которых присоединен к L^2 посредством насыщенного атома углерода, и при этом каждый из которых необязательно замещен на одном или более доступных ненасыщенных атомах углерода с помощью 1-4 групп R^{W2} , и при этом 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин, 2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он и индолин могут независимо быть замещены на доступном атоме азота с помощью водорода или CH_3 ;

каждый R^{W2} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, CHF_2 , CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, OCH_3 , OCHF_2 , OCF_3 , OCH_2CF_3 , $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ и CN ; или

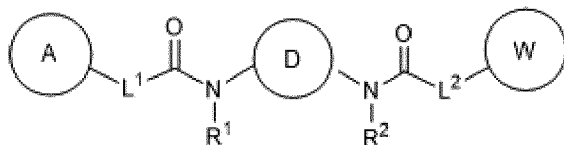
2 группы R^{W2} на смежных углеродах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 1,3-диоксоланильное кольцо, которое необязательно замещено с помощью 1-2 атомов фтора.

каждый R^X независимо представляет собой фтор, оксо, OH, OCH_3 , $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ или $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$;

каждый R^Y независимо представляет собой хлор, фтор, CHF_2 , CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, OCH_3 , OCHF_2 , OCF_3 , OCH_2CF_3 , $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ или CN ; или

2 группы R^Y на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 1,3-диоксоланильное кольцо, которое необязательно замещено с помощью 1-2 атомов фтора.

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



Формула (I-b)

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

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

L^1 выбран из группы состоящей из связи, $\text{CH}_2\text{O}-*$, $\text{CH}_2\text{OCH}_2-*$, $-\text{NCH}_3-$, $-\text{NH}-$ и $-\text{O}-$, где «-» указывает точку присоединения к A;

L^2 представляет собой CH_2-* , где «-» указывает точку присоединения к W;

R^1 выбран группы, состоящей из водорода и CH_3 ;

R^2 выбран группы, состоящей из водорода и CH_3 ;

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

W представляет собой фрагмент индолина; причем индолин присоединен к L^2 посредством атома азота, и при этом индолин необязательно замещен на одном или более доступных ненасыщенных атомах углерода с помощью 1-4 групп R^{W2} ;

каждый R^{W2} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, CHF_2 , CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, OCH_3 , OCHF_2 , OCF_3 , OCH_2CF_3 , $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ и CN ; или

2 группы R^{W2} на смежных углеродах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 1,3-диоксоланильное кольцо, которое необязательно замещено с помощью 1-2 атомов фтора.

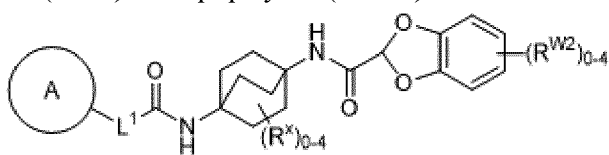
каждый R^X независимо представляет собой фтор, оксо, OH, OCH_3 , $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ или $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$;

каждый R^Y независимо представляет собой хлор, фтор, CHF_2 , CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, OCH_3 , OCHF_2 , OCF_3 , OCH_2CF_3 , $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ или CN ; или

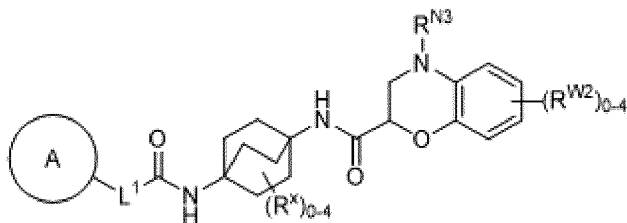
2 группы R^Y на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 1,3-диоксоланильное кольцо, которое необязательно замещено с помощью 1-2 атомов фтора.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-c-1), формулы (I-c-2), формулы (I-c-3),

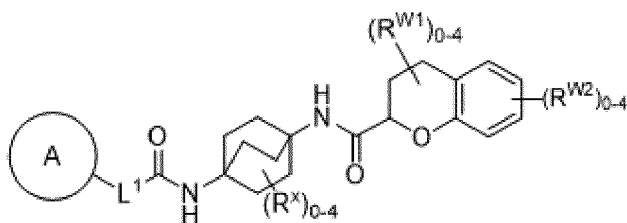
формулы (I-c-4), формулы (I-c-5), формулы (I-c-6), формулы (I-c-7), формулы (I-c-8), формулы (I-c-9) или формулы (I-c-10):



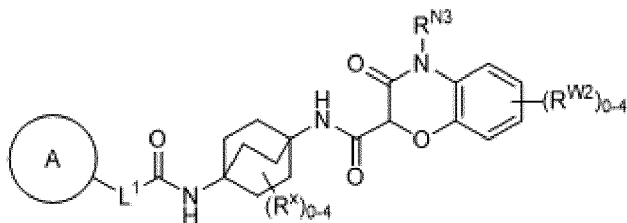
Формула (I-c-1)



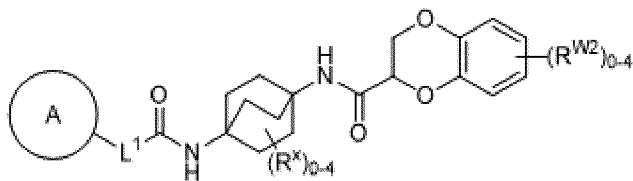
Формула (I-c-2)



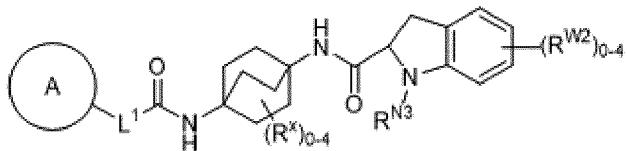
Формула (I-c-3)



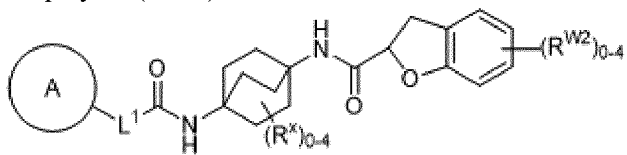
Формула (I-c-4)



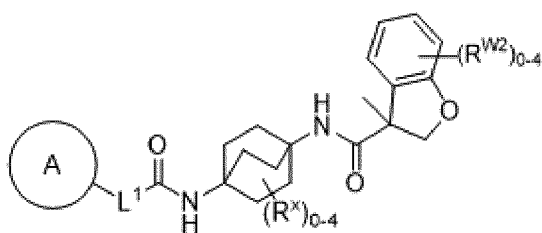
Формула (I-c-5)



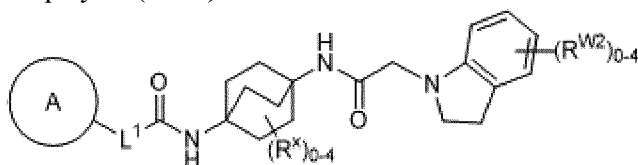
Формула (I-c-6)



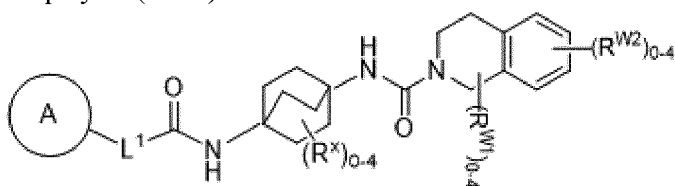
Формула (I-c-7)



Формула (I-c-8)



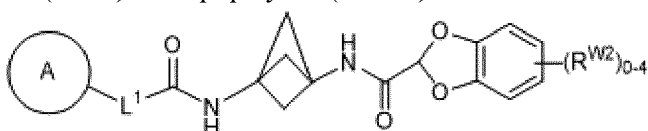
Формула (I-c-9)



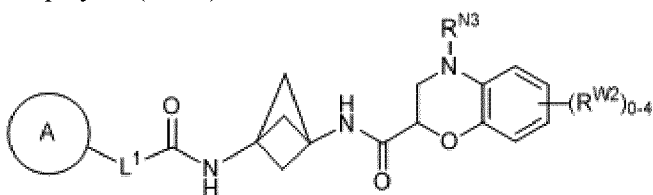
Формула (I-c-10)

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер, где каждый из A, L¹, R^{N3}, R^{W1}, R^{W2} и R^X определен как для формулы (I).

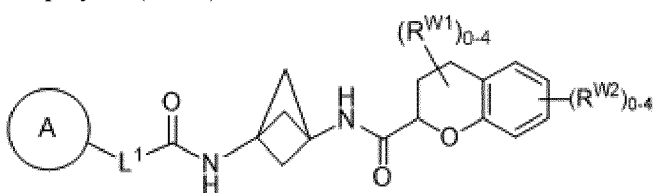
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-d-1), формулы (I-d-2), формулы (I-d-3), формулы (I-d-4), формулы (I-d-5), формулы (I-d-6), формулы (I-d-7), формулы (I-d-8), формулы (I-d-9) или формулы (I-d-10):



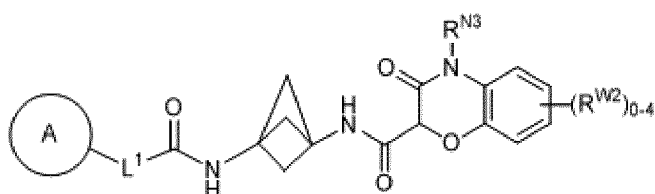
Формула (I-d-1)



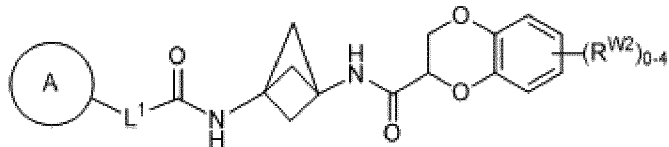
Формула (I-d-2)



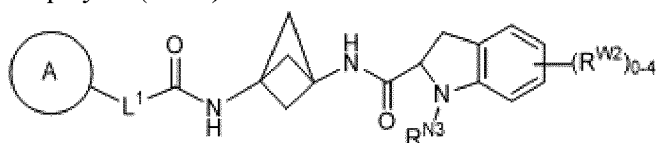
Формула (I-d-3)



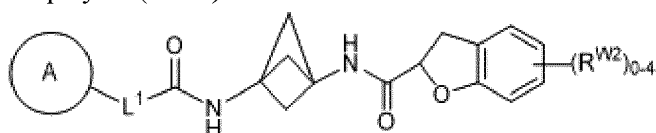
Формула (I-d-4)



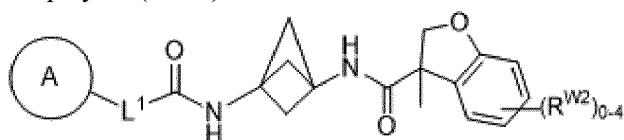
Формула (I-d-5)



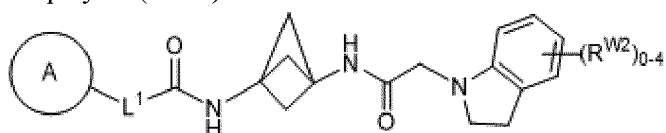
Формула (I-d-6)



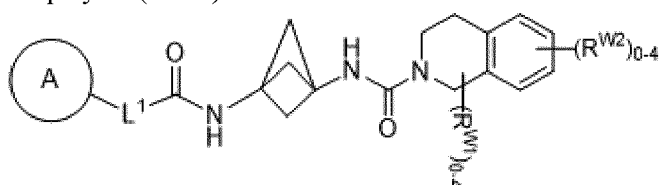
Формула (I-d-7)



Формула (I-d-8)



Формула (I-d-9)



Формула (I-d-10)

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер, где каждый из A, L¹, R³, R¹ и R² определен как для формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) (например, соединение формулы (I-a), (I-b), (I-c-1), (I-c-2), (I-c-3), (I-c-4), (I-c-5), (I-c-6), (I-c-7), (I-c-8), (I-c-9), (I-c-10), (I-d-1), (I-d-2), (I-d-3), (I-d-4), (I-d-5), (I-d-6), (I-d-7), (I-d-8), (I-d-9) или (I-d-10)), или его фармацевтически приемлемая соль приготовлена в виде состава как

фармацевтически приемлемая композиция, содержащая раскрытое соединение и фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) (например, соединение формулы (I-a), (I-b), (I-c-1), (I-c-2), (I-c-3), (I-c-4), (I-c-5), (I-c-6), (I-c-7), (I-c-8), (I-c-9), (I-c-10), (I-d-1), (I-d-2), (I-d-3), (I-d-4), (I-d-5), (I-d-6), (I-d-7), (I-d-8), (I-d-9) или (I-d-10)), выбрано из соединения, представленного в таблице 1, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, N-оксида или стереоизомера.

В другом аспекте изобретения в настоящем изобретении описан способ лечения нейродегенеративного заболевания, лейкодистрофии, рака, воспалительного заболевания, аутоиммунного заболевания, вирусной инфекции, кожного заболевания, фиброзного заболевания, гемоглобинопатии, заболевания почек, состояния потери слуха, заболевания глаз, заболевания опорно-двигательного аппарата, метаболического заболевания или митохондриального заболевания, или заболевания или нарушения, связанного с нарушенной функцией eIF2B или компонентами в пути ISR (например, пути eIF2) у субъекта, причем способ включает введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, N-оксида или стереоизомера, или его композиции.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способ включает лечение нейродегенеративного заболевания. В некоторых вариантах осуществления изобретения нейродегенеративное заболевание включает в себя лейкодистрофию, лейкоэнцефалопатию, гипомиелинизирующую или демиелинизирующую болезнь, синдром умственной отсталости, нарушение когнитивных функций, дисфункцию глиальных клеток или травму головного мозга. В некоторых вариантах осуществления изобретения нейродегенеративное заболевание включает в себя болезнь исчезающего белого вещества головного мозга, детскую атаксию с гипомиелинизацией ЦНС, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, болезнь Крейтцфельда-Якоба, лобно-височную деменцию, болезнь Герстмана-Штраусслера-Шейнкера, болезнь Хантингтона, деменцию, болезнь куру, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона или прионную болезнь. В некоторых вариантах осуществления изобретения нейродегенеративное заболевание включает в себя болезнь исчезающего белого вещества головного мозга.

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 воспалительного заболевания. В некоторых вариантах осуществления изобретения воспалительное заболевание включает в себя послеоперационную когнитивную дисфункцию, артрит, системную красную волчанку (SLE), тяжелую миастению, сахарный диабет, синдром Гийена-Барре, энцефалит Хашимото, тиреоидит Хашимото, анкилозирующий спондилит, псориаз, синдром Шегрена, васкулит, гломерулонефрит,

аутоиммунный тиреоидит, болезнь Бехчета, болезнь Крона, язвенный колит, буллезный пемфигоид, саркоидоз, ихтиоз, офтальмопатию Грейвса, воспалительную болезнь кишечника, болезнь Аддисона, витилиго, обыкновенные угри, целиакию, хронический простатит, воспалительное заболевание таза, реперфузионную травму, саркоидоз, отторжение трансплантата, интерстициальный цистит, атеросклероз 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 в себя мышечную дистрофию, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, первичный боковой склероз, прогрессирующую мышечную атрофию, прогрессирующий бульбарный паралич, псевдобульбарный паралич, мышечную атрофию позвоночника, прогрессирующую спинобульбарную мышечную атрофию, спастичность спинного мозга, мышечную атрофию позвоночника, тяжелую миастению, невралгию, фибромиалгию, болезнь Мачадо-Джозефа, синдром крампи-фасцикуляции, атаксию Фридриха, расстройство мышечной атрофии, миопатию с тельцами-включениями, заболевание моторных нейронов или паралич.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способ включает лечение метаболического заболевания. В некоторых вариантах осуществления изобретения метаболическое заболевание включает в себя безалкогольный стеатогепатит (NASH), безалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), фиброз печени, ожирение, болезнь сердца, атеросклероз, артрит, цистиноз, диабет, фенилкетонурию, пролиферативную ретинопатию или болезнь Кернса-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 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.

В другом аспекте в настоящем изобретении описан 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, причем способ включает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, 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).

В другом аспекте в настоящем изобретении описан способ лечения рака у субъекта, способ включает введение субъекту соединения формулы (I) в комбинации с иммунотерапевтическим агентом.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении описаны соединения, композиции и способы, включающие в себя соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер, для применения, например, в модулировании (например, активации) eIF2B и ослаблении сигнального пути 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 (Т 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, «C₁-C₆ алкил» предназначен для охвата C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅ и C₅-C₆ 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 («C₁-C₂₀ алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет от 1 до 12 атомов углерода («C₁-C₁₂ алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет от 1 до 8 атомов углерода («C₁-C₈ алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет от 1 до 6 атомов углерода («C₁-C₆ алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет от 1 до 5 атомов углерода («C₁-C₅ алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет от 1 до 4 атомов углерода («C₁-C₄ алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет от 1 до 3 атомов углерода («C₁-C₃ алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет от 1 до 2 атомов углерода («C₁-C₂ алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет 1 атом углерода («C₁ алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет от 2 до 6 атомов углерода («C₂-C₆ алкил»). Примеры C₁-C₆алкильных групп включают метил(C₁), этил (C₂), н-пропил (C₃), 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 C_1 - C_6 -членный алкилен, где термин «членный» относится к не-водородным атомам внутри фрагмента.

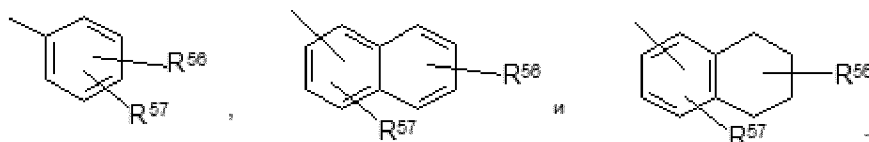
«Алкенил» относится к радикалу неразветвленной или разветвленной углеводородной группы, которая имеет от 2 до 20 атомов углерода, одну или более углерод-углеродных двойных связей и не имеет тройных связей (« C_2 - C_{20} алкенил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкенильная группа имеет от 2 до 10 атомов углерода (« C_2 - C_{10} алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкенильная группа имеет от 2 до 8 атомов углерода (« C_2 - C_8 алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкенильная группа имеет от 2 до 6 атомов углерода (« C_2 - C_6 алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкенильная группа имеет от 2 до 5 атомов углерода (« C_2 - C_5 алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкенильная группа имеет от 2 до 4 атомов углерода (« C_2 - C_4 алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкенильная группа имеет от 2 до 3 атомов углерода (« C_2 - C_3 алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкенильная группа имеет 2 атома углерода (« C_2 алкенил»). Одна или более углерод-углеродных двойных связей могут быть внутренними (такими как в 2-бутенил) или внешними (такими как в 1-бутенил). Примеры C_2 - C_4 алкенильных группы включают этенил(C_2), 1-пропенил (C_3), 2-пропенил (C_3), 1-бутенил (C_4), 2-бутенил (C_4), бутаденил (C_4) и тому подобные. Примеры C_2 - C_6 алкенильных групп включают вышеупомянутые C_{2-4} алкенильные группы, а также пентенил (C_5), пентаденил (C_5), гексенил (C_6) и тому подобные. Дополнительные примеры алкенилов включают гептенил (C_7), октенил (C_8), 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 («C₁₄ арил»; например, антрацил). Арильная группа может быть описана как, например, C₆-C₁₀-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 C₆-C₁₄ арилом. В конкретных вариантах осуществления изобретения арильная группа является замещенным C₆-C₁₄ арилом.

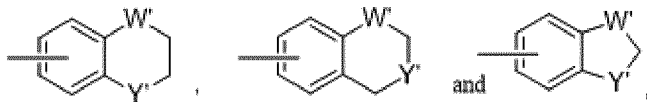
В конкретных вариантах осуществления изобретения арильная группа является замещенной одной или более группами, выбранными из галогена, C₁-C₈ алкила, галоген-C₁-C₈ алкила, галогенокси-C₁-C₈ алкила, циано, гидроксид, алкокси C₁-C₈ алкила и амино.

Примеры типичных замещенных арилов включают следующие



где один из R⁵⁶ и R⁵⁷ может представлять собой водород и по меньшей мере один из R⁵⁶ и R⁵⁷ каждый независимо выбран из C₁-C₈ алкила, галоген- C₁-C₈ алкила, 4-10-членного гетероциклила, алканоила, алкокси- C₁-C₈ алкила, гетероарилокси, алкиламино, ариламино, гетероариламино, NR⁵⁸COR⁵⁹, NR⁵⁸SOR⁵⁹, NR⁵⁸SO₂R⁵⁹, C(O)Оалкила, C(O)Оарила, CONR⁵⁸R⁵⁹, CONR⁵⁸OR⁵⁹, NR⁵⁸R⁵⁹, SO₂NR⁵⁸R⁵⁹, S-алкила, S(O)-алкила, S(O)₂-алкила, S-арила, S(O)-арила, S(O)₂-арила; где R⁵⁸ и R⁵⁹ каждый независимо выбран из водорода или C₁-C₆ алкила; или R⁵⁶ и R⁵⁷ может быть присоединен с образованием циклического кольца (насыщенного или ненасыщенного) из от 5 до 8 атомов, необязательно содержащих один или более гетероатомов, выбранных из группы N, O или S.

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



где каждый W' выбран из C(R⁶⁶)₂, NR⁶⁶, O и S; и каждый Y' выбран из карбонила, NR⁶⁶, O и S; и R⁶⁶ представляют собой независимо водород, C₁-C₈ алкил, C₃-C₁₀ циклоалкил, 4-10 членный гетероциклил, C₆-C₁₀ арил и 5-10 членный гетероциклил.

«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, тиадиазолил, оксадиазолил, пирролил, диазолил, триазолил, тетразолил, бензотиадиазолил, 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: $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2$, $-S(O)-CH_3$, $-S(O)_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH=CH-O-CH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CH_2-CH=N-OCH_3$, $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$, $-O-CH_3$ и $-O-CH_2-CH_3$. До двух или трех атомов могут быть последовательными, такими как, например, $-CH_2-NH-OCH_3$ и $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$. Когда «гетероалкил» изложен с последующим перечислением конкретных гетероалкильных групп, таких как $-CH_2O$, $-NR^B R^C$, или тому подобные, должно быть понятно, что термины гетероалкил и $-CH_2O$ или $-NR^B R^C$ 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 $-CH_2O$, $-NR^B R^C$ 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 $-CH_2O-$ и $-CH_2CH_2O-$.

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 $-C(O)_2R'$ - может означать оба $-C(O)_2R'$ - и $-R'C(O)_2-$.

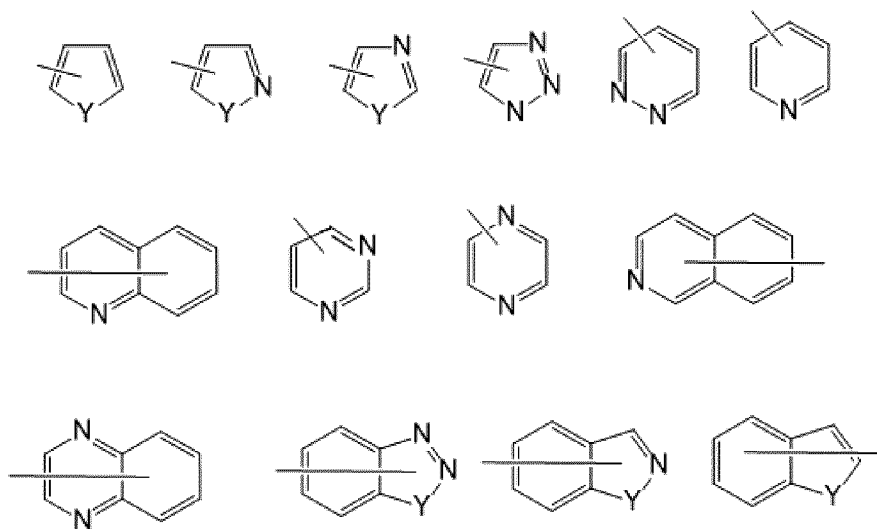
«Гетероарил» относится к радикалу 5-10 членной моноциклической или бициклической $4n+2$ ароматической кольцевой системой (например, имеющей 6 или 10 π электронов разделенных в циклической системе) имеющей кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатома, представленные в ароматической кольцевой системе, 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, пиридинил. 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, бензотриадолил, бензотиофенил, изобензотиофенил, бензофуранил, бензоизофуранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензоксадиазолил, бензтиадолил, бензизотиадолил, бензтиадиадолил, 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), цикlopентил(C₅), цикlopентенил (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 C_3 - C_{10} циклоалкилом. В конкретных вариантах осуществления изобретения циклоалкильная группа является замещенным C_3 - C_{10} циклоалкилом.

В некоторых вариантах осуществления изобретения «циклоалкил» является моноциклической, насыщенной циклоалкильной группой, имеющей от 3 до 10 атомов углерода в кольце (« C_3 - C_{10} циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкильная группа имеет от 3 до 8 атомов углерода (« C_3 - C_8 циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкильная группа имеет от 3 до 6 атомов углерода (« C_3 - C_6 циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкильная группа имеет от 5 до 6 атомов углерода (« C_5 - C_6 циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкильная группа имеет от 5 до 10 атомов углерода (« C_5 - C_{10} циклоалкил»). Примеры C_5 - C_6 циклоалкильных групп включают цикlopентил (C_5) и циклогексил (C_6). Примеры C_3 - C_6 циклоалкильных групп включают вышеупомянутые C_{5-6} циклоалкильные группы, а также циклопропил (C_3) и циклобутил (C_4). Примеры C_3 - C_8 циклоалкильных групп включают вышеупомянутые C_{3-6} циклоалкильные группы, а также циклогептил (C_7) и циклооктил (C_8). 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 C_3 - C_{10} циклоалкилом. В конкретных вариантах осуществления изобретения циклоалкильная группа является замещенным C_3 - C_{10} 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 гетероциклил»). 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 гетероциклил») и может быть насыщенной или может быть

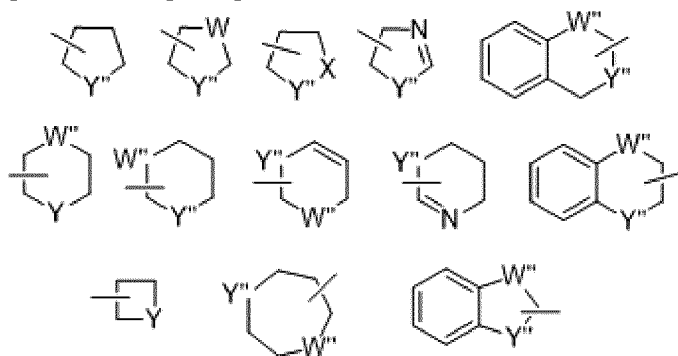
частично ненасыщенной. Гетероциклические бициклические кольцевые системы могут включать один или более гетероатомов в одном или обоих кольцах. «Гетероциклил» также включает кольцевые системы, в которых гетероциклическое кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или несколькими циклоалкильными 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 гетероциклил, 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 гетероциклил») или замещенным («замещенный гетероциклил») одним или более заместителями. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклическая группа является незамещенным 3-10 членным гетероциклилом. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклическая группа является замещенным 3-10 членным гетероциклилом.

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 гетероциклил»). 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 гетероциклил»). 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 гетероциклил имеет 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления изобретения 5-6-членный гетероциклил 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, дигидротиофенл, 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, дигидропиридинил 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 гетероциклические группы, конденсированные с C_6 арильным кольцом (также называемым здесь 5,6-бициклическое гетероциклическое кольцо), включают, без ограничения, индолинил, изоиндолинил, дигидробензофуранил, дигидробензотиенил, бензоксазолинонил и тому подобное. Типичные 6-членные гетероциклические группы, конденсированные с арильным кольцом (также называемым здесь 6,6-бициклическое гетероциклическое кольцо), включают, без ограничения, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и тому подобное.

Конкретные примеры гетероциклических 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 гетероцикл, 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, амина, замещенного амина, аминикарбонила (например, амидо), аминикарбониламина, аминосульфона, сульфонамина, 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, имидазолидинон, 2-пиразолин, пиразолидин, пиперазин и N-алкилпиперазины, такие как N-метилпиперазин. Конкретные примеры включают азетидин, пиперидон и пиперазон.

«Амино» относится к радикалам $-NR^{70}R^{71}$, где R^{70} и R^{71} каждый независимо представляет собой независимо водород, C_1-C_8 алкил, C_3-C_{10} циклоалкил, 4-10 членный гетероциклический, C_6-C_{10} арил, и 5-10-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления изобретения амино относится к NH_2 .

«Циано» относится к радикалу $-CN$.

«Гидроксильный» 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» гетероциклический, «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 кольцообразующую 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 кольцообразующую структуру. В еще одном варианте осуществления изобретения кольцообразующие заместители присоединены к несмежным членам 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^-), NO_3^- , ClO_4^- , OH^- , $H_2PO_4^-$, HSO_4^- , 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, изомасляная, малеиновая, малоновая, бензойная, янтарная, субериновая, фумаровая, молочная, миндальная, фталевая, бензолсульфоновая, п-толилсульфоновая, лимонная, винная, метансульфоновая 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, Berge 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, фумараты, 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 восстанавливают 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 (метилиодид, этилиодид 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, 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, десенсибилизации 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, десенсибилизации 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, десенсибилизации 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 отсутствии 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 способствование 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 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.

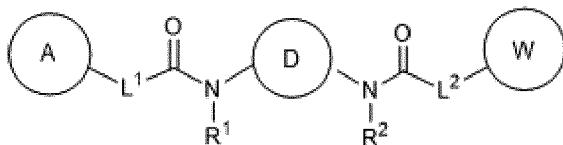
В контексте данного документа, термин «введение» означает пероральное введение, введение в качестве суппозитория, местный контакт, внутривенное, парентеральное, внутрибрюшинное, внутримышечное, внутриочаговое, внутриоболочечное, внутричерепное, интраназальное или подкожное введение или имплантацию медленно высвобождающего устройства, например, миниосмотического насоса, субъекту. Введение осуществляется многими путями, включая парентеральный или чресслизистый (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», как используется в данном документе, относится к гетеропентамерному фактору 2B инициации трансляции у эукариот. eIF2B состоит из пяти субъединиц: eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4 и eIF2B5. eIF2B1 относится к белку, ассоциированному с геном 1967 Entrez, OMIM 606686, Uniprot Q14232 и/или RefSeq (белок) NP_001405. eIF2B2 относится к белку, ассоциированному с геном 8892 Entrez, OMIM 606454, Uniprot P49770 и/или RefSeq (белок) NP_055054. eIF2B3 относится к белку, ассоциированному с геном 8891 Entrez, OMIM 606273, Uniprot Q9NR50 и/или RefSeq (белок) NP_065098. eIF2B4 относится к белку, ассоциированному с геном 8890 Entrez, OMIM 606687, Uniprot Q9UI10 и/или RefSeq (белок) NP_751945. eIF2B5 относится к белку, ассоциированному с геном 8893 Entrez, 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, например, описано 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 или кубанил, причем каждый мостиковый бициклический циклоалкил, мостиковый бициклический гетероцикл или кубанил может быть необязательно замещен на одном или более доступных углеродах с помощью 1-4 R^X; и при этом если мостиковый бициклический гетероцикл содержит замещаемый азотный фрагмент, то замещаемый азот может быть необязательно замещен RN¹;

L¹ представляет собой связь, C₁-C₆ алкилен, 2-7-членный гетероалкилен, -NR^{N2}- или -O-, причем C₁-C₆ алкилен или 2-7-членный гетероалкилен необязательно замещен 1-5 R^{L1};

L² представляет собой связь, C₁-C₆ алкилен, 2-7-членный гетероалкилен, причем C₁-C₆ алкилен или 2-7-членный гетероалкилен необязательно замещен 1-5 RL²;

R¹ представляет собой C₁-C₆ алкил;

R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил;

W представляет собой 8-10-членный, частично ненасыщенный, конденсированный бициклический кольцевой фрагмент, содержащий 5-6-членный гетероцикл, конденсированный с фенилом или 5-6-членным гетероарилом; причем гетероцикл может необязательно быть замещен на одном или более доступных насыщенных углеродах с помощью 1-4 R^{W1} ; и при этом фенил или гетероарил может необязательно быть замещен на одном или более доступных ненасыщенных углеродах с помощью 1-4 R^{W2} ; и при этом если гетероцикл содержит фрагмент с замещаемым азотом, замещаемый азот может быть необязательно замещен с помощью R^{N3} ; и при этом W присоединен к L2 посредством доступного замещенного атома углерода или азота в пределах гетероцикла;

A представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, причем фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен на одном или более доступных углеродах с помощью 1-5 RY; и при этом если 5-6-членный гетероарил содержит фрагмент с замещаемым азотом, то замещаемый азот может необязательно быть замещен R^{N4} ;

каждый RL^1 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 RL^2 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 $-S(O)_2R^D$;

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, C_1 - C_6 алкенила, $-C(O)$ - C_1 - C_6 алкила, $-C(O)$ - C_1 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкил- CO_2H , C_1 - C_6 алкил- CO_2 - C_1 - C_6 алкила, $-C(O)$ - C_1 - C_3 алкил- O - C_1 - C_3 алкил- O - C_1 - C_3 алкила, $-C(O)$ -фенила, $-C(O)$ -гетероарила, $-C(O)$ -гетероцикла, $-S$ - C_1 - C_6 алкила, $-S(O)_2$ - C_1 - C_6 алкила, $-S(O)_2$ -фенила, $-S(O)_2$ -гетероарила, $-C(O)NR^{BR^C}$ и $-C(O)OR^D$;

где C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкенил, $C(O)$ - C_1 - C_6 алкил, $-C(O)$ - C_1 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил- CO_2H , C_1 - C_6 алкил- CO_2 - C_1 - C_6 алкил, $-C(O)$ -гетероцикл, $-S$ - C_1 - C_6 алкил и $-S(O)_2$ - C_1 - C_6 алкил может необязательно быть замещен одним или более заместителями, каждый независимо выбран из группы, состоящей из фтора, гидроксила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкила (необязательно замещенный одним, двумя или тремя атомами фтора) и $S(O)_w$ - C_1 - C_6 алкила (где w равно 0, 1 или 2); и

причем $-C(O)$ -фенил, $-C(O)$ -гетероарил, $-S(O)_2$ -фенил и $-S(O)_2$ -гетероарил могут необязательно быть замещены одним или более заместителей, каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксиль, C_1 - C_6 алкила (необязательно замещен одним, двумя или тремя атомами фтора), C_1 - C_6 алкокси (необязательно замещен одним, двумя или тремя атомами фтора), $S(O_2)NR^BRC$ и SO_2F ;

R^{N4} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, гидроксиль- 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^{W1} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила (необязательно замещенного $-CO_2H$), гидроксиль- C_1 - C_6 алкила, гидроксиль- C_2 - C_6 алкил- O -, галоген- C_1 - C_6 алкила, амино- C_1 - C_6 алкила, циано- C_1 - C_6 алкила, оксо, галогена, циано, $-ORA$, $-NR^BRC$, $-NR^BRC^C$, $-NR^BRC(O)R^D$, $-C(O)NR^BRC$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$ и $-S(O)_2R^D$;

каждый R^{W2} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, гидроксиль- C_1 - C_6 алкила, гидроксиль- C_2 - C_6 алкил- O -, 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, $-OR^A$, $-NR^BRC$, $-NR^BRC(O)R^D$, $C(O)NR^BRC$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)R^D$ и $-S(O)_2R^D$;

2 R^{W2} 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 с помощью 1-5 R^X ;

каждый R^X независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, гидроксиль- 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, $-OR^A$, $-NR^BRC$, $-NR^BRC(O)R^D$, $-C(O)NR^BRC$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$ и $-S(O)_2R^D$;

каждый R^Y независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, гидроксиль- 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, $-OR^A$, $-NR^BRC$, $-NR^BRC(O)R^D$, $-C(O)NR^BRC$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)R^D$, $-S(O)_2R^D$ и G_1 ; или

2 группы RY 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 с помощью 1-5 R^X ;

каждый G^1 представляет собой независимо 3-7-членный циклоалкил, 3-7-членный гетероциклил, арил или 5-6-членный гетероарил, причем каждый 3-7-членный циклоалкил, 3-7-членный гетероциклил, арил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-3 R^Z ;

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

RA представляет собой, в каждом случае, независимо водород, C1-C6 алкил, галоген-C1-C6 алкил, -C(O)NRBRC, -C(O)RD или -C(O)ORD;

каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород или C₁-C₆ 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^{CC} независимо выбран из группы, состоящей из C1-C6 алкил-ОН, C1-C6 алкил-CO₂H и C1-C6 алкил-CO₂-C1-C6 алкила;

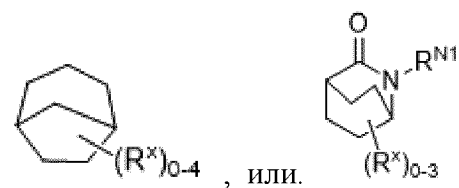
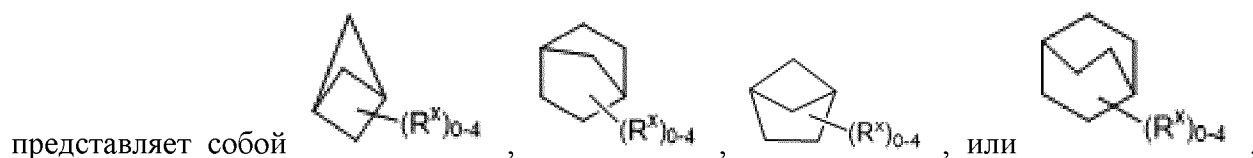
каждый R^D представляет собой независимо C1-C6 алкил или галоген-C1-C6 алкил;

каждый R^E независимо представляет собой водород, C₁-C₆ алкил или галоген-C₁-C₆ алкил;

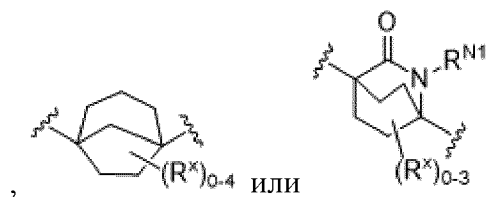
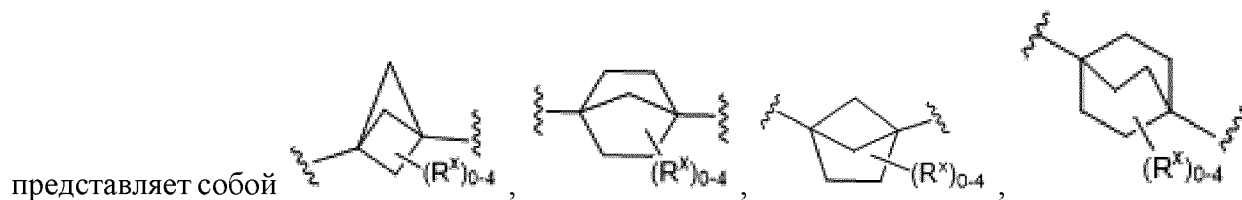
каждый R^F представляет собой независимо водород, C1-C6 алкил или галоген; и

m равно 1, когда R^F представляет собой водород или C₁-C₆ алкил, 3, когда R^F представляет собой C₁-C₆ алкил, или 5, когда R^F представляет собой галоген;

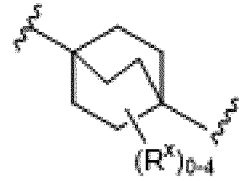
В некоторых вариантах осуществления изобретения D представляет собой соединенный мостиковой связью бициклический циклоалкил необязательно замещен 1-4 R^X группами. В некоторых вариантах осуществления изобретения D представляет собой мостиковый бициклический 5-8 членный циклоалкил, необязательно замещенный с помощью 1-4 R^X . В некоторых вариантах осуществления изобретения 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 или 2-азабицикло[2.2.2]октан, каждый из которых необязательно замещен с помощью групп 1-4 R^X . В некоторых вариантах осуществления изобретения D

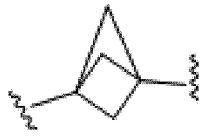


В некоторых вариантах осуществления изобретения D

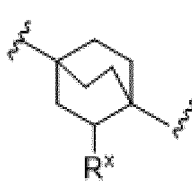
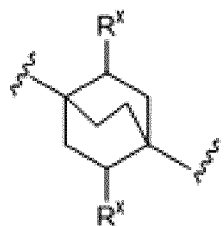


В некоторых вариантах осуществления изобретения D

представляет собой  или . 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 изобретения D представляет собой

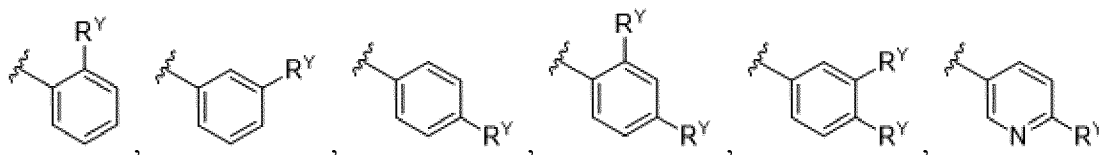
 или . В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^X независимо выбран из группы, состоящей из оксо-, -OH, -C(O)OH, -C(O)OR^D, галоген и гидроксигруппы-С1-С6 алкила.

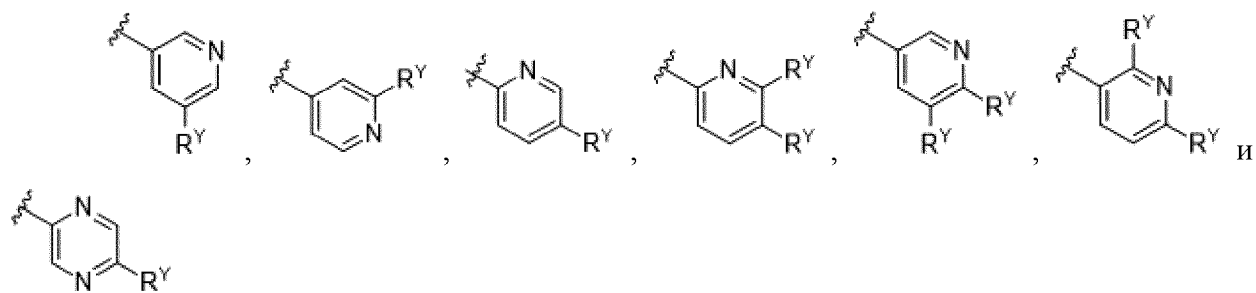
В некоторых вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой связь, 2-7-членный гетероалкилен, -NR^{N2}- или -O-, причем 2-7-членный гетероалкилен необязательно замещен 1-5 R^{L1} . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой связь, 2-7-членный гетероалкилен, -NR^{N2}- или -O-, причем 2-7-членный гетероалкилен замещен 0 R^{L1} . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^1 выбран из связи, CH₂O-*, CH₂OCH₂-, -NCH₃-, -NH- или -O-, где «-*» указывает точку присоединения к А.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой водород или CH₃. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой водород или CH₃.

В некоторых вариантах осуществления изобретения А представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил; где фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-5 R^Y , и каждый R^Y представляет собой независимо С1-С6 алкил, галоген-С1-С6 алкил, галоген, циано-, -OR^A или G¹. В некоторых вариантах осуществления изобретения А представляет собой фенил, пиразин или пиридил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-2 групп R^Y .

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

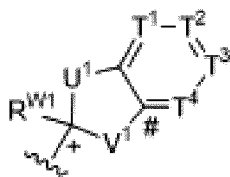




В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^Y независимо выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, CHF_2 , CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, OCH_3 , OCHF_2 , OCF_3 , OCH_2CF_3 , $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ и CN .

В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой связь или C1-C6 алкилен, причем C1-C6 алкилен необязательно замещен 1-5 R^{L2} . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой связь или C1-C6 алкилен, причем C1-C6 алкилен необязательно замещен 0 R^{L2} . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 выбран из связи или $\text{CH}_2\text{O}-*$, где «-» указывает точку присоединения к W . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой связь.

В некоторых вариантах осуществления изобретения W представлен формулой (W-a):



Формула (W-a)

где:

T^1 представляет собой азот или $\text{C}(\text{R}^{W2})$;

T^2 представляет собой азот или $\text{C}(\text{R}^{W2})$;

T^3 представляет собой азот или $\text{C}(\text{R}^{W2})$;

T^4 представляет собой азот или $\text{C}(\text{R}^{W2})$;

причем не более чем два из T^1 , T^2 , T^3 и T^4 могут быть азотом;

U^1 выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^{N3}-$ и $-\text{S}(\text{O})_w-$ (где w равно 0, 1 или 2);

V^1 выбран из группы, состоящей из $+\text{O}-\#$, $+\text{C}(\text{R}^{V11}\text{R}^{V12})-\#$, $+\text{C}(\text{R}^{V11}\text{R}^{V12})-\text{C}(\text{O})-\#$, $+\text{C}(\text{R}^{V11}\text{R}^{V12})-\text{C}(\text{R}^{V13}\text{R}^{V14})-\#$, $+\text{C}(\text{R}^{V15}\text{R}^{V16})-\text{O}-\#$, $+\text{C}(\text{R}^{V15}\text{R}^{V16})-\text{NR}^{N3}-\#$, $+\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{N3}-\#$, $+\text{NR}^{N3}-\#$, $+\text{O}-\text{C}(\text{R}^{V15}\text{R}^{V16})-\#$, $+\text{NR}^{N3}-\text{C}(\text{R}^{V15}\text{R}^{V16})-\#$, $+\text{NR}^{N3}-\text{C}(\text{O})-\#$, $+\text{C}(\text{O})-\text{O}-\#$, $+\text{O}-\text{C}(\text{O})-\#$, $+\text{C}(\text{R}^{V15}\text{R}^{V16})-\text{S}(\text{O})_w-\#$ и $+\text{S}(\text{O})_w-\text{C}(\text{R}^{V15}\text{R}^{V16})-\#$ (где w равно 0, 1 или 2); где «+» и «-» указывают точки присоединения V^1 , как указано в формуле (W-a);

причем если V^1 представляет собой $+\text{O}-\#$, $+\text{NR}^{N3}-\#$ или $+\text{C}(\text{R}^{V11}\text{R}^{V12})-\#$; U^1 не является связью;

R^{V11} и R^{V12} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C1-C6 алкила, гидрокси-C1-C6 алкила, галоген-C1-C6 алкила, amino-C1-C6 алкила, циано-C1-C6 алкила, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B R^{CC}$, $-NR^B C(O)R^D$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$ и $-S(O)_2 R^D$;

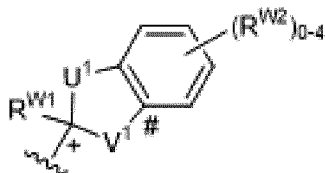
R^{V13} и R^{V14} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C1-C6 алкила, гидрокси-C1-C6 алкила, галоген-C1-C6 алкила, amino-C1-C6 алкила, циано-C1-C6 алкила, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B R^{CC}$, $-NR^B C(O)R^D$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$ и $-S(O)_2 R^D$;

R^{V15} и R^{V16} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C1-C6 алкила, гидрокси-C2-C6 алкила, галоген-C2-C6 алкила, amino-C2-C6 алкила, циано-C2-C6 алкила, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$ и $-C(O)OR^D$; и

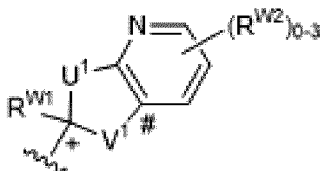
R^{W1} выбран из группы, состоящей из водорода и C1-C6 алкила; и

причем каждый из R^A , R^B , R^C , R^D , R^E , R^{W2} и R^{N3} определен как для формулы (I).

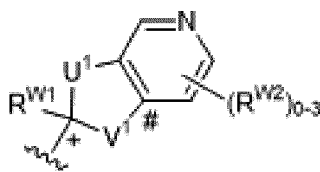
В некоторых вариантах осуществления изобретения W представлен формулой (W-a-1), формулой (W-a-2), формулой (W-a-3), формулой (W-a-4) или формулой (W-a-5):



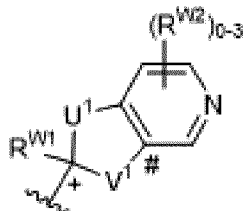
Формула (W-a-1),



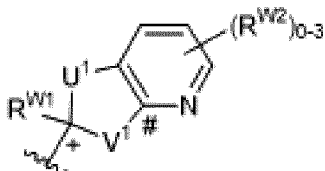
Формула (W-a-2),



Формула (W-a-3),

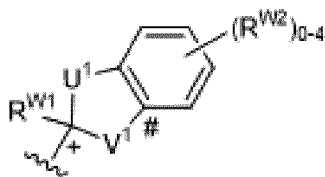


Формула (W-a-4) или



Формула (W-a-5).

В некоторых вариантах осуществления изобретения W представлен формулой (W-a-1):



Формула (W-a-1).

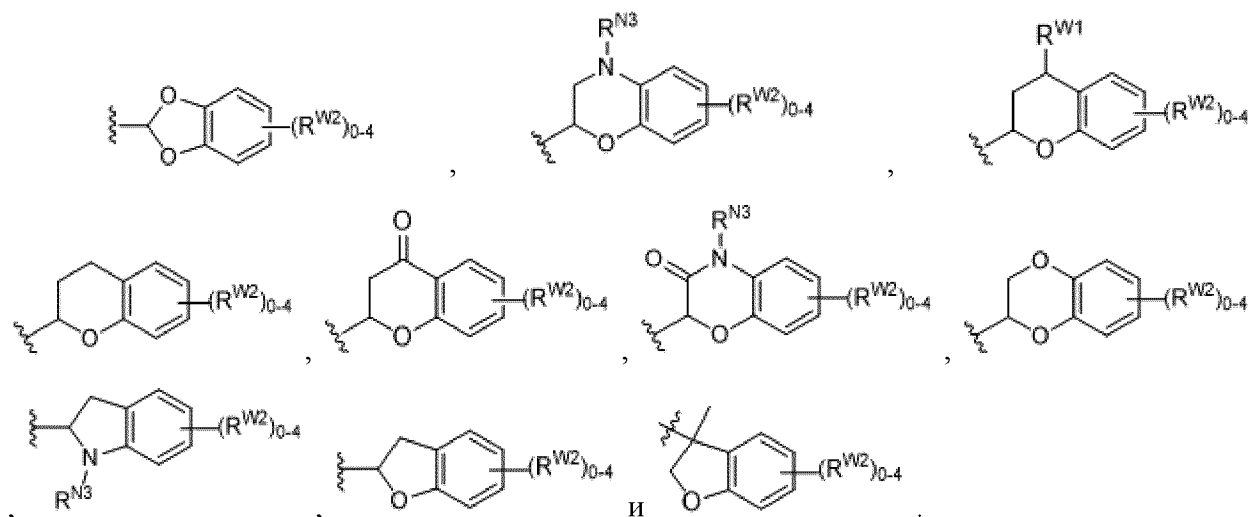
В некоторых вариантах осуществления изобретения U^1 выбран из группы, состоящей из связи, -O- и $-NR^{N3}$ -; и V^1 выбран из группы, состоящей из $+O-$ #, $+C(R^{V11}R^{V12})$ -, $+C(R^{V11}R^{V12})$ -C(O)-#, $+O-C(R^{V15}R^{V16})$ -, $+C(R^{V15}R^{V16})$ -NR^{N3}-# и $+C(O)$ -NR^{N3}-#; где «+» и «-» указывают точки присоединения V^1 , как указано в формуле (W-a); и причем если V^1 представляет собой $+O-$ # или $+C(R^{V11}R^{V12})$ -, то U^1 не является связью.

каждый из R^{V11} , R^{V12} , R^{V13} и R^{V14} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C1-C3 алкила, циано, $-OR^A$, $-NR^{BRC}$ и $-NR^{BRC}$. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый из R^{V11} , R^{V12} , R^{V13} и R^{V14} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила и $-NR^{BRC}$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый из R^{V15} и R^{V16} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила и C1-C3 алкила. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый из R^{V15} и R^{V16} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{N3} представляет собой водород или CH_3 .

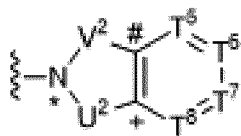
В некоторых вариантах осуществления изобретения U^1 выбран из группы, состоящей из связи, -O-, -NH- и $-NCH_3$ -; и V^1 выбран из группы, состоящей из $+O-$ #, $+CH_2-$ #, $+CH_2-CH_2-$ #, $+CH_2-C(O)-$ #, $+CH_2-O-$ #, $+O-CH_2-$ #, $+CH_2-NH-$ #, $+CH_2-NCH_3-$ #, $+C(O)-NH-$ и $+C(O)-NCH_3-$ #, и где «+» и «-» указывают точки присоединения V^1 , как указано в формуле (W-a). В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{W1} выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, CH_3 , $NH(CH_2)_2OH$, $NH(CH_2)_2CO_2H$ и $NH(CH_2)_2CO_2CH_3$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения W представляет собой фрагмент бензо[d][1,3]диоксола, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазина, хромана, хроман-4-она, 2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-она, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксина, индолина или 2,3-дигидробензофурана; причем каждый из которых присоединен к L2 посредством насыщенного атома углерода, и при этом каждый из которых необязательно замещен на одном или более доступных ненасыщенных углеродах с помощью 1-4 R^{W2} , и при этом каждый R^{W2} независимо выбран из группы, состоящей из C1-C6 алкила, галоген-C1-C6 алкила, галогена, оксо, циано и $-OR^A$. В некоторых вариантах осуществления W выбран из группы, состоящей из:



В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой C1-C6 алкилен, необязательно замещенный 1-5 R^{L2} . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой C1-C6 алкилен, замещенный 0 R^{L2} . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой CH_2^* , где « * » указывает точку присоединения к W.

В некоторых вариантах осуществления изобретения W представлен формулой (W-b):



Формула (W-b)

где:

T⁵ представляет собой азот или C(R^{W2});

T⁶ представляет собой азот или C(R^{W2});

T⁷ представляет собой азот или C(R^{W2});

T⁸ представляет собой азот или C(R^{W2});

причем не более чем два из T⁵, T⁶, T⁷ и T⁸ могут быть азотом;

V² выбран из группы, состоящей из $^*-C(R^{V21}R^{V22})-\#$, $^*-C(R^{V21}R^{V22})-C(R^{V23}R^{V24})-\#$, $^*-C(R^{V21}R^{V22})-C(R^{V23}R^{V24})-C(R^{V23}R^{V24})-\#$, $^*-C(R^{V21}R^{V22})-C(R^{V21}R^{V22})-O-\#$, $^*-C(R^{V21}R^{V22})-C(R^{V21}R^{V22})-NRN^3-\#$, $-C(R^{V21}R^{V22})-NRN^3-\#$, $^*-C(O)-C(R^{V23}R^{V24})-\#$, $^*-C(O)-C(R^{V23}R^{V24})-C(R^{V23}R^{V24})-\#$, $^*-C(O)-NRN^3-\#$ и $^*-C(O)-O-\#$, где « * » и « $\#$ » указывают точки присоединения V², как указано в формуле (W-b);

U² выбран из группы, состоящей из связи, $^*-C(O)-+$ и $^*-C(R^{V21}R^{V22})-+$, где « * » и « $\#$ » указывают точки присоединения U², как указано в формуле (W-b);

причем 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, гидрокси-C2-C6 алкила, галоген-C2-C6 алкила, амино-C2-C6 алкила, циано-C2-C6

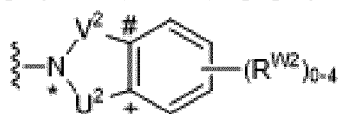
алкила, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{D}}$, C1-C6 алкил- $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ и C1-C6 алкил- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{D}}$;

$\text{R}^{\text{V}21}$ и $\text{R}^{\text{V}22}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C1-C6 алкила, гидрокси-C2-C6 алкила, галоген-C2-C6 алкила, амино-C2-C6 алкила, циано-C2-C6 алкила, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{D}}$;

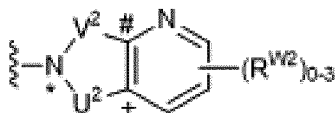
$\text{R}^{\text{V}23}$ и $\text{R}^{\text{V}24}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C1-C6 алкила, гидрокси-C1-C6 алкила, галоген-C1-C6 алкила, амино-C1-C6 алкила, циано-C1-C6 алкила, галогена, циано, $-\text{OR}^{\text{A}}$, $-\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$, $-\text{NR}^{\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{D}}$, $-\text{SR}^{\text{E}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$ и $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{D}}$; и

причем каждый из R^{A} , R^{B} , R^{C} , R^{D} , R^{E} , $\text{R}^{\text{W}2}$ и $\text{R}^{\text{N}3}$ определен как для формулы (I).

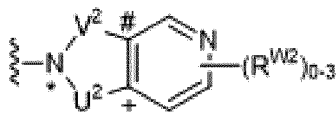
В некоторых вариантах осуществления изобретения, W представлен формулой (W-b-1), формулой (W-b-2), формулой (W-b-3), формулой (W-b-4) или формулой (W-b-5):



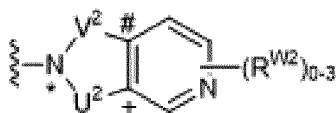
Формула (W-b-1),



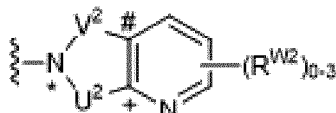
Формула (W-b-2),



Формула (W-b-3),

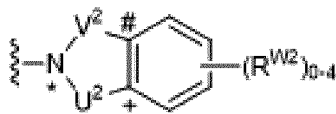


Формула (W-b-4) или



Формула (W-b-5).

В некоторых вариантах осуществления изобретения W представлен формулой (W-b-1):



Формула (W-b-1).

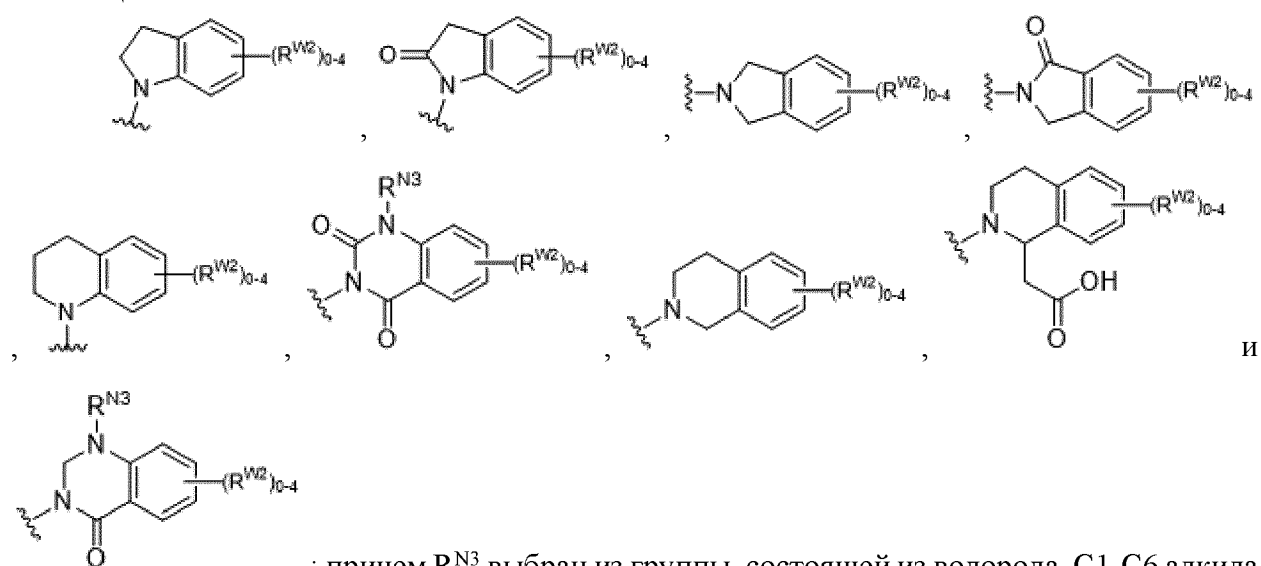
В некоторых вариантах осуществления изобретения, где V^2 выбран из группы, состоящей из $^*-C(R^{V21}R^{V22})-$ #, $^*-C(R^{V21}R^{V22})-C(R^{V23}R^{V24})-$ #, $^*-C(O)-C(R^{V23}R^{V24})-$ # и $^*-C(R^{V21}R^{V22})-C(R^{V23}R^{V24})-C(R^{V23}R^{V24})-$ #, где «*-» и «-#» указывают точки присоединения V^2 , как указано в формуле (W-b).

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый из R^{V21} и R^{V22} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила и C1-C3 алкила. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый из R^{V21} и R^{V22} представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый из R^{V23} и R^{V24} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C1-C3 алкила, циано, $-OR^A$ и $-NR^B R^C$. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый из R^{V23} и R^{V24} представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления изобретения U^2 выбран из группы, состоящей из связи, $^*-C(O)-$ +, $^*-CH_2-$ + и $^*-CH(CH_2CO_2H)-$ +, где «*-» и «-+» указывают точки присоединения U^2 , как указано в формуле (W-b); 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 «-#» указывают точки присоединения V^2 , как указано в формуле (W-b).

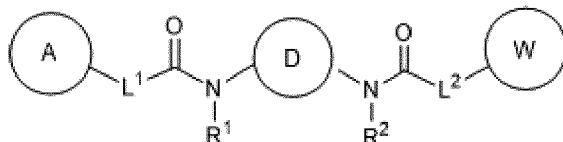
В некоторых вариантах осуществления изобретения W представляет собой фрагмент индолина, индолин-2-она, изоиндолина, изоиндолин-1-она, 1,2,3,4-тетрагидрохинолина, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, хиназолин-2,4(1H,3H)-диона или 2,3-дигидрохиназолин-4(1H)-она; причем каждый из которых присоединен к L^2 посредством атома азота, и причем каждый из которых необязательно замещен на одном или более доступных ненасыщенных атомах углерода с помощью 1-4 R^{W2} , и при этом каждый R^{W2} независимо выбран из группы, состоящей из C1-C6 алкила, галоген-C1-C6 алкила, гидрокси-C2-C6 алкил-O-, галогена, циано и $-OR^A$. В некоторых вариантах осуществления W выбран из группы, состоящей из:



; причем R^{N3} выбран из группы, состоящей из водорода, C1-C6 алкила и гидрокси-C2-C6 алкила.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^Y независимо выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, CHF_2 , CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, OCH_3 , OCHF_2 , OCF_3 , OCH_2CF_3 , $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ и CN . В некоторых вариантах осуществления изобретения 2 R^Y на смежных углеродах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 1,3-диоксоланильное кольцо, которое необязательно замещено с помощью 1-2 R^X . В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^X представляет собой независимо фтор.

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 или бицикло[2.2.2]октанил, каждый из которых необязательно замещен 1-4 R^X группами;

L^1 выбран из группы состоящей из связи, $\text{CH}_2\text{O}-*$, $\text{CH}_2\text{OCH}_2-*$, $-\text{NCH}_3-$, $-\text{NH}-$ и $-\text{O}-$, где «-» указывает точку присоединения к A;

L^2 представляет собой связь;

R^1 выбран группы, состоящей из водорода и CH_3 ;

R^2 выбран группы, состоящей из водорода и CH_3 ;

A представляет собой фенил, пиразин или пиридил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-5 групп R^Y .

W представляет собой фрагмент бензо[d][1,3]диоксила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазина, хромана, 2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-она, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксида, индолина или 2,3-дигидробензофурана; причем каждый из которых присоединен к L^2 посредством насыщенного атома углерода, и при этом каждый из которых необязательно замещен на одном или более доступных ненасыщенных атомах углерода с помощью 1-4 групп R^{W2} , и при этом 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин, 2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он и индолин могут независимо быть замещены на доступном атоме азота с помощью водорода или CH_3 ;

каждый R^{W2} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, CHF_2 , CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, OCH_3 , OCHF_2 , OCF_3 , OCH_2CF_3 , $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ и CN ; или

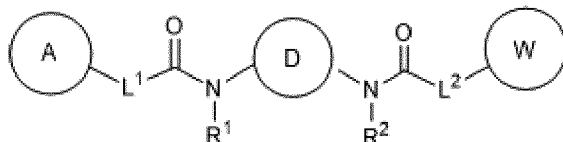
2 группы R^{W2} на смежных углеродах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 1,3-диоксоланильное кольцо, которое необязательно замещено с помощью 1-2 атомов фтора.

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, CHF_2 , CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OCH_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , OCH_2CF_3 , $OCH(CH_3)_2$ или CN ; или

2 группы R^Y на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 1,3-диоксоланильное кольцо, которое необязательно замещено с помощью 1-2 атомов фтора.

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



Формула (I-b)

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

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

L^1 выбран из группы состоящей из связи, CH_2O^* , $CH_2OCH_2^*$, $-NCH_3-$, $-NH-$ и $-O-$, где «-» указывает точку присоединения к A;

L^2 представляет собой CH_2^* , где «-» указывает точку присоединения к W;

R^1 выбран группы, состоящей из водорода и CH_3 ;

R^2 выбран группы, состоящей из водорода и CH_3 ;

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

W представляет собой фрагмент индолина; причем индолин присоединен к L^2 посредством атома азота, и при этом индолин необязательно замещен на одном или более доступных ненасыщенных атомах углерода с помощью 1-4 групп R^{W2} ;

каждый R^{W2} 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 ; или

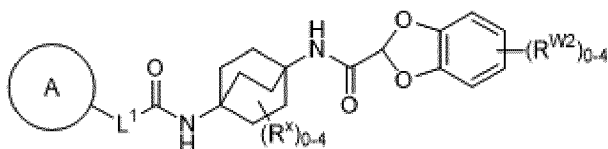
2 группы R^{W2} на смежных углеродах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 1,3-диоксоланильное кольцо, которое необязательно замещено с помощью 1-2 атомов фтора.

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

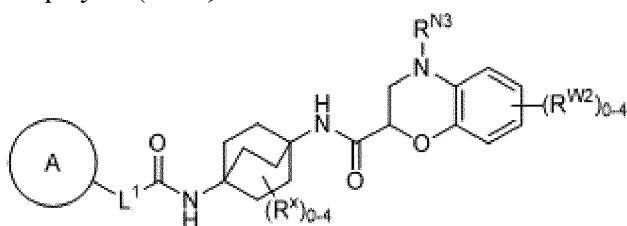
каждый R^Y независимо представляет собой хлор, фтор, CHF_2 , CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OCH_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , OCH_2CF_3 , $OCH(CH_3)_2$ или CN ; или

2 группы R^Y на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 1,3-диоксоланильное кольцо, которое необязательно замещено с помощью 1-2 атомов фтора.

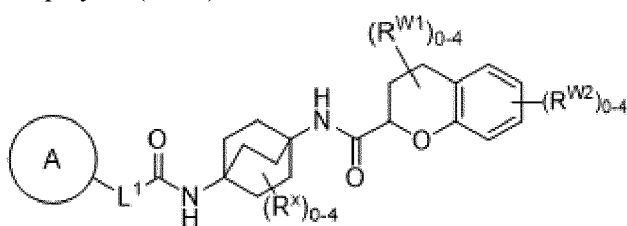
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-c-1), формулы (I-c-2), формулы (I-c-3), формулы (I-c-4), формулы (I-c-5), формулы (I-c-6), формулы (I-c-7), формулы (I-c-8), формулы (I-c-9) или формулы (I-c-10):



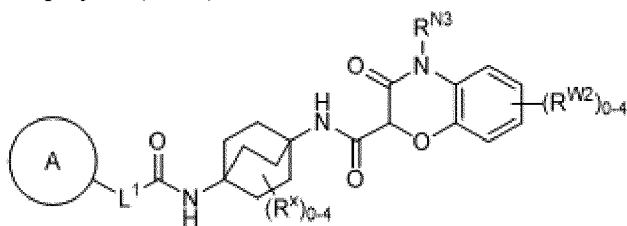
Формула (I-c-1)



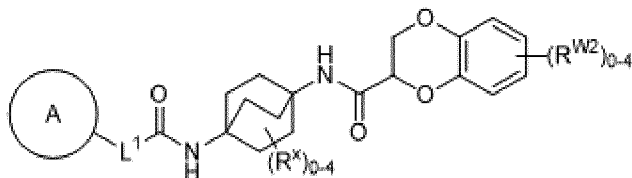
Формула (I-c-2)



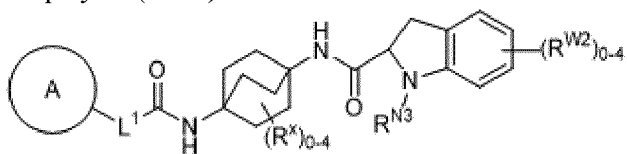
Формула (I-c-3)



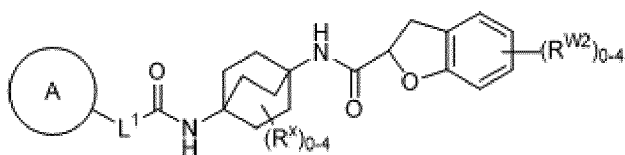
Формула (I-c-4)



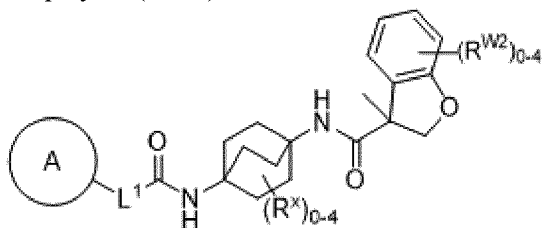
Формула (I-c-5)



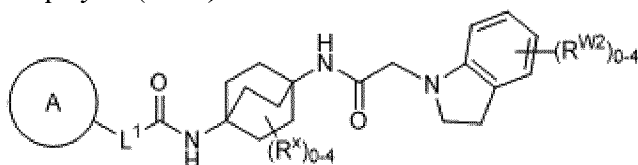
Формула (I-c-6)



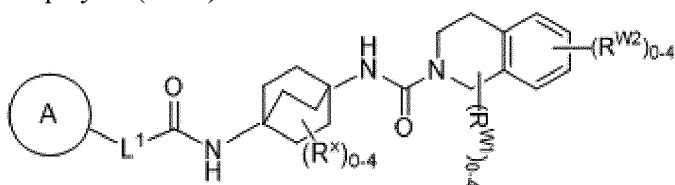
Формула (I-c-7)



Формула (I-c-8)



Формула (I-c-9)



Формула (I-c-10)

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер, где каждый из A, L¹, R^{N3}, R^{W1}, R^{W2} и R^X определен как для формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления изобретения L¹ представляет собой связь, 2-7-членный гетероалкилен, -NR^{N2}- или -O-, причем 2-7-членный гетероалкилен необязательно замещен 1-5 R^{L1}. В некоторых вариантах осуществления изобретения L¹ представляет собой связь, 2-7-членный гетероалкилен, -NR^{N2}- или -O-, причем 2-7-членный гетероалкилен замещен 0 R^{L1}. В некоторых вариантах осуществления изобретения L¹ выбран из связи, CH₂O-*, CH₂OCH₂-*, -NCH₃-, -NH- или -O-, где «-*» указывает точку присоединения к A.

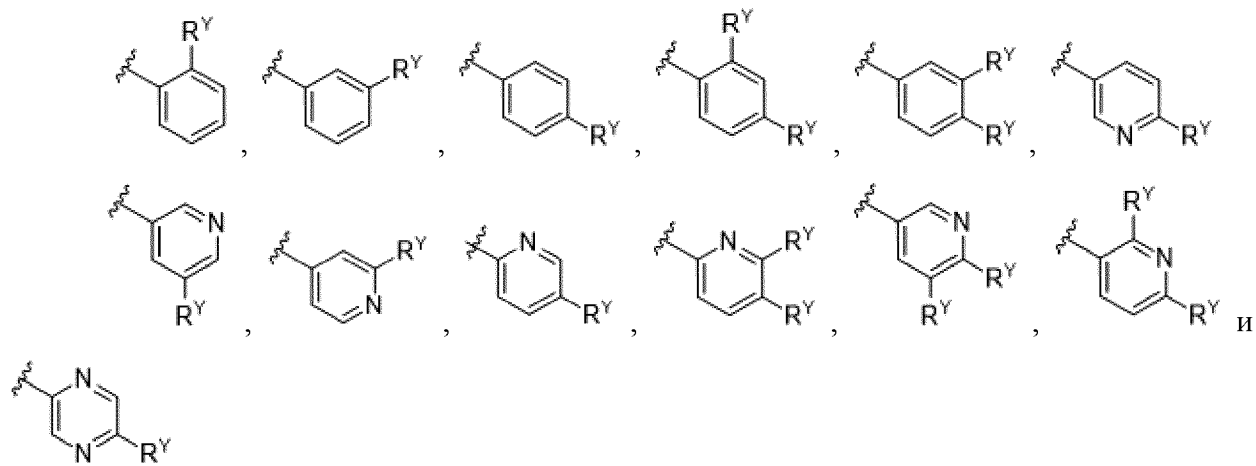
В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^X представляет собой независимо фтор, оксо, OH, OCH₃, C(O)OH или C(O)OCH₃.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^{W2} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, CHF₂, CF₃, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, OCH₃, OCHF₂, OCF₃, OCH₂CF₃, OCH(CH₃)₂ и CN; или 2 группы R^{W2} на смежных углеродах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 1,3-диоксоланильное кольцо, которое необязательно замещено с помощью 1-2 атомов фтора.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{N3} представляет собой водород или CH₃.

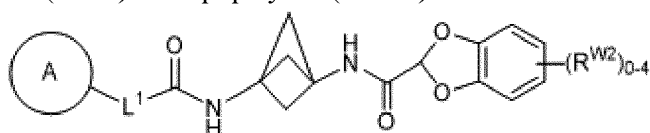
В некоторых вариантах осуществления изобретения А представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил; где фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-5 R^Y , и каждый R^Y представляет собой независимо C1-C6 алкил, галоген-C1-C6 алкил, галоген, циано, $-OR^A$ или G^1 . В некоторых вариантах осуществления изобретения А представляет собой фенил, пиразин или пиридил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-2 групп R^Y .

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

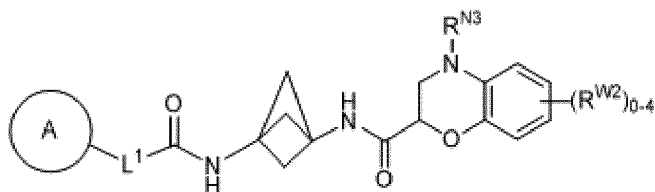


В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^Y независимо выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, CHF_2 , CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OCH_3 , $OSCH_2CF_3$, $OSCH_2CF_3$, $OSCH(CH_3)_2$ и CN .

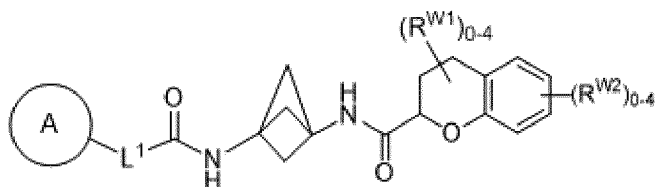
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-d-1), формулы (I-d-2), формулы (I-d-3), формулы (I-d-4), формулы (I-d-5), формулы (I-d-6), формулы (I-d-7), формулы (I-d-8), формулы (I-d-9) или формулы (I-c-10):



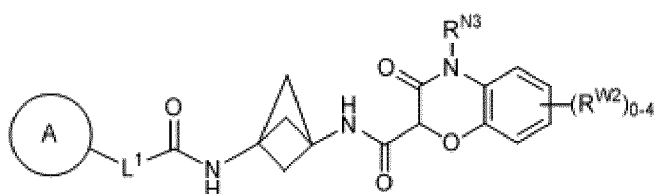
Формула (I-d-1)



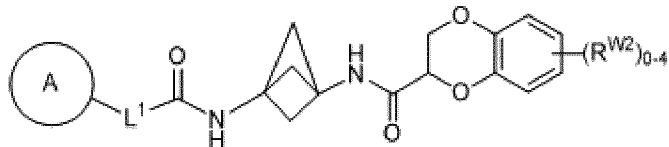
Формула (I-d-2)



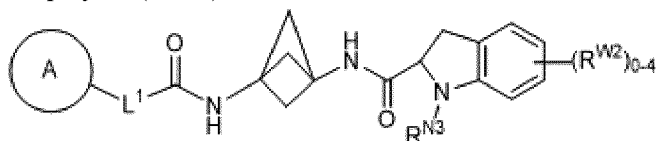
Формула (I-d-3)



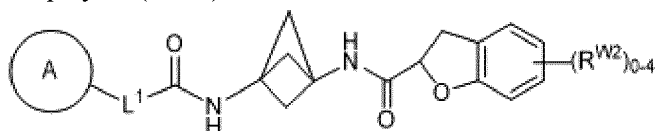
Формула (I-d-4)



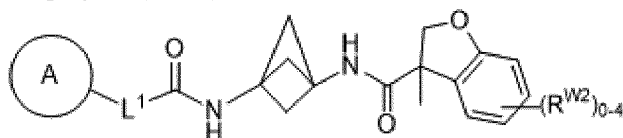
Формула (I-d-5)



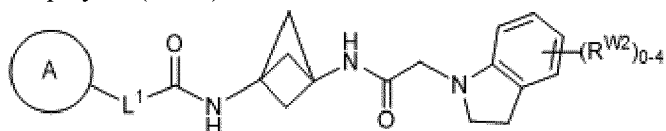
Формула (I-d-6)



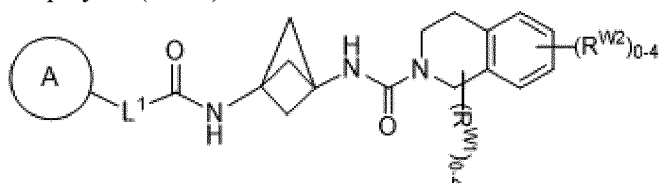
Формула (I-d-7)



Формула (I-d-8)



Формула (I-d-9)



Формула (I-d-10)

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер, где каждый из A, L¹, R³, R¹ и R² определен как для формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления изобретения L¹ представляет собой связь, 2-7-членный гетероалкилен, -NRN2- или -O-, причем 2-7-членный гетероалкилен необязательно замещен 1-5 RL1. В некоторых вариантах осуществления изобретения L1 представляет собой связь, 2-7-членный гетероалкилен, -NRN2- или -O-, причем 2-7-членный гетероалкилен замещен 0 RL1. В некоторых вариантах осуществления

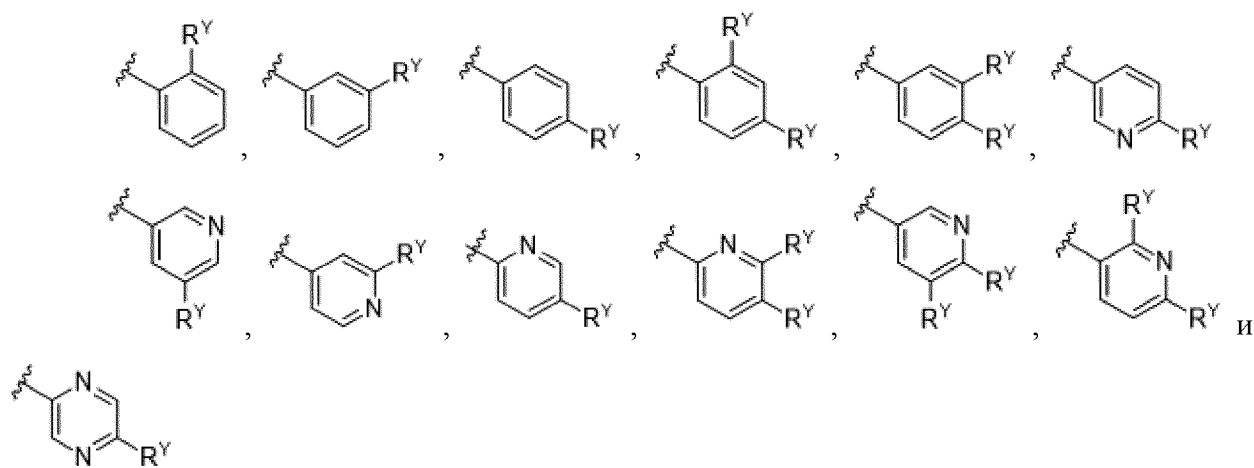
изобретения L1 выбран из связи, CH₂O-*, CH₂OCH₂-, -NCH₃-, -NH- или -O-, где «-*» указывает точку присоединения к A.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый RW2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, CHF₂, CF₃, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, OCH₃, OCHF₂, OCF₃, OCH₂CF₃, OCH(CH₃)₂ и CN; или 2 группы RW2 на смежных углеродах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 1,3-диоксоланильное кольцо, которое необязательно замещено с помощью 1-2 атомов фтора.

В некоторых вариантах осуществления изобретения RN3 представляет собой водород или CH₃.

В некоторых вариантах осуществления изобретения A представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил; где фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-5 R^Y, и каждый R^Y представляет собой независимо C1-C6 алкил, галоген-C1-C6 алкил, галоген, циано, -OR^A или G¹. В некоторых вариантах осуществления изобретения A представляет собой фенил, пиразин или пиридил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-2 групп R^Y.

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



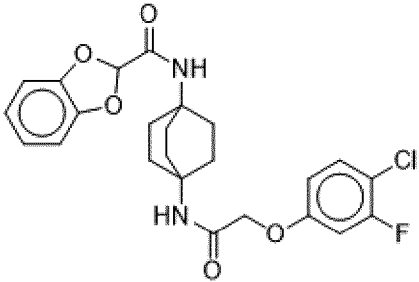
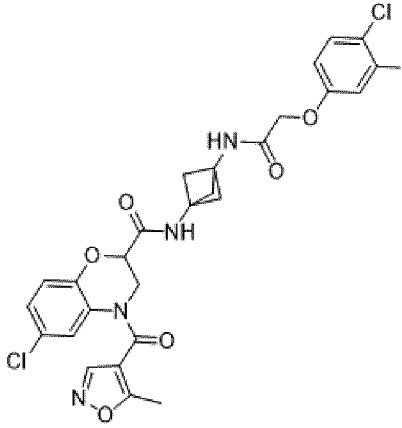
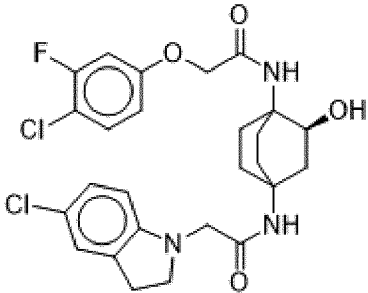
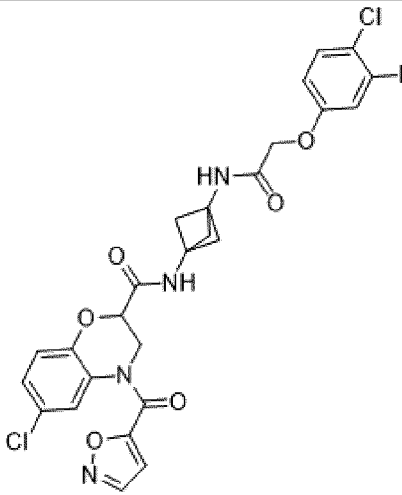
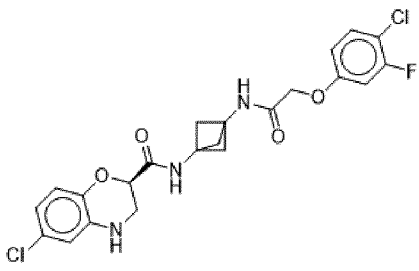
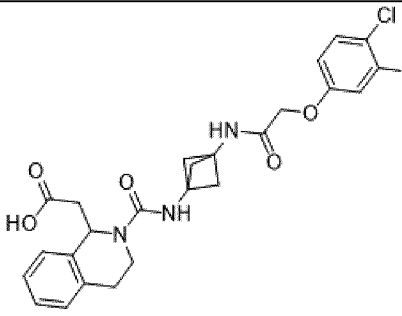
В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^Y независимо выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, CHF₂, CF₃, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, OCH₃, OCHF₂, OCF₃, OCH₂CF₃, OCH(CH₃)₂ и CN.

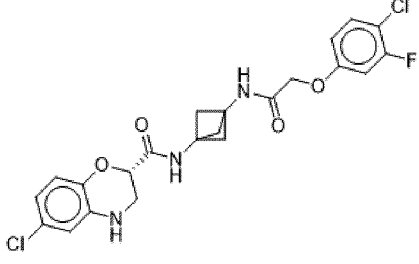
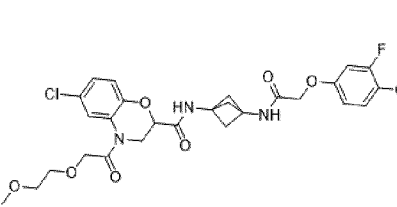
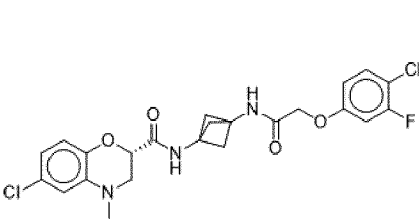
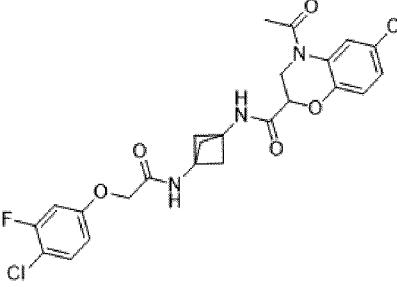
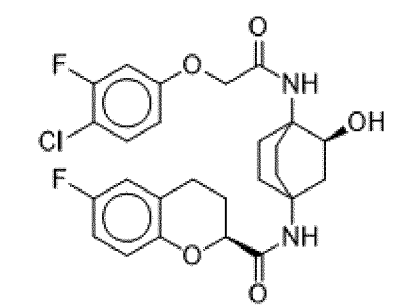
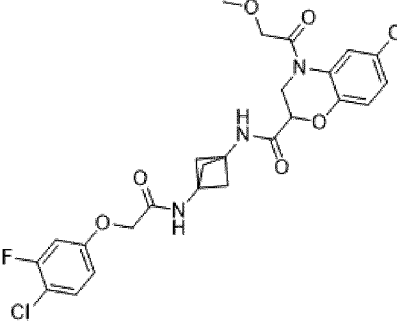
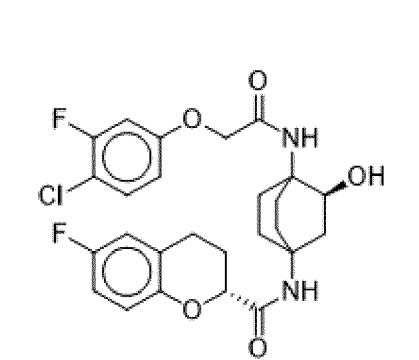
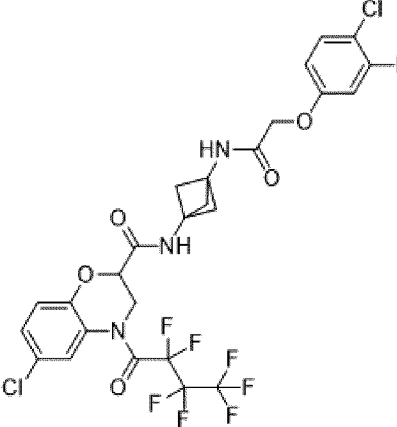
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) (например, соединение формулы (I-a), (I-b), (I-c-1), (I-c-2), (I-c-3), (I-c-4), (I-c-5), (I-c-6), (I-c-7), (I-c-8), (I-c-9), (I-c-10), (I-d-1), (I-d-2), (I-d-3), (I-d-4), (I-d-5), (I-d-6), (I-d-7), (I-d-8), (I-d-9) или (I-d-10)), или его фармацевтически приемлемая соль приготовлена в виде состава как фармацевтически приемлемая композиция, содержащая раскрытое соединение и фармацевтически приемлемый носитель.

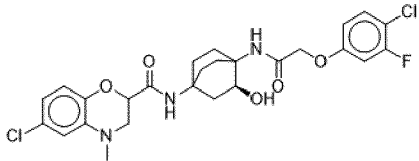
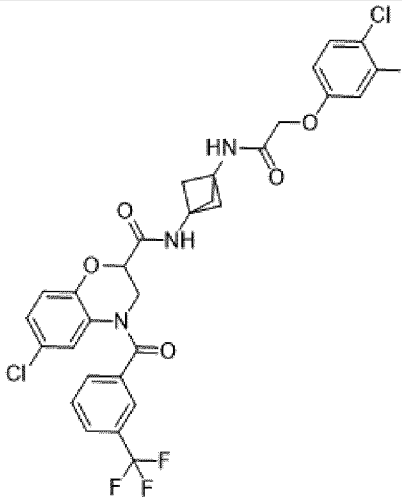
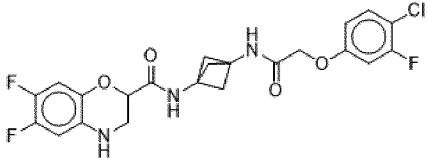
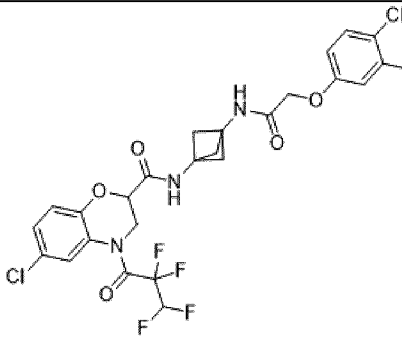
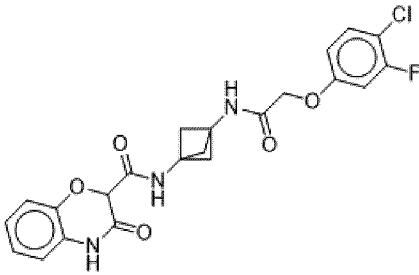
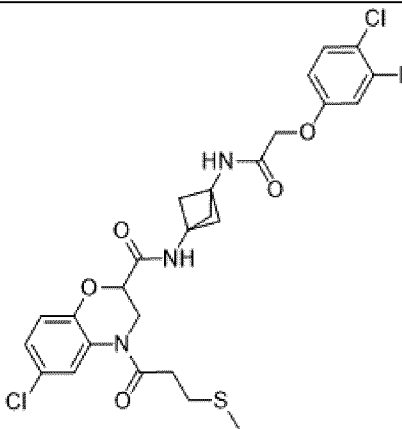
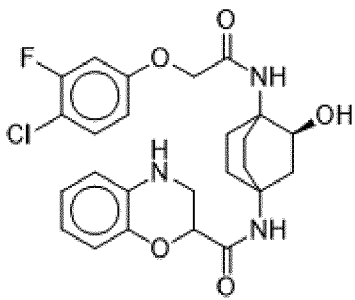
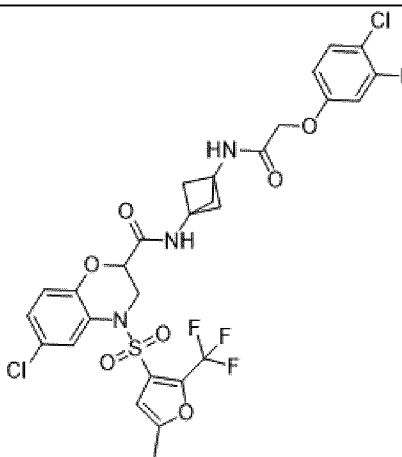
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) (например, соединение формулы (I-a), (I-b), (I-c-1), (I-c-2), (I-c-3), (I-c-4), (I-c-5), (I-c-6), (I-c-7), (I-c-8), (I-c-9), (I-c-10), (I-d-1), (I-d-2), (I-d-3), (I-d-4), (I-d-5), (I-d-6), (I-d-7), (I-d-8), (I-d-9) или (I-d-10)), выбрано из соединения, представленного в таблице 1, или его

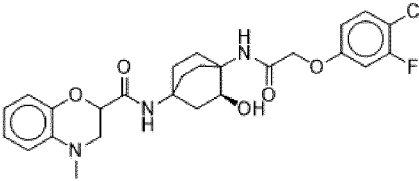
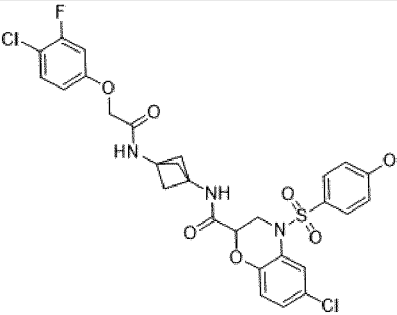
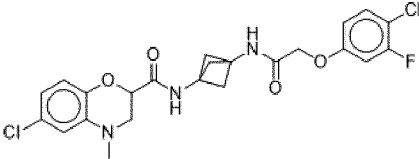
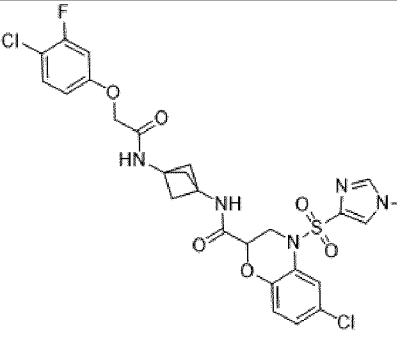
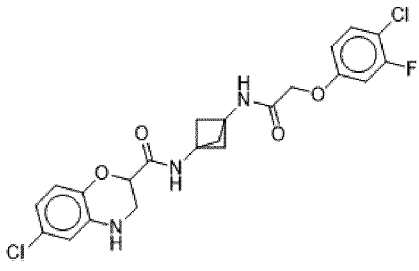
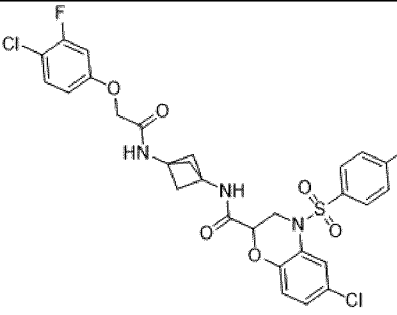
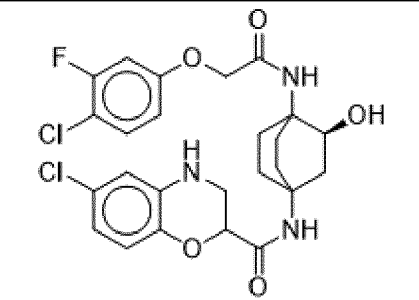
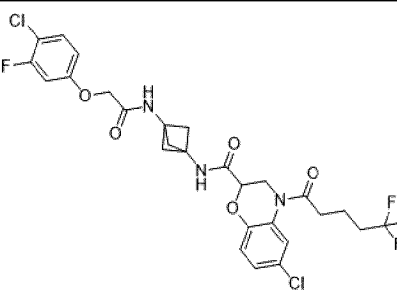
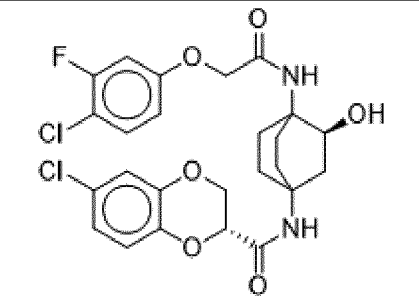
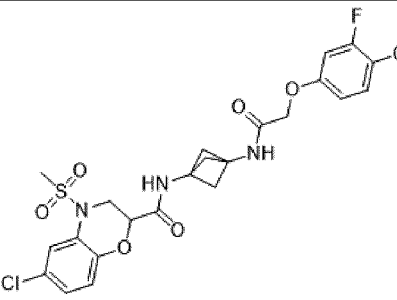
фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, N-оксида или стереоизомера.

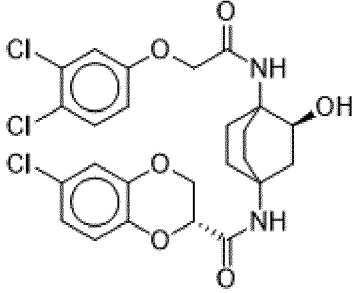
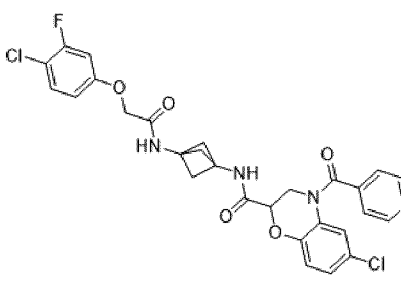
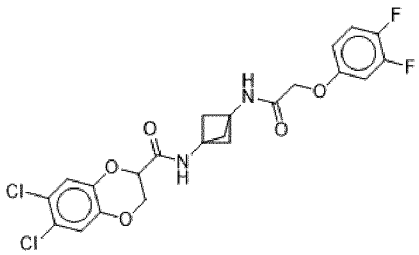
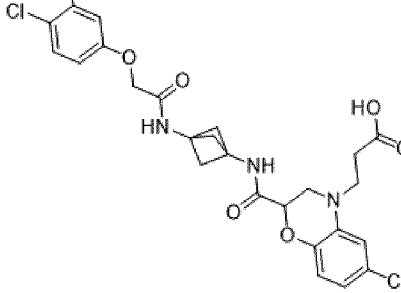
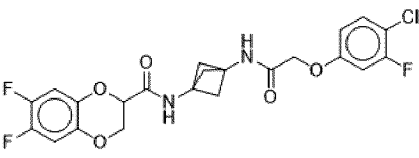
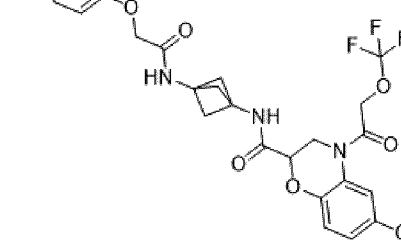
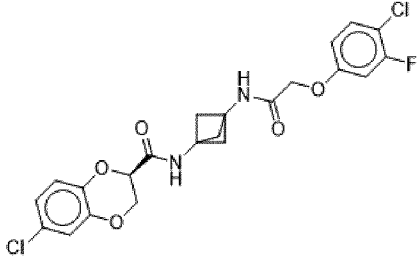
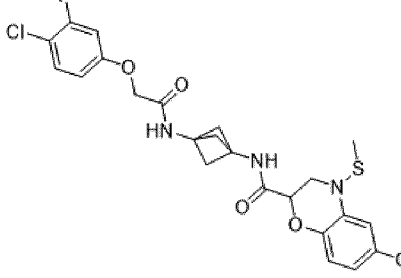
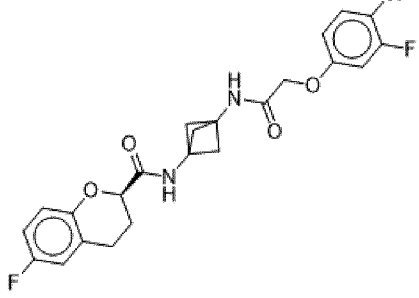
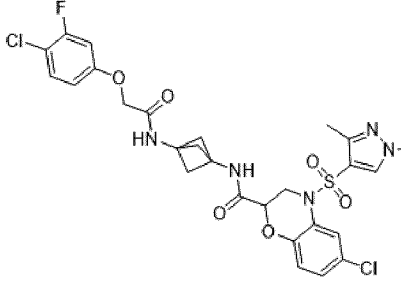
Таблица 1. Иллюстративные соединения изобретения

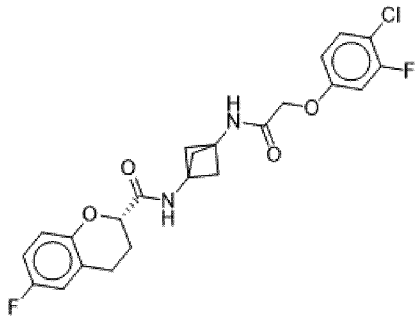
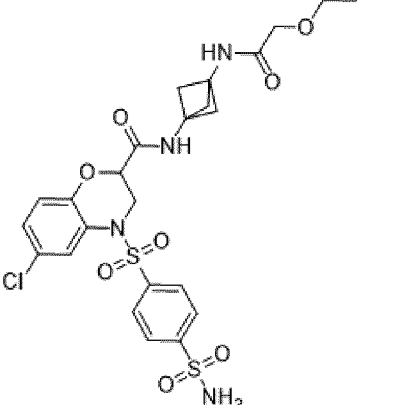
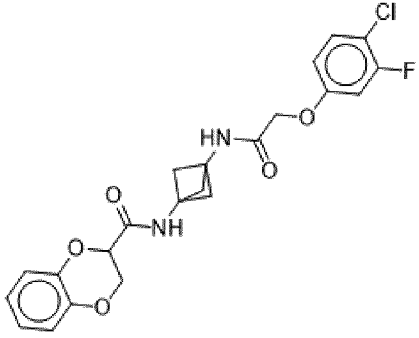
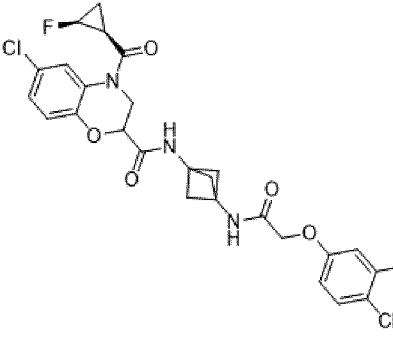
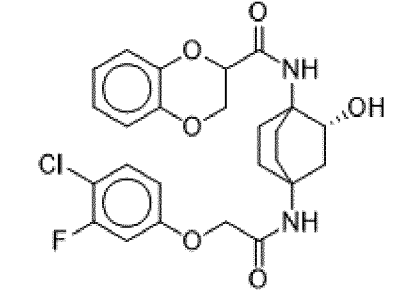
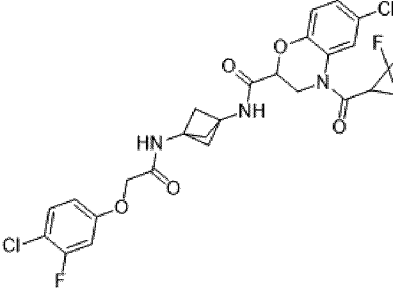
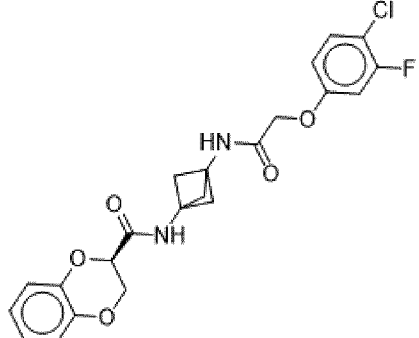
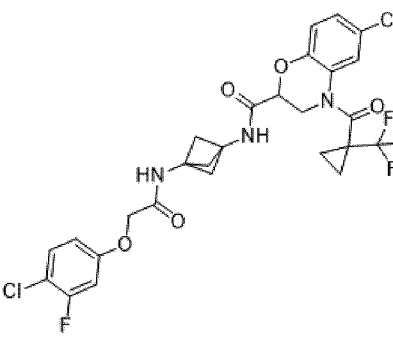
Номер соединения	Структура	Номер соединения	Структура
100		153	
101		154	
102		155	

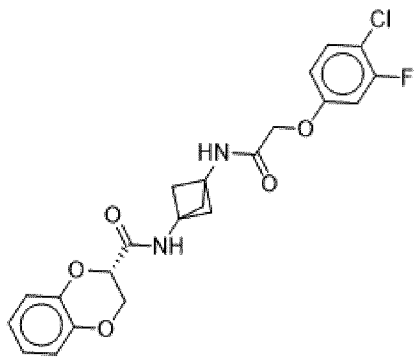
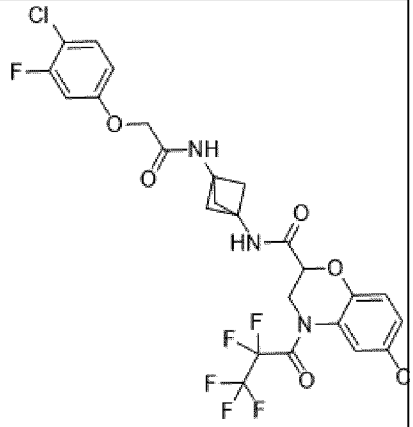
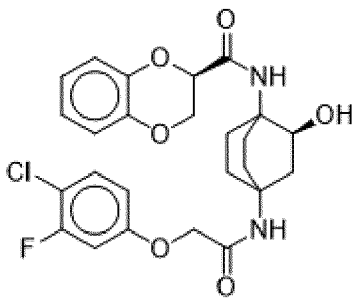
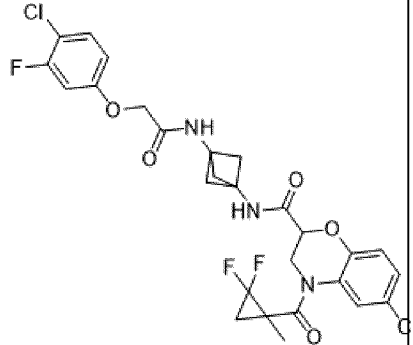
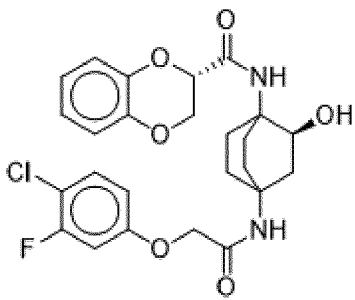
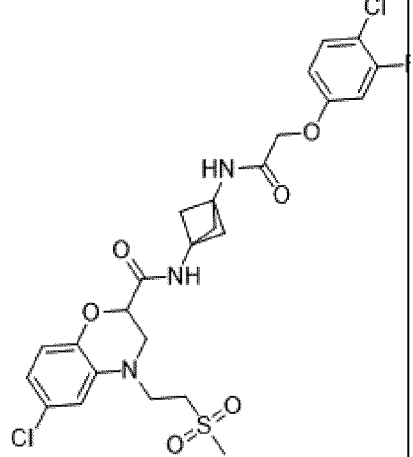
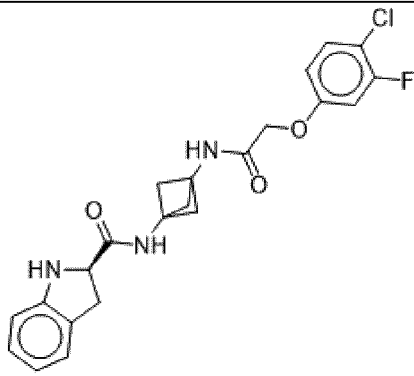
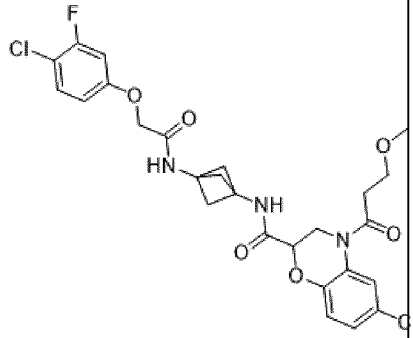
103		156	
104		157	
105		158	
106		159	

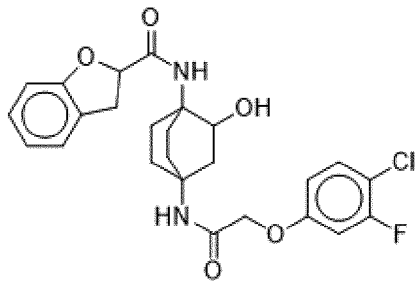
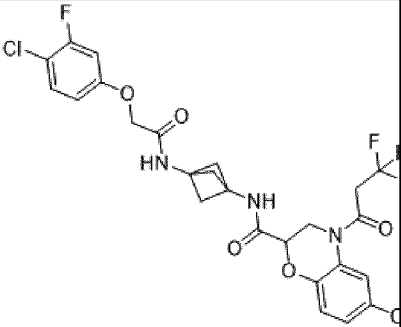
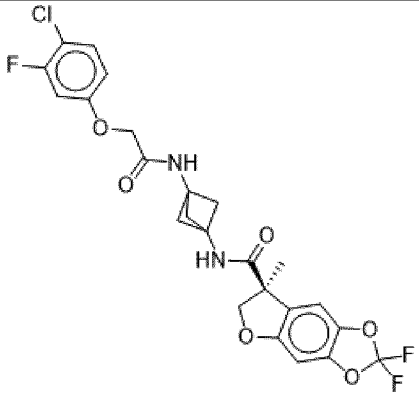
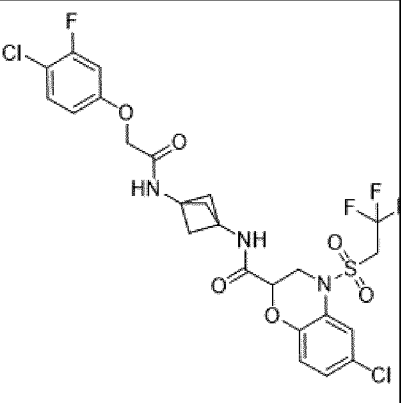
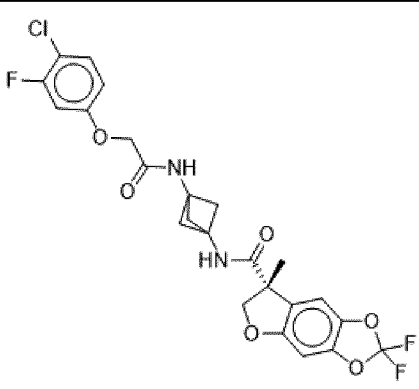
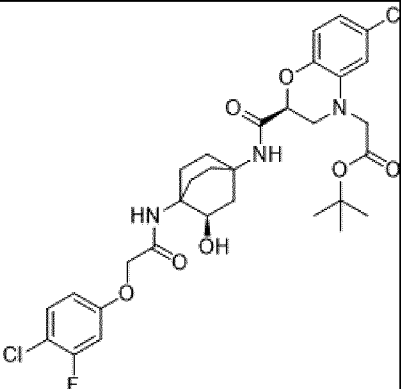
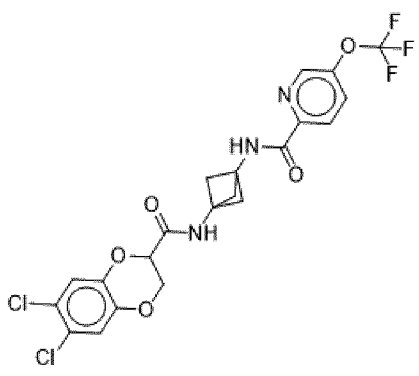
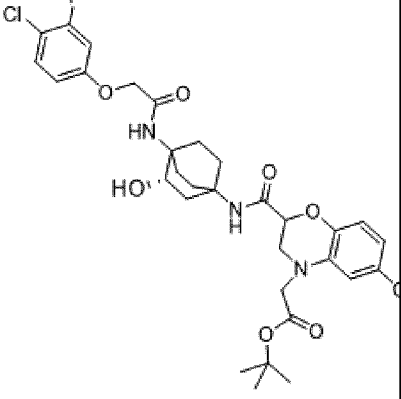
107		160	
108		161	
109		162	
110		163	

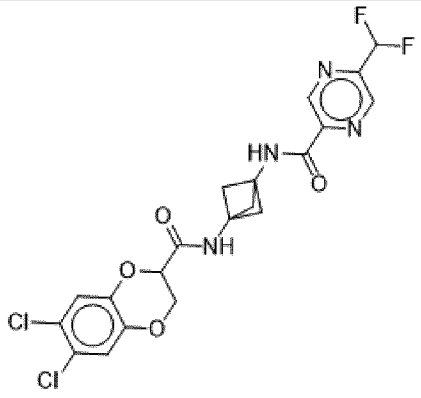
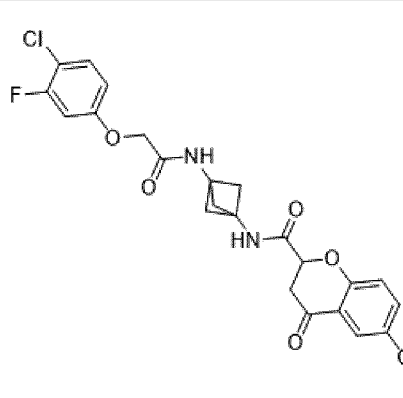
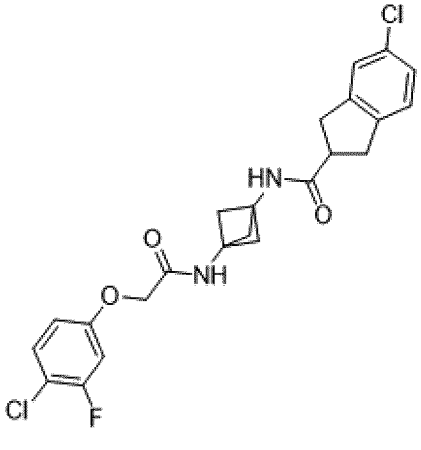
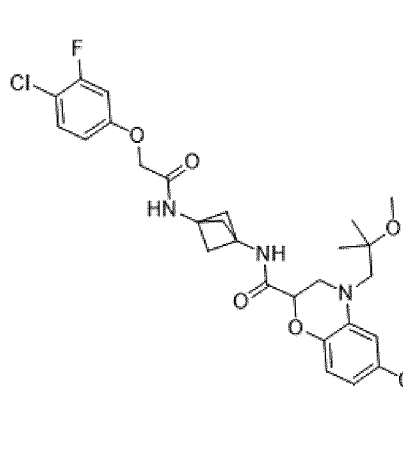
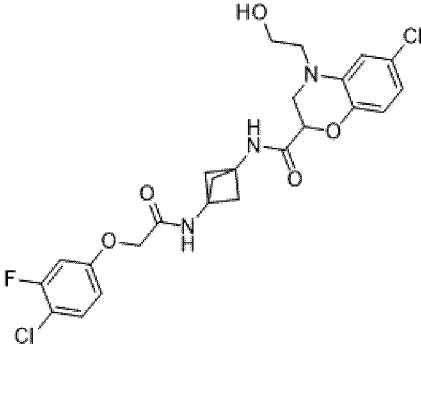
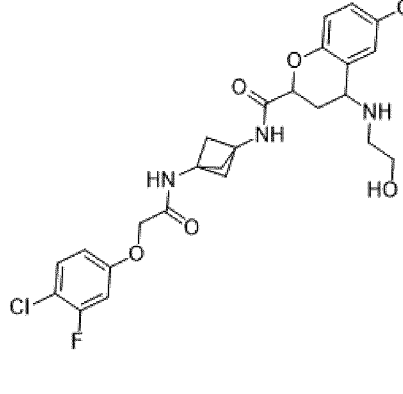
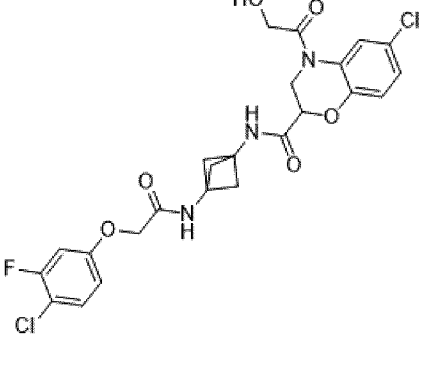
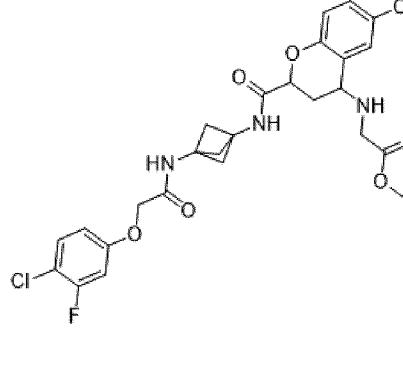
111		164	
112		165	
113		166	
114		167	
115		168	

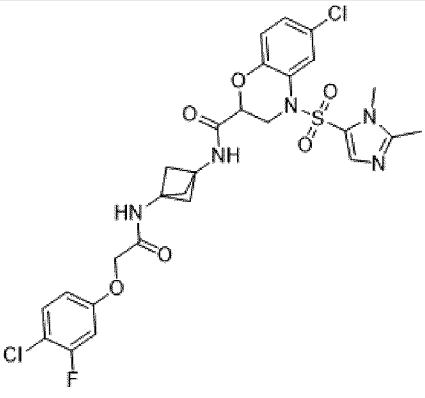
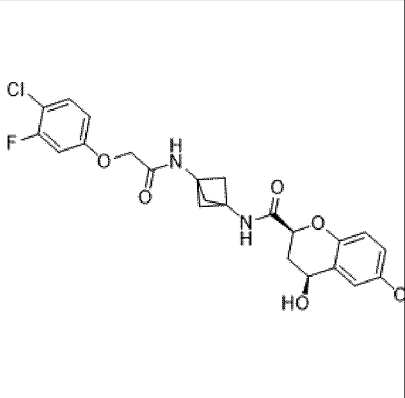
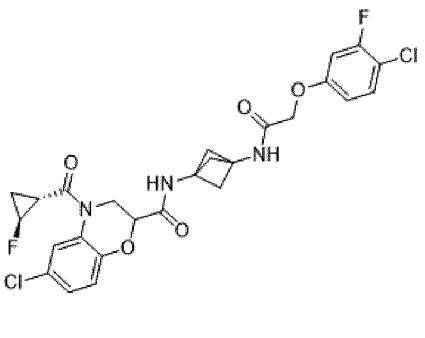
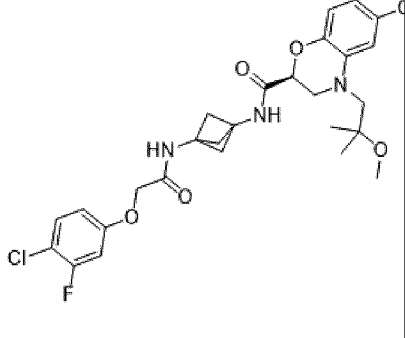
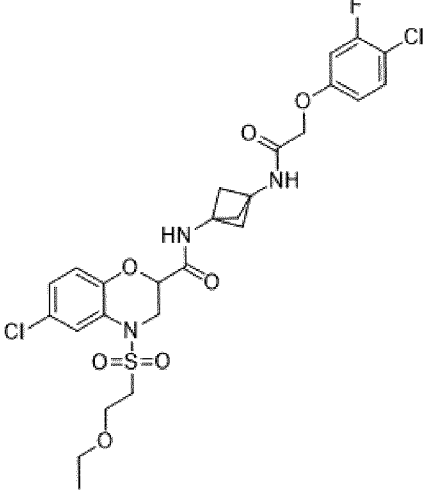
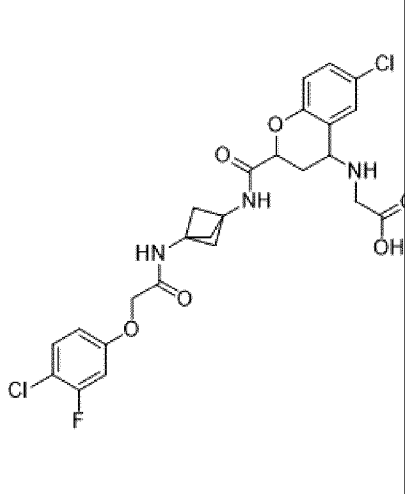
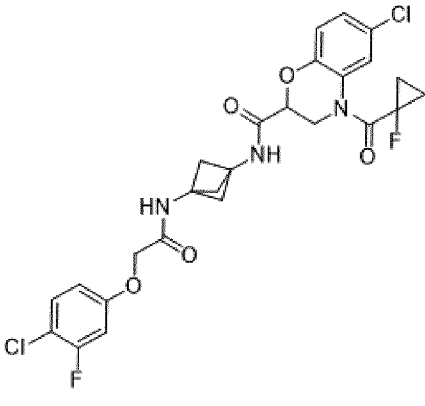
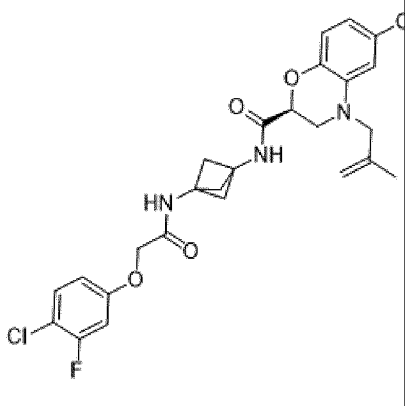
116		169	
117		170	
118		171	
119		172	
120		173	

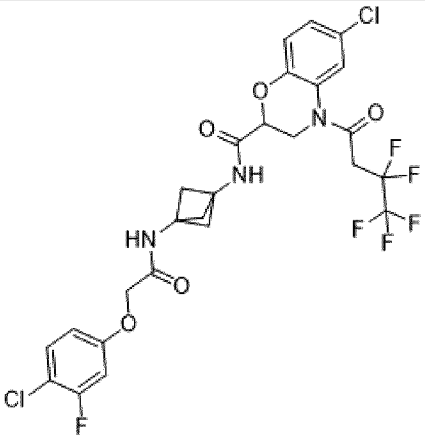
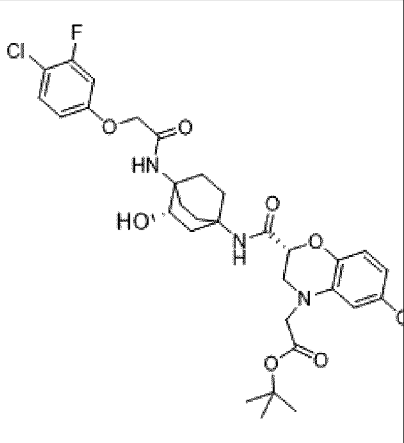
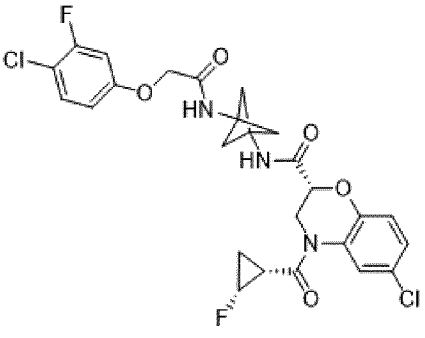
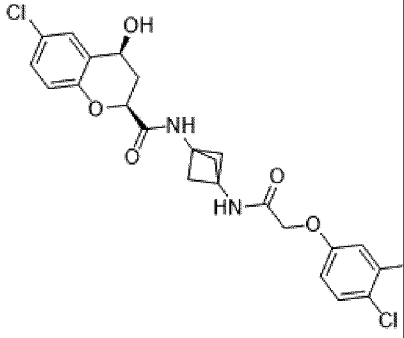
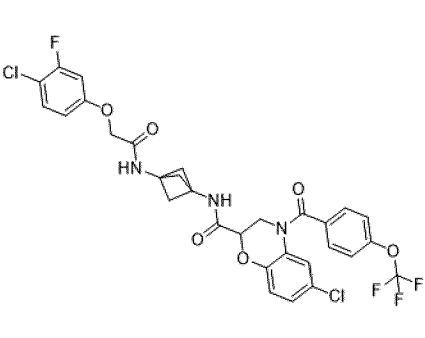
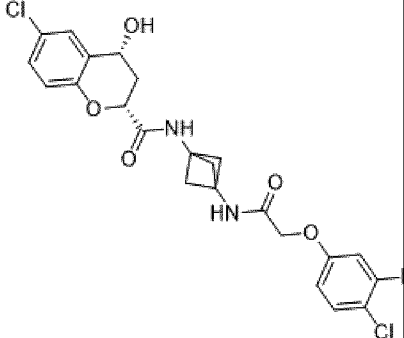
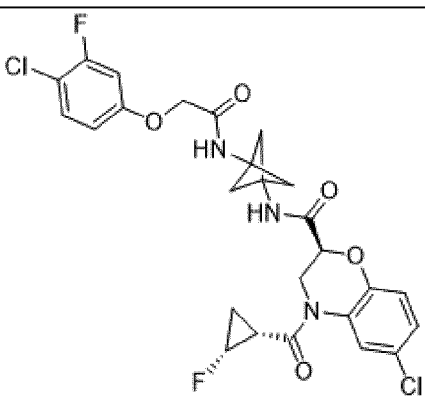
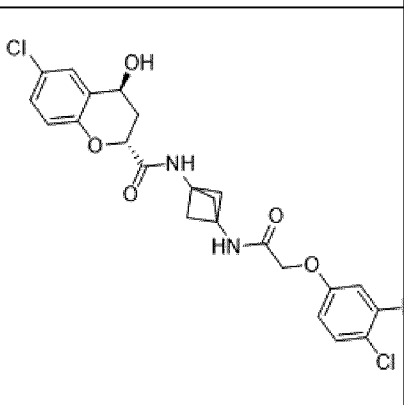
121		174	
122		175	
123		176	
124		177	

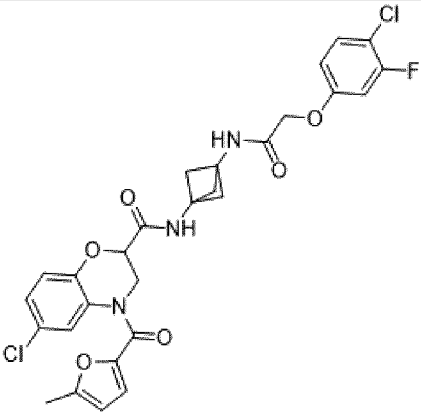
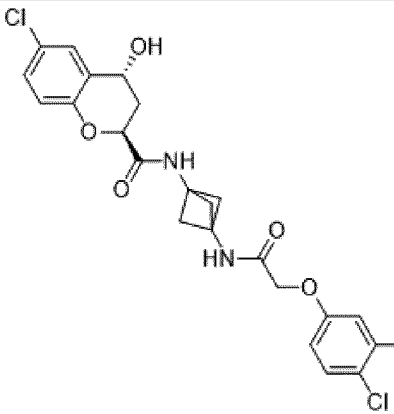
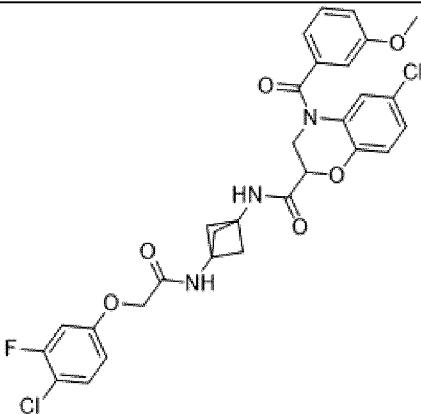
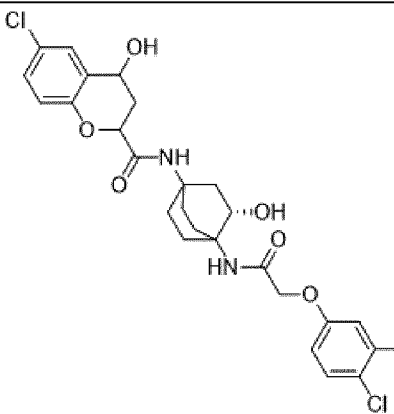
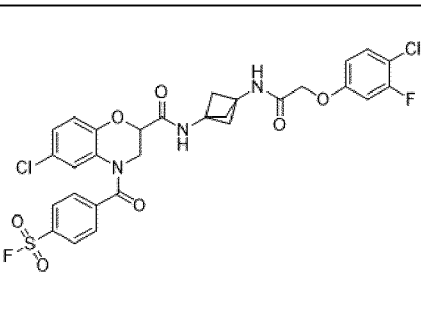
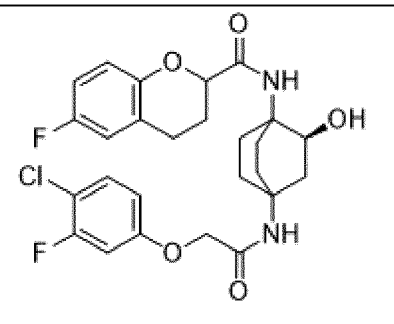
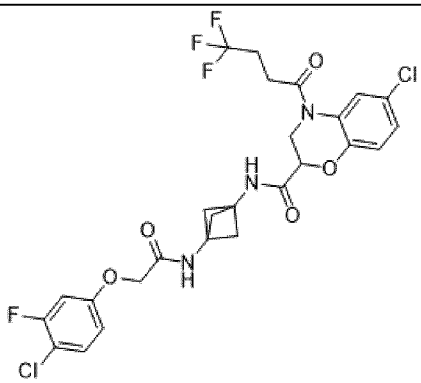
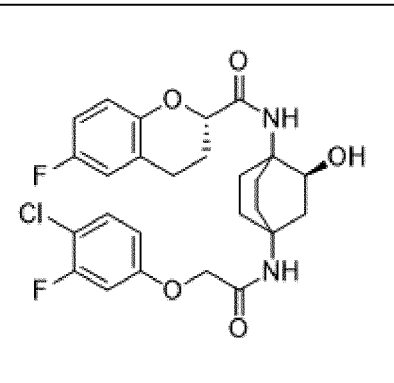
125		178	
126		179	
127		180	
128		181	

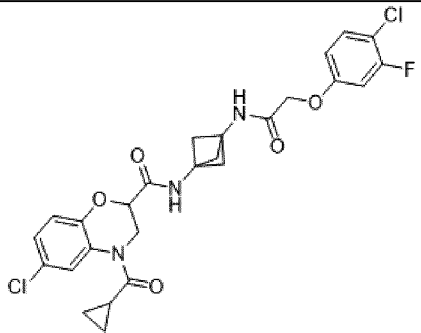
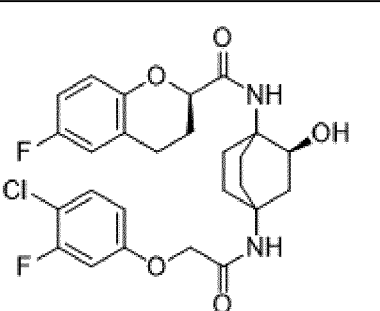
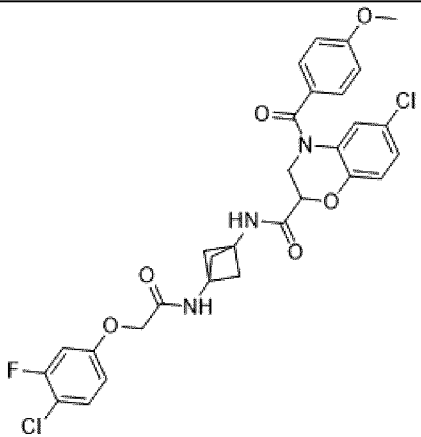
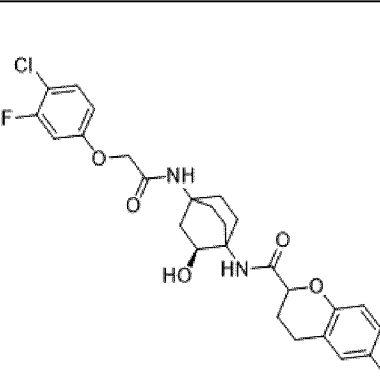
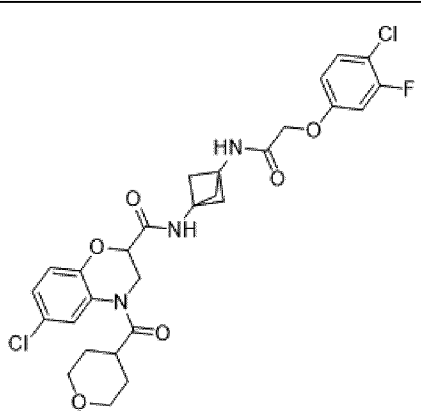
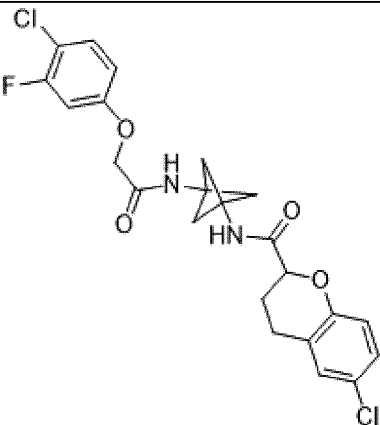
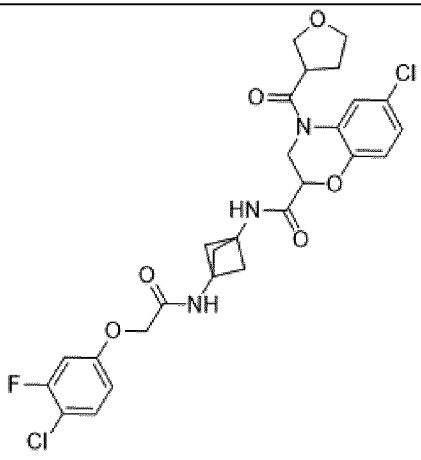
129		182	
130		183	
131		184	
132		185	

133		186	
134		187	
135		188	
136		189	

137		190	
138		191	
139		192	
140		193	

141		194	
142		195	
143		196	
144		197	

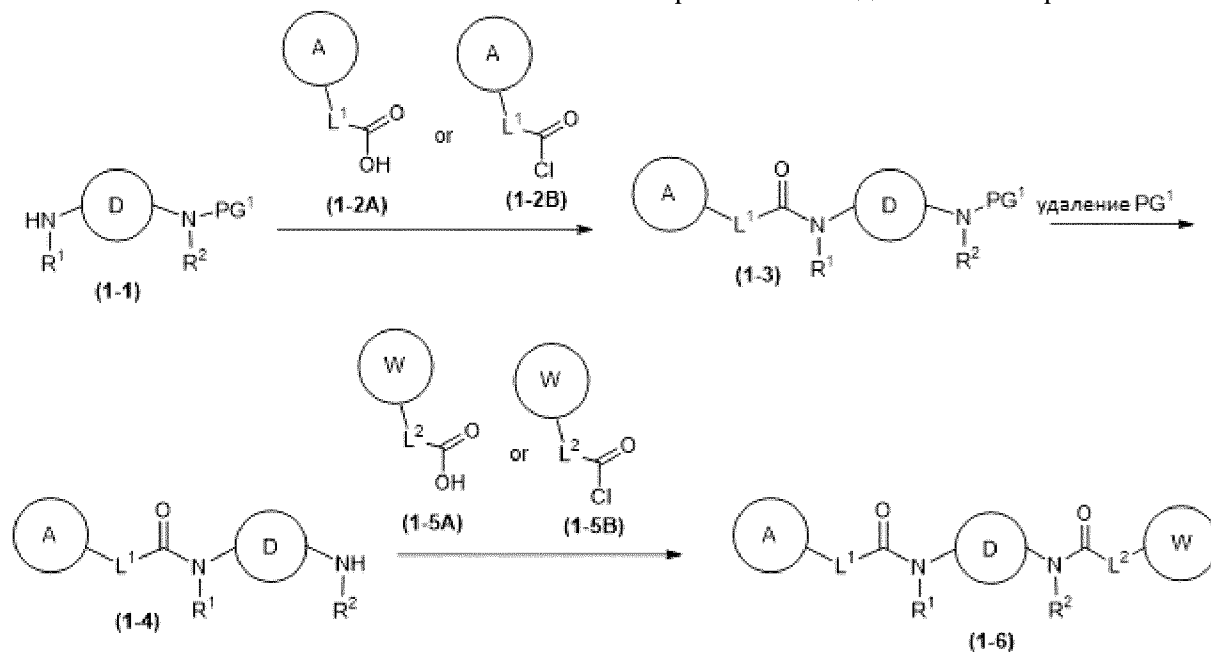
145		198	
146		199	
147		200	
148		201	

149		202	
150		203	
151		204	
152			

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 Схемах 1-7. Переменные A, D, W, L1, L2, R1, R2, RB, RC, RW1, RW2 определены, как подробно описано в данном документе, например в разделе «Сущность изобретения».

Схема 1: Типичная схема синтеза иллюстративных соединений изобретения.



Как показано на схеме 1, соединения формулы (1-6) можно готовить из соединений формулы (1-1). Соединения формулы (1-1), где PG¹ представляет собой аминозащитную группу (например, трет-бутоксикарбонил или бензилоксикарбонил), могут быть соединены с карбоновыми кислотами формулы (1-2A) или, альтернативно, с хлорангидридами кислот формулы (1-2B) в условиях образования амидной связи, с получением амидов формулы (1-3). Примеры условий, известных как подходящие для образования амидов из смеси карбоновой кислотой (1-2A) и амином формулы (1-1), включают, но не ограничиваются ими, добавление связывающего 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)-1H-1,2,3-триазоло-[4,5-b]пиридин-1-илметил]-N-метилметанамина гексафторфосфат N-оксид или 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N, N', N'-тетраметилуридия гексафторфосфат или 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизуридия гексафторфосфат (V) или 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуридия гексафторфосфат (HATU), O-(бензотриазол-1-ил)-N, N, N', N'-тетраметилуридия тетрафторборат (TBTU), 2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилизуридия тетрафторборат (V) (HBTU), 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан 2,4,6-триоксид (T3P®), (1-циано-2-этокси-2-

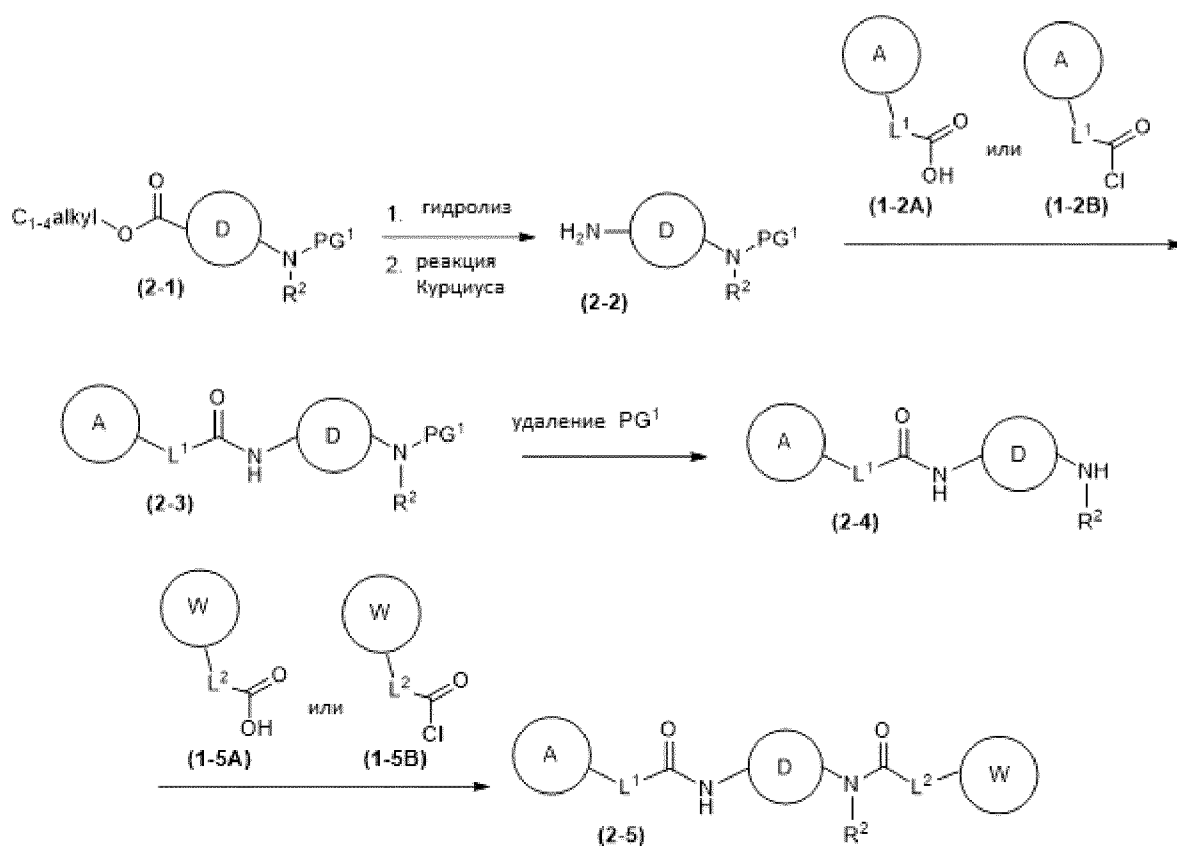
оксоэтилиденаминоокси)диметиламино-морфолино-карбениума гексафторфосфат (COMU®), и фтор-N, N,N',N'-тетраметилформамид гексафторфосфат. Связывающие реагенты могут быть добавлены в виде твердого вещества, раствора или в качестве реагента, связанного с твердым полимерным носителем.

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 (HOAT) и 1-гидроксibenзотриазол (HOBt). Реакция может осуществляться необязательно в присутствии такого основания, как триэтиламин или диизопропилэтиламин. 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 (1-2A) могут превращаться в соответствующие хлорангидриды кислот формулы (1-2B) путем реакции с тионилхлоридом, PCl_3 , PCl_5 , циануровым хлоридом, реагентом Говеса или оксалилхлоридом. Реакции с тионилхлоридом и оксалилхлоридом можно катализировать с помощью N, N-диметилформамида при температуре окружающей среды в таком растворителе, как дихлорметан. Полученные хлорангидриды кислот формулы (1-2B) затем могут быть соединены с аминами формулы (1-1) необязательно в присутствии такого основания, как третичное аминное основание, например триэтиламин или диизопропилэтиламин, или ароматическое основание, например пиридин, при комнатной температуре в таком растворителе, как дихлорметан, с образованием амидов формулы (1-3).

Из соединений формулы (1-3) можно снимать защиту с использованием условий, известных специалисту в данной области техники и зависящих от защитной группы (PG1), использованной для получения соединений формулы (1-4). Соединения формулы (1-4) можно соединять с карбоновыми кислотами формулы (1-5A) или, альтернативно, хлорангидридами кислот формулы (1-5B) в условиях образования амидной связи, как обсуждается выше, с получением соединений формулы (1-6). Соединения формулы (1-6) представляют собой типичные соединения формулы (I).

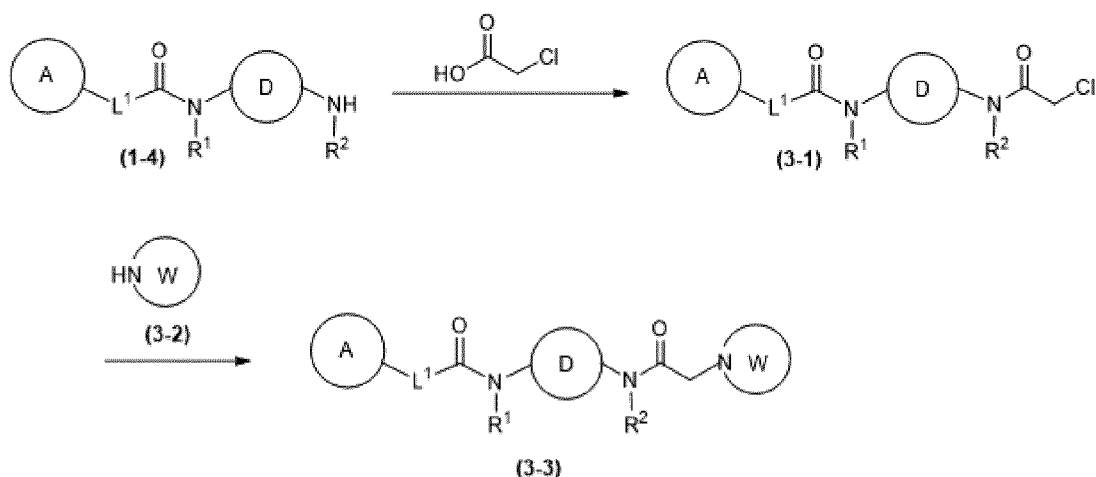
Схема 2: Типичная схема синтеза иллюстративных соединений изобретения.



Как показано на схеме 2, соединения формулы (2-5) можно готовить из соединений формулы (2-1). Соединения формулы (2-1), где PG1 представляет собой аминозащитную группу (например, бензил, трет-бутоксикарбонил или бензилоксикарбонил), могут быть превращены в соединения формулы (2-2) в двухстадийной процедуре. На первой стадии сложные эфиры формулы (2-1) могут быть гидролизованы в соответствующие карбоновые кислоты с использованием условий, известных специалисту в данной области техники. На второй стадии карбоновые кислоты могут обрабатывать в условиях реакции Курциуса с получением соединений формулы (2-2). Первичные амины формулы (2-2) могут быть соединены с карбоновыми кислотами формулы (1-2A) или, альтернативно, с хлорангидридами кислот формулы (1-2B) в условиях образования амидной связи, как описано для схемы 1, с получением амидов формулы (2-3).

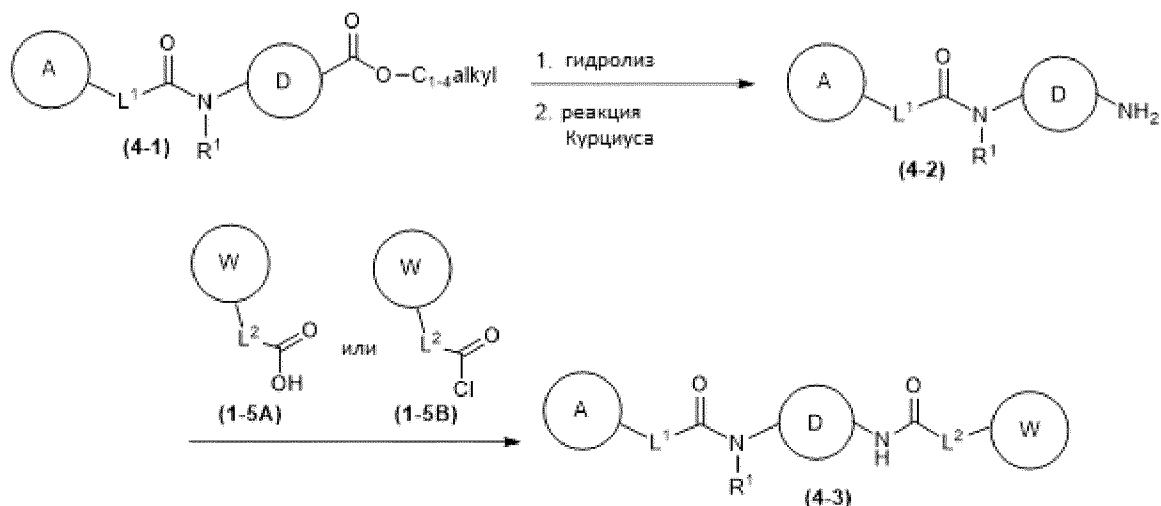
Из соединений формулы (2-3) можно снимать защиту с использованием условий, известных специалисту в данной области техники и зависящих от защитной группы (PG1), использованной для получения соединений формулы (2-4). Соединения формулы (2-4) можно соединять с карбоновыми кислотами формулы (1-5A) или, альтернативно, хлорангидридами кислот формулы (1-5B) в условиях образования амидной связи, как описано для схемы 1, с получением соединений формулы (2-5). Соединения формулы (2-5) представляют собой типичные соединения формулы (I).

Схема 3: Типичная схема синтеза иллюстративных соединений изобретения.



Как показано на схеме 3, соединения формулы (3-3) можно готовить из соединений формулы (1-4). Соединения формулы (1-4) могут соединять с 2-хлоруксусной кислотой в условиях реакции образования амидной связи, описанных в схеме 1, с получением соединений формулы (3-1). Соединения формулы (3-1) могут быть превращены в соединения формулы (3-3) в условиях реакции нуклеофильного замещения. Соединения формулы (3-1) могут быть обработаны циклическими аминами формулы (3-2) в присутствии такого основания, как карбонат калия, и такого активирующего агента, как йодид калия, при микроволновом облучении с получением соединений формулы (3-3). Соединения формулы (3-3) представляют собой типичные соединения формулы (I).

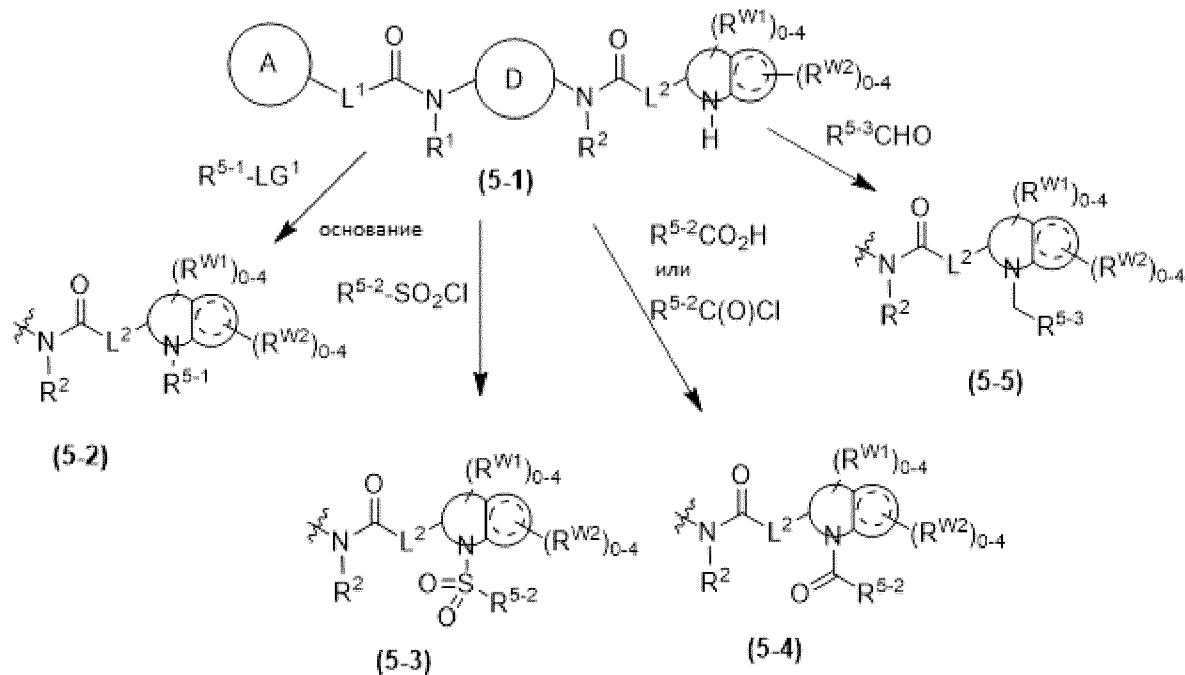
Схема 4: Типичная схема синтеза иллюстративных соединений изобретения.



Как показано на схеме 4, соединения формулы (4-3) можно готовить из соединений формулы (4-1). Соединения формулы (4-1) могут быть превращены в соединения формулы (4-2) в двухстадийной процедуре. На первой стадии сложные эфиры формулы (4-1) могут быть гидролизрованы в соответствующие карбоновые кислоты с использованием условий, известных специалисту в данной области техники. На второй стадии карбоновые кислоты могут обрабатывать в условиях реакции Курциуса с получением соединений формулы (4-2). Первичные амины формулы (4-2) могут быть соединены с карбоновыми кислотами формулы (1-5A) или, альтернативно, с хлорангидридами кислот формулы (1-5B) в условиях

образования амидной связи, как описано для схемы 1, с получением амидов формулы (4-3). Соединения формулы (4-3) представляют собой типичные соединения формулы (I).

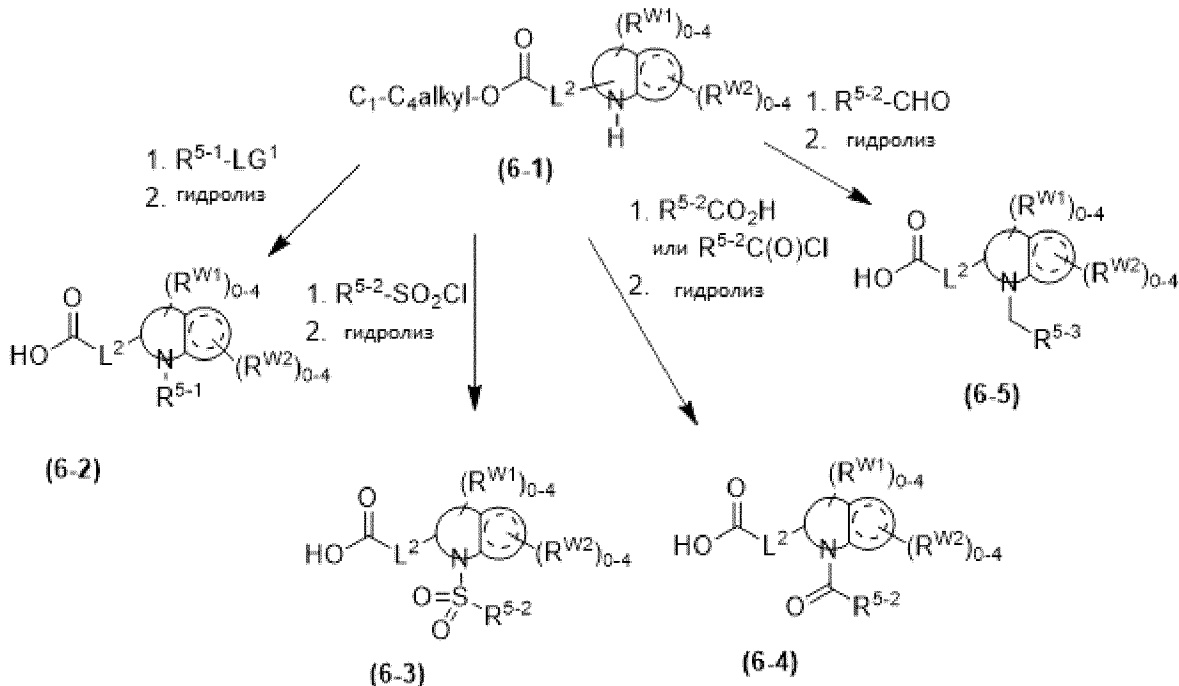
Схема 5: Типичная схема синтеза иллюстративных соединений изобретения.



Как показано на схеме 5, соединения формулы (5-2), формулы (5-3), формулы (5-4) и формулы (5-5) могут получать из соединений формулы (5-1), причем конденсированный бициклический гетероцикл формулы (5-1) содержит фрагмент с замещаемым азотом. Фрагмент с замещаемым азотом может быть алкилирован с помощью алкилирующего агента, $R^{5-1}-LG^1$, где LG^1 представляет собой галоген или сульфат и R^{5-1} представляет собой необязательно замещенный алкил или галогеналкил, в присутствии такого основания, как карбонат калия, необязательно подогретом в растворителе, таком как, но без ограничения им, N, N-диметилформамид, с получением соединений формулы (5-2). Соединения формулы (5-1) могут быть сульфонированы с помощью сульфохлоридов, $R^{5-2}-SO_2Cl$, причем R^{5-2} представляет собой необязательно замещенный C1-C6 алкил, C1-C6 циклоалкил, фенил, гетероцикл или гетероарил, в присутствии такого основания, как пиридин или третичное аминное основание, в необязательно подогретом растворителе, таком как дихлорметан, с получением сульфонамидов формулы (5-3). Соединения формулы (5-1) могут реагировать с карбоновыми кислотами, $R^{5-2}-CO_2H$, или хлорангидридами карбоновых кислот, $R^{5-2}-C(O)Cl$, в условиях, описанных в схеме 1, с образованием амидов, с получением амидов формулы (5-4). Соединения формулы (5-1) могут восстановительно аминировать в условиях, известных специалисту в данной области техники, с альдегидами, $R^{5-3}-CHO$, где R^{5-3} представляет собой необязательно замещенный C1-C6 алкил, с получением соединений формулы (5-5). Соединения формулы (5-2), формулы (5-3), формулы (5-4) и формулы (5-5) могут быть дополнительно превращены с использованием методик, известных специалисту в данной области техники. Соединения формулы (5-2),

формулы (5-3), формулы (5-4) и формулы (5-5) представляют собой типичные соединения формулы (I).

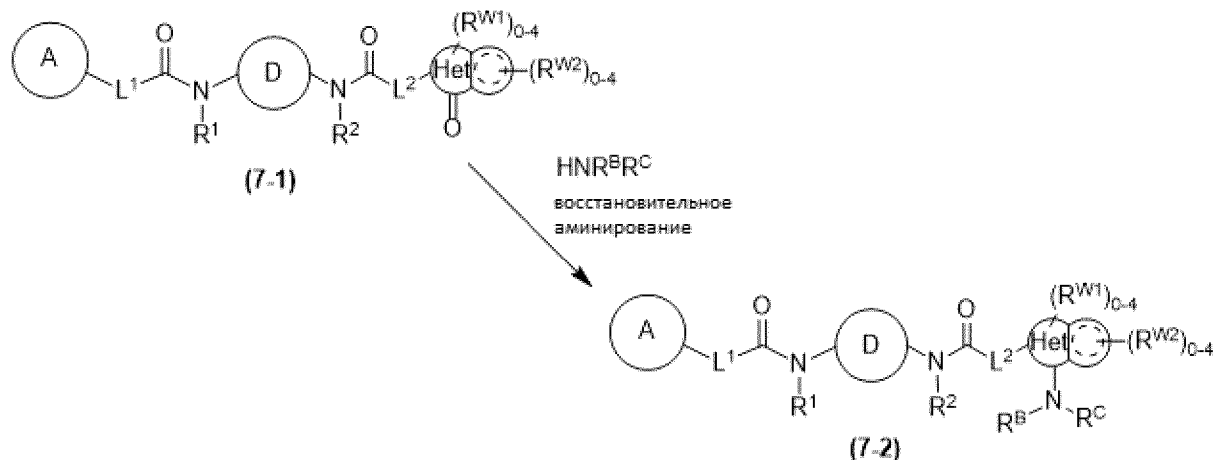
Схема 6: Типичная схема синтеза иллюстративных соединений изобретения.



Как показано на схеме 6, соединения формулы (6-2), формулы (6-3), формулы (6-4) и формулы (6-5) могут получать из соединений формулы (6-1), причем конденсированный бициклический гетероцикл формулы (6-1) содержит фрагмент с замещаемым азотом. Фрагмент с замещаемым азотом может быть алкилирован с помощью алкилирующего агента, $R^{5-1}-LG^1$, где LG^1 представляет собой галоген или сульфонат и R^{5-1} представляет собой необязательно замещенный алкил или галогеналкил, в присутствии такого основания, как карбонат калия, необязательно подогретом в таком растворителе, как, но без ограничения им, N, N-диметилформамид. Последующий гидролиз фрагмента сложного эфира с использованием методик, известных специалисту в данной области техники, дает соединения формулы (6-2). R^{5-1} , R^{5-2} и R^{5-3} являются такими, как описаны на схеме 5. Соединения формулы (6-1) могут сульфонилировать с помощью сульфонилхлоридов, $R^{5-2}-SO_2Cl$, в присутствии такого основания, как пиридин или третичное аминное основание, в необязательно подогретом растворителе, таком как дихлорметан. Последующий гидролиз сложных эфиров дает сульфонамиды формулы (6-3). Соединения формулы (6-1) могут реагировать с карбоновыми кислотами, $R^{5-2}-CO_2H$, или хлорангидридами карбоновых кислот, $R^{5-2}-C(O)Cl$, в условиях, описанных в схеме 1, с образованием амидов. Последующий гидролиз сложного эфира дает сульфонамиды формулы (6-4). Соединения формулы (6-1) могут восстановительно аминировать в условиях, известных специалисту в данной области техники, с альдегидами, $R^{5-3}-CHO$. Последующий гидролиз сложных эфиров дает соединения формулы (6-5). Соединения формулы (6-2), формулы (6-3), формулы (6-4) и формулы (6-5) могут быть дополнительно превращены с использованием

методик, известных специалисту в данной области техники. Соединения формулы (6-2), формулы (6-3), формулы (6-4) и формулы (6-5) могут применять как соединения формулы (1-5A), как показано на схемах 1, 2 и 4.

Схема 7: Типичная схема синтеза иллюстративных соединений изобретения.



Как показано на схеме 7, соединения формулы (7-2) можно готовить из соединений формулы (7-1) с восстановительным аминированием с помощью HNRBRC. Соответственно, соединения формулы (7-1), где оксо группа представляет собой заместитель на гетероциклической части W, может реагировать с амином, HNRBRC, в условиях восстановительного аминирования. Такие условия могут быть, но не ограничиваться ими, комбинированными соединениями формулы (7-1) и HNRBRC в таком растворителе, как метанол, в присутствии такой кислоты, как хлорид цинка, с последующей обработкой таким восстановителем, как цианоборогидрид натрия, с получением соединения формулы (7-2). Соединения формулы (7-2) представляют собой типичные соединения формулы (I).

Фармацевтические композиции

В настоящем документе описаны фармацевтические соединения, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер представляет собой 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 целом, такие препаративные способы включают стадии приведения соединения формулы (I) («активный ингредиент») в

ассоциацию с носителем и/или одним или более других вспомогательных ингредиентов, а затем, при необходимости и/или желании, придания формы и/или упаковывания продукта в требуемую одно- или много-дозовую 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), фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества и/или любого дополнительного ингредиента в фармацевтической композиции изобретения будут варьировать, в зависимости от идентичности, размера и/или состояния субъекта, проходящего лечение, и дополнительно зависеть от пути, которым композиция должна вводиться. В качестве примера, композиция может содержать между 0,1% и 100% (мас./мас.) соединения формулы (I).

Термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» относится к нетоксичному носителю, адъюванту, 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, внутрипеченочную, внутрибрюшинную интралезию 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) также может находиться в микро-инкапсулированной 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 мукомиметические 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 суппозиторий 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, предложенные в данном документе, например соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер, являются, как правило, приготовленной в составе форме единицы дозирования, например однократной единицы дозированной формы, для облегчения введения и однородности дозирования. 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 определенных вариантах осуществления изобретения эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, N-оксида или стереоизомера для введения один или более раз в сутки может содержать от примерно 0,0001 мг до примерно 5000 мг, например от примерно 0,0001 мг до примерно 4000 мг, от примерно 0,0001 мг до примерно 2000 мг, от примерно 0,0001 мг до примерно 1000 мг, от примерно 0,001 мг до примерно 1000 мг, от примерно 0,01 мг до примерно 1000 мг, от примерно 0,1 до примерно 1000 мг, от примерно 1 мг до примерно 1000 мг, от примерно 1 мг до примерно 100 мг, от примерно 10 мг до

примерно 1000 мг или от примерно 100 мг до примерно 1000 мг соединения на единицу дозированной формы.

В определенных вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер может находиться на уровне дозирования, достаточном для доставки от примерно 0,001 мг/кг до примерно 1000 мг/кг, например от примерно 0,001 мг/кг до примерно 500 мг/кг, от примерно 0,01 мг/кг до примерно 250 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 100 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 50 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 40 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 25 мг/кг, от примерно 0,01 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 10 мг/кг или от примерно 1 мг/кг до примерно 50 мг/кг массы тела субъекта в сутки, один или более раз в сутки, для получения требуемого 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.

Следует также понимать, что соединение или композиция, например соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер, описанные в данном документе, могут вводить в комбинации с одним или более 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, нуклеопротейны, 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, 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), 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, лейкодистрофии, 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 описаны наборы, включающие в себя первый контейнер, содержащий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или стереоизомер, или его фармацевтическую композицию. В некоторых вариантах осуществления изобретения наборы полезны для предотвращения и/или лечения пролиферативного заболевания у субъекта. В определенных вариантах осуществления изобретения набор дополнительно включает в себя инструкции по введению субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, N-оксида или стереоизомера, или его фармацевтически композиции, для предотвращения и/или лечения заболевания, описанного в данном документе.

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

В настоящем документе описаны соединения, композиции и способы, включающие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, 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 представителе пути eIF2 может влиять на связывание или активность соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, N-оксида или стереоизомера и тем самым модулировать лечение конкретного заболевания, нарушения или патологического состояния, или его симптома.

В некоторых вариантах осуществления изобретения белок eIF2 может содержать аминокислотную мутацию (например, аминокислотное замещение, добавление или

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), R113H (eIF2B5) и R195H (eIF2B5).

В некоторых вариантах осуществления изобретения аминокислотная мутация (например, аминокислотная замена, добавление или делеция) в представителе пути eIF2 (например, субъединице белка eIF2B) может влиять на связывание или активность соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, N-оксида или стереоизомера и тем самым модулировать лечение конкретного заболевания, нарушения или патологического состояния, или его симптома.

Нейродегенеративное заболевание

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют 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 Крейтцфельда-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 (спиноцеребеллярная 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-церебеллярную 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, адренолейкодистрофию, X-сцепленную адренолейкодистрофию, церебральную адренолейкодистрофию, 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, лейкодистрофии, 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 его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют 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 его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют 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 его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют для лечения синдрома умственной отсталости (например, синдром хрупкой 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 его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют 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 его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют для лечения лейкоэнцефалопатии или демиелинизирующего заболевания. Примеры лейкоэнцефалопатии включают прогрессирующую многоочаговую лейкоэнцефалопатию, токсическую лейкоэнцефалопатию, лейкоэнцефалопатию с исчезающим белым веществом, лейкоэнцефалопатию с нейроаксональными сфероидомы, 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 его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют для лечения травматического поражения или индуцированного токсинами поражения 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), тетрахлорэтилена, 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 его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют 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, раскрытые в настоящем документе (например, соединение формулы (I)), могут служить в качестве терапевтических средств, которые улучшают память при расстройствах человека, связанных с потерей памяти, таких как болезнь Альцгеймера, и при других неврологических расстройствах, которые активируют UPR или ISR в нейронах и, таким образом, могут иметь негативные последствия на удержание памяти, таких как болезнь Паркинсона, шизофрения, боковой амиотрофический склероз (БАС) и прионные заболевания. 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 его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют в способе улучшения памяти субъекта (например, повседневной памяти, долговременной памяти, кратковременной памяти или укрепление 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 его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют 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, лейкемию, 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, миелоцитаный 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 лентигинозную 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, альвеолярную 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, слизеобразующий 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, слизеобразующий рак, слизеобразующую карциному, карциному слизистой, слизеобразующий плоскоклеточный рак, карциному слизистой, карциному слизистой, миксоматозную карциному, носоглоточную карциному, овсяно-клеточный рак, карциному оссификата, остеонидную 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 изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют для лечения рака поджелудочной железы, рака молочной железы, множественной миеломы, раковых заболеваний 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 изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют в качестве единственного агента в композиции или комбинации с другим агентом в композиции для лечения описанного в данном документе ракового заболевания (например, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, множественной миеломы, раковых заболеваний секреторных клеток).

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения (описанные в данном документе соединения, например соединения формулы (I)) и композиций (например, композиций, содержащих описанное в данном документе соединение, например соединения формулы (I))) используют с противораковой иммунотерапией (например, блокирующее контрольные точки антитело) для лечения субъекта (например, субъекта-человека), например страдающего от заболевания или нарушения, описанного в данном документе (например, аномального роста клеток, например рака (например, описанного в

данном документе ракового заболевания)). Способы, описанные в данном документе, включают введение соединения, описанного в данном документе, например соединения формулы (I), и иммунотерапии 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 TIL (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 озогамидин, 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 тремелиумаб. 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.

Т-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 Т-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 Т-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 Т-клеток и регуляции рекрутирования Т-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, эпикадостат 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 MK-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 соединение, описанное в данном документе, вводят в однократной дозе. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, вводят в нескольких дозах.

Воспалительное заболевание

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют 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, псориаз, псориазический 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, 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, 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 изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или

стереоизомер используют для лечения воспалительного заболевания (например, описанного в данном документе воспалительного заболевания) путем уменьшения или устранения симптома заболевания. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер могут использовать в качестве единственного агента в композиции или комбинации с другим агентом в композиции для лечения описанного в данном документе воспалительного заболевания (например, описанного в данном документе воспалительного заболевания).

Заболевания опорно-двигательного аппарата

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют 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. Примеры заболеваний опорно-двигательного аппарата, которые можно лечить с помощью соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, N-оксида или стереоизомера, включают в себя мышечную дистрофию (например, мышечная дистрофия Дюшенна, мышечная дистрофия Беккера, дистальная мышечная дистрофия, врожденная мышечная дистрофия, мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса, плече-лопаточно-лицевая мышечная дистрофия, миотоническая мышечная дистрофия 1 типа или миотоническая мышечная дистрофия 2 типа), тазово-плечевую мышечную дистрофию, мультисистемную протеинопатию, точечную дисплазию ризомелического типа, X-сцепленную рецессивную точечную хондродисплазию, синдром Конради-Хюнерманна, аутосомно-доминантную точечную хондродисплазию, вызванные стрессом скелетные нарушения (например, стресс-индуцированный остеопороз), рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз (БАС), первичный боковой склероз, прогрессирующую мышечную атрофию, прогрессирующий бульбарный паралич, псевдобульбарный паралич, спинальную мышечную атрофию, прогрессирующую спинобульбарную мышечную атрофию, спастичность спинного мозга, мышечную атрофию позвоночника, тяжелую миастению, невралгию, фибромиалгию, болезнь Мачадо-Джозефа, болезнь костей Педжета, синдром крампи-фасцикуляции, атаксию Фридриха, расстройство мышечной атрофии (например, мышечная атрофия, саркопения, кахексия), миопатию с тельцами-включениями, заболевание моторных нейронов или паралич.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют для лечения заболевания опорно-двигательного аппарата (например, описанного в данном документе заболевания опорно-двигательного аппарата) путем уменьшения или устранения симптома заболевания. В некоторых вариантах осуществления способ лечения включает лечение мышечной боли или мышечной

жесткости, связанной с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер могут использовать в качестве единственного агента в композиции или комбинации с другим агентом в композиции для лечения описанного в данном документе заболевания опорно-двигательного аппарата (например, описанного в данном документе заболевания опорно-двигательного аппарата).

Метаболические заболевания

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют для лечения метаболического заболевания. Используемый здесь термин «метаболическое заболевание» относится к заболеванию или состоянию, влияющему на метаболический процесс у субъекта. Примеры метаболических заболеваний, которые можно лечить с помощью соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, N-оксида или стереоизомера, включают безалкогольный стеатогепатит (NASH), безалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), фиброз печени, ожирение, заболевания сердца, атеросклероз, артрит, цистиноз, диабет (например сахарный диабет I типа, сахарный диабет II типа или гестационный диабет), фенилкетонурию, пролиферативную ретинопатию или болезнь Кернса-Сейра.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют для лечения метаболического заболевания (например, описанного в данном документе метаболического заболевания) 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 изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер могут использовать в качестве единственного агента в композиции или комбинации с другим агентом в композиции для лечения метаболического заболевания (например, описанного в данном документе метаболического заболевания).

Митохондриальные заболевания

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют 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 изобретения митохондриальные заболевания, например митохондриальную миопатию, которые можно лечить соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, таутомером, сложным эфиром, N-оксидом или стереоизомером включают в себя, например, синдром Барта, хроническую прогрессирующую внешнюю офтальмоплегию (сPEO), синдром Кернса-Сейра (KSS), синдром Ли (например, MILS или наследуемый по материнской линии синдром Ли), синдромы истощения митохондриальной ДНК (MDDS, например, синдром Альперса), 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 изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют для лечения описанного в данном документе митохондриального заболевания путем уменьшения или устранения симптома заболевания. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер могут использовать в качестве единственного агента в композиции или комбинации с другим агентом в композиции для лечения описанного в данном документе митохондриального заболевания.

Потеря слуха

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют 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. Примеры состояний потери слуха, которые можно лечить соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, таутомером, сложным эфиром, N-оксидом или стереоизомером, включают в себя, 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 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 изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют для лечения описанной в данном документе потери слуха путем уменьшения или устранения симптома заболевания. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер могут использовать в качестве единственного агента в композиции или комбинации с другим агентом в композиции для лечения описанного в данном документе состояния потери слуха.

Заболевание глаз

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют для лечения заболевания глаз. В контексте данного документа, термин «заболевание глаз» может относиться к заболеванию или состоянию, при котором поражается функция глаз пациента. Примеры заболеваний и патологических состояний глаз, которые могут лечить соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, таутомером, N-оксидом или стереоизомером, включают в себя катаракту, глаукому, стресс эндоплазматического ретикулума (ЭР), дефицит аутофагии, возрастную макулярную дегенерацию (AMD) или диабетическую ретинопатию.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют для лечения описанного в данном документе заболевания или патологического состояния глаз путем уменьшения или устранения симптома заболевания. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер могут использовать в качестве единственного агента в композиции или комбинации с другим агентом в композиции для лечения описанного в данном документе заболевания или патологического состояния глаз.

Заболевания почек

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют для лечения заболевания почек. В контексте данного документа, термин «заболевание почек» может относиться к заболеванию или состоянию, при котором

поражается функция почек пациента. Примеры заболеваний почек, которые можно лечить с помощью соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, N-оксида или стереоизомера, включают в себя синдром Абдергальдена-Кауфмана-Лигнаковского (нефропатический цистиноз), абдоминальный компартмент-синдром, индуцированную ацетаминофеном нефротоксичность, острую почечную недостаточность/острое повреждение почек, острую лобарную нефронию, острую фосфатную нефропатию, острый трубкулярный некроз, дефицит аденинфосфорибозилтрансферазы, аденовирусный нефрит, синдром Алажиля, синдром Альпорта, амилоидоз, васкулит ANCA, связанный с эндокардитом и другими инфекциями, ангиомиолипому, анальгетическую нефропатию, анорексию, нервную анорексию и заболевание почек, антитела к ангиотензину и фокально-сегментарный гломерулосклероз, антифосфолипидный синдром, связанный с анти-ФНО- α -терапией гломерулонефрит, мутации APOL1, синдром явного избытка минералокортикоидов, вызванную аристолохией кислотой нефропатию, вызванную китайскими травами нефропатию, балканскую эндемическую нефропатию, артериовенозные аномалии и свищи урологического тракта, аутосомно-доминантную гипокальциемию, синдром Барде-Бидля, синдром Бартера, соли для ванн и острое повреждение почек, пивную потоманию, битурию, вызванное β -талассемией заболевание почек, желчно-канальцевую нефропатию, нефропатию в неповрежденной почке из-за вируса полиомы ВК, разрыв мочевого пузыря, диссинергию сфинктера мочевого пузыря, тампонаду мочевого пузыря, нефропатию перебежчиков, вирус Бурбона и острое повреждение почек, сбор сожженного сахарного тростника и острую дисфункцию почек, препарат Байетта и почечную недостаточность, C1q нефропатию, C3 гломерулопатию, C3 гломерулопатию с моноклональной гаммопатией, C4 гломерулопатию, нефротоксичность ингибитора кальциневрина, отравление Callilepis Laureola, острую почечную недостаточность из-за каннабиноидной гиперемезии, кардиоренальный синдром, индуцированное карфилзомибом почечное повреждение, нефропатию CFHR5, болезнь Шарко-Мари-Тута с гломерулопатией, китайские лекарственные травы и нефротоксичность, вишневый концентрат и острое повреждение почек, холестериную эмболию, синдром Чарга-Штрауса, хилурию, цилиопатию, кокаин и почки, застуженный диурез, нефротоксичность из-за колистина, коллагено-фибротическую гломерулопатию, коллапсирующую гломерулопатию, коллапсирующую гломерулопатию, связанную с ЦМВ, связанную с комбинированной антиретровирусной (сART) терапией 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, связанное с кризотинибом острое повреждение почек, криокристаллобулинемию, криоглобулинемию, индуцированную глобулиновыми кристаллами нефропатию, индуцированное кристаллами острое повреждение почек, кристалл-накапливающий гистиоцитоз, приобретенную болезнь кистозной почки,

цистинурию, индуцированную дасатинибом протеинурию невротического ряда, болезнь плотного осадка (MPGN 2 типа), болезнь Дента (X-сцепленный рецессивный нефролитиаз), ДНА-кристаллическую нефропатию, синдром диализного неравновесия, диабет и диабетическое заболевание почек, несахарный диабет, пищевые добавки и почечную недостаточность, диффузный мезангиальный склероз, диурез, отравление бобами дженколя (дженколизм), синдром Дауна и болезнь почек, злоупотребление лекарственными средствами и болезнь почек, дублированный мочеточник, EAST-синдром, лихорадку Эбола и заболевание почек, смещенную почку, смещенный мочеточник, отек, опухание, болезнь Эрдгейма-Честера, болезнь Фабри, семейную гипокальциевую гиперкальциемию, синдром Фанкони, синдром Фрейзера, фибронектиновую гломерулопатию, фибриллярный гломерулонефрит и иммунотактоидную гломерулопатию, синдром Фрейли, перегрузку жидкостью, гиперволемию, фокально-сегментарный гломерулосклероз, очаговый склероз, очаговый гломерулосклероз, синдром Галлоуэя-Мовата, гигантско-клеточный (височный) артериит с участием почек, гестационную гипертензию, синдром Гительмана, гломерулярные болезни, гломерулярно-тубулярный рефлюкс, гликозурию, синдром Гудпасчура, нефропатию диеты с зелеными смузи, синдром HANAC, индуцированное препаратом Harvoni (ледипасвир с софосбувиром) повреждение почек, проглатывание красителя для волос и острое повреждение почек, подоцитопатию из-за хантавирусной инфекции, нефропатию теплового стресса, гематурию (кровь в моче), гемолитический уремический синдром (HUS), атипичный гемолитический уремический синдром (aHUS), гемофагоцитарный синдром, геморрагический цистит, геморрагическую лихорадку с почечным синдромом (HFRS, хантавирусная болезнь почек, корейская геморрагическая лихорадка, эпидемическая геморрагическая лихорадка, нефропатическая эпидемия), гемосидеринурию, гемосидероз, связанный с пароксизмальной ночной гемоглобинурией и гемолитической анемией, гепатическую гломерулопатию, болезнь окклюзии вен печени, синдром синусоидальной обструкции, ассоциированную с гепатитом С болезнь почек, ассоциированную с гепатоцитарным ядерным фактором 1 β болезнь почек, гепаторенальный синдром, травяные добавки и почечная недостаточность, высокогорный почечный синдром, высокое артериальное давление и почечная недостаточность, болезнь почек из-за ВИЧ-ассоциированных иммунных комплексов (HIVICK), ВИЧ-ассоциированную нефропатию (HIVAN), HNF1B-связанную аутосомно-доминантную тубулоинтестинальную болезнь почек, подковообразную почку (слияние почек), язву Ханнера, индуцированный гидроксихлорохином почечный фосфолипидоз, гиперальдостеронизм, гиперкальциемию, гиперкалиемию, гипермагниемию, гипернатриемию, гипероксалурию, гиперфосфатемию, гипокальциемию, васкулитный синдром мочеточника с гипокомплементомией, гипокалиемию, индуцированную гипокалиемией дисфункцию почек, гипокалемический периодический паралич, гипомагниемию, гипонатриемию, гипофосфатемию, гипофосфатемию у потребителей каннабиса, гипертонию, гипертонию, моногенную нефропатию из-за холодного чая, нефротоксичность ифосфамида, IgA нефропатию, IgG4 нефропатию, погружной диурез,

связанный с терапией иммунных контрольных точек интерстициальный нефрит, связанную с инфликсимабом болезнь почек, интерстициальный цистит, синдром болезненного мочевого пузыря (анкетирование), интерстициальный нефрит, интерстициальный нефрит, кариомегалический синдром Ивемарка, нефропатию из-за вируса JC, синдром Жубера, связанную с кетаминотоксичностью дисфункцию мочевого пузыря, камни в почках, нефролитиаз, токсичность чая комбуча, нефропатию из-за свинца и связанную со свинцом нефротоксичность, дефицит ацилтрансферазы лецитина холестерина (дефицит LCAT), лептоспирозную болезнь почек, болезнь отложения легких цепей, моноклональную иммуноглобулиновую болезнь отложения легких цепей, проксимальную тубулопатию легких цепей, синдром Лиддла, синдром Лайтвуда-Олбрайта, липопротеиновую гломерулопатию, нефротоксичность лития, мутации LMX1B, вызванные наследственным FSGS, гематурию с болью в желчном пузыре, волчанку, системную красную волчанку, волчаночную почечную болезнь, волчаночный нефрит, волчаночный нефрит с серопозитивностью на антинейтрофильные цитоплазматические антитела, волчаночную подоцитопатию, ассоциированный с болезнью Лайма гломерулонефрит, непереносимость лизинурического белка, лизоцимную нефропатию, малярийную нефропатию, ассоциированную со злокачественным заболеванием болезнь почек, злокачественную гипертонию, малакоплакию, синдром Маккитрика-Вилока, MDMA (молли; экстази; 3,4-метилendioксиметамфетамин) и почечную недостаточность, меатальный стеноз уретры, медуллярную кистозную болезнь почек, ассоциированную с уролодулином нефропатию, ювенильную гиперинемическую нефропатию 1 типа, медуллярную губчатую почку, мегауретер, меламинальную токсичность и почку, синдром MELAS, мембранно-пролиферативный гломерулонефрит, мембранную нефропатию, мембранно-подобную гломерулопатию с маскированными отложениями IgG каппа, мезоамериканскую нефропатию, метаболический ацидоз, метаболический алкалоз, связанную с метотрексатом почечную недостаточность, микроскопический полиангиит, молочно-щелочной синдром, болезнь минимальных изменений, значимую для почек моноклональную гаммопатию, диспротеинемию, токсичность при полоскании рта, MUC1 нефропатию, мультикистозную диспластическую почку, множественную миелому, миелолифоидные неоплазмы и гломерулопатию, синдром ногтей-надколенника, синдром NARP, нефрокальциноз, нефрогенный системный фиброз, нефроптоз (плавающая почка, почечный птоз), нефротический синдром, неврогенный мочевой пузырь, 9/11 и болезнь почек, узловой гломерулосклероз, негонококковый уретрит, синдром шелкунчика, олигомеганефронию, орофациодигитальный синдром, оротическую ацидурию, ортостатическую гипотонию, ортостатическую протеинурию, осмотический диурез, осмотический нефроз, синдром гиперстимуляции яичников, оксалатную нефропатию, почку Пейджа, папиллярный некроз, папиллоренальный синдром (колобома-почечный синдром, изолированная гипоплазия почек), мутации PARN и заболевание почек, парвовирус B19 и почку, перитонеально-почечный синдром, синдром ROEMS, задний уретральный клапан, подоцитную инфолдинговую гломерулопатию, постинфекционный гломерулонефрит,

постстрептококковый гломерулонефрит, постинфекционный гломерулонефрит, атипичный постинфекционный гломерулонефрит (IgA-доминантный), имитирующее IgA-нефропатию заболевание, узелковый полиартерит, поликистозную болезнь почек, задние уретральные клапаны, постобструктивный диурез, преэклампсию, синдром инфузий пропофола, пролиферативный гломерулонефрит с отложениями моноклональных IgG (болезнь Nasr), связанную с прополисом (пчелиная смола) почечную недостаточность, протеинурию (белок в моче), псевдогиперальдостеронизм, псевдогипобикарбонатемию, псевдогипопаратиреоз, легочно-почечный синдром, пиелонефрит (инфекция почек), пиелонефроз, пиридиум и почечную недостаточность, радиационную нефропатию, ранолазин и почку, синдром возобновленного кормления, рефлюксную нефропатию, быстропрогрессирующий гломерулонефрит, почечный абсцесс, перинефральный абсцесс, почечный агенез, ассоциированное с микротромбами в дугообразной вене острое повреждение почки, аневризму почечной артерии, расслоение почечной артерии, спонтанный стеноз почечной артерии, почечно-клеточный рак, почечную кисту, почечную гипурикемию с вызванной упражнениями острой почечной недостаточностью, почечный инфаркт, почечную остеодистрофию, почечно-тубулярный ацидоз, мутации ренина и аутосомно-доминантное тубулоинтестинальное заболевание почек, ренин-секретирующие опухоли (опухоль юкстагломерулярных клеток), сброс осмостата, ретрокавальный мочеточник, ретроперитонеальный фиброз, рабдомиолиз, связанный с бариатрической хирургией рабдомиолиз, ассоциированную с ревматоидным артритом болезнь почек, саркоидозную болезнь почек, отложения солей, почечный и церебральный шистосомоз и гломерулярную болезнь, иммуно-костную дисплазию Шимке, склеродермический почечный кризис, змеевидный фибуло-поликистозный почечный синдром, синдром Экснера, серповидно-клеточную нефропатию, воздействие оксида кремния и хроническую болезнь почек, болезнь почек шри-ланкийских фермеров, синдром Шегрена и почечную болезнь, употребление синтетических каннабиноидов и острое повреждение почек, заболевание почек после трансплантации гематопоетических клеток, связанное с трансплантацией стволовых клеток заболевание почек, синдром TAFRO, гипонатриемию из-за употребления чая и тостов, индуцированную тенофовиrom нефротоксичность, болезнь тонкой базальной мембраны, доброкачественную наследственную гематурию, тромбоцитарную микроангиопатию, ассоциированную с моноклональной гаммопатией, траншейный нефрит, тригонит, туберкулез, мочеполовую болезнь, туберозный склероз, тубулярную дисгенезию, тубулоинтестинальный нефрит вследствие иммунных комплексов из-за аутоантител к границе кистей проксимальных тубул, синдром опухолевого лизиса, уремию, уремическую оптическую нейропатию, кистозный уретерит, уретероцеле, уретральный карункул, стриктуру уретры, недержание мочи, инфекцию мочевого канала, непроходимость мочевого канала, мочеполовой свищ, ассоциированную с уромодулином болезнь почек, ассоциированную с ванкомицином канальцевую нефропатию, вазомоторную нефропатию, везикоинтестинальный свищ, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, VGEF-ингибирование и почечную тромботическую микроангиопатию, летучие анестетики и острое повреждение

почек, болезнь фон Гиппеля-Линдау, макроглобулинемический гломерулонефрит Вальденстрома, связанную с варфарином нефропатию, укусы ос и острое повреждение почек, гранулематоз Вегенера, гранулематоз с полиангитом, вирус Западного Нила и хроническую болезнь почек, синдром Вундерлиха, синдром Цельвегера или цереброгепаторенальный синдром.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют для лечения описанного в данном документе заболевания почек путем уменьшения или устранения симптома заболевания. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер могут использовать в качестве единственного агента в композиции или комбинации с другим агентом в композиции для лечения описанного в данном документе заболевания почек.

Заболевания кожи

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют для лечения заболевания кожи. Используемый в данном документе термин «заболевание кожи» относится к заболеванию или состоянию, влияющему на кожу. Примеры заболеваний кожи, которые можно лечить соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, таутомером, сложным эфиром, N-оксидом или стереоизомером, включают в себя угревую сыпь, очаговую алопецию, базальноклеточный рак, болезнь Боуэна, врожденную эритропоэтическую порфирию, контактный дерматит, болезнь Дарье, диссеминированный поверхностный актиновый порокератоз, дистрофический буллезный эпидермолиз, экзему (атопическая экзема), болезнь Педжета вне молочной железы, простой буллезный эпидермолиз, эритропоэтическую протопорфирию, грибковые инфекции ногтей, болезнь Хейли-Хейли, простой герпес, гнойный гидраденит, гирсутизм, гипергидроз, ихтиоз, импетиго, келоиды, волосяной кератоз, плоский лишай, склеротический лишай, меланому, меланодермию, пузырчатку слизистых оболочек, пузырчатку, вульгарную пузырчатку, лихеноидный параспориоз, красный волосяной лишай, подошвенные бородавки (кожные наросты), полиморфный фотодерматоз, псориаз, бляшковидный псориаз, гангренозную пиодермию, розацеа, чесотку, склеродермию, опоясывающий лишай, плоскоклеточную карциному, синдром Свита, крапивницу, ангионевротический отек и витилиго.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют для лечения описанного в данном документе заболевания кожи путем уменьшения или устранения симптома заболевания. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер

могут использовать в качестве единственного агента в композиции или комбинации с другим агентом в композиции для лечения описанного в данном документе заболевания кожи.

Фиброзные заболевания

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют для лечения фиброзного заболевания. Используемый в данном документе термин «фиброзное заболевание» может относиться к заболеванию или состоянию, которое определяется накоплением избыточных компонентов внеклеточного матрикса. Примеры фиброзных заболеваний, которые можно лечить соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, таутомером, сложным эфиром, N-оксидом или стереоизомером, включают в себя адгезивный капсулит, жесткость артерий, артрофиброз, фиброз предсердий, сердечной фиброз, цирроз, врожденный фиброз печени, болезнь Крона, муковисцидоз, контрактуры Дюпюитрена, эндомикардиальный 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, силикоз и ремоделирование желудочков.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют для лечения описанного в данном документе фиброзного заболевания путем уменьшения или устранения симптома заболевания. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер могут использовать в качестве единственного агента в композиции или комбинации с другим агентом в композиции для лечения описанного в данном документе фиброзного заболевания.

Гемоглобинопатии

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют для лечения гемоглобинопатии. Используемый в данном документе термин «гемоглобинопатия» может относиться к заболеванию или состоянию, характеризующемуся аномальной выработкой или структурой белка гемоглобина. Типичные гемоглобинопатии, которые можно лечить соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, таутомером, сложным эфиром, N-оксидом или стереоизомером, включают в себя «доминантную» β -талассемию,

приобретенную (токсическую) метгемоглобинемию, карбоксигемоглобинемию, врожденную гемолитическую анемию с тельцами Гейнца, Н-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/болезнь, 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 изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют для лечения описанной в данном документе гемоглобинопатии путем уменьшения или устранения симптома заболевания. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер могут использовать в качестве единственного агента в композиции или комбинации с другим агентом в композиции для лечения описанной в данном документе гемоглобинопатии.

Аутоиммунные заболевания

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют 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. Примеры аутоиммунных заболеваний, которые можно лечить соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, таутомером, сложным эфиром, N-оксидом или стереоизомером, включают в себя ахалазию, болезнь Аддисона, болезнь Стилла у взрослых, агаммаглобулонемия, 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, вызванная аутоиммунными причинами (AIED), аутоиммунный миокардит, аутоиммунный оофорит, аутоиммунный орхит, аутоиммунный панкреатит, аутоиммунную ретинопатию, аутоиммунную крапивницу, аксонную и нейронную нейропатию (AMAN), болезнь Бало, болезнь Бехчета, доброкачественный пемфигоид слизистых оболочек, буллезный пемфигоид, болезнь

Кастлемана (CD), целиакию, болезнь Шагаса, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (CIDP), хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (CRMO), синдром Чарга-Стросса (CSS) или эозинофильный гранулематоз (EGPA), рубцующийся пемфигоид, синдром Когана, холодовую аутоиммунную гемолитическую анемию, врожденную блокаду сердца, миокардит Коксаки, синдром CREST, болезнь Крона, герпетический 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, пурпура Шенлейна-Геноха (HSP), герпес беременных или пемфигоид беременных (PG), гнойный гидраденит (HS) (инверсное акне), гипогаммаглобулонемию, нейропатию, связанную с IgA, связанное с IgG4 склерозирующее заболевание, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру (ITP), миозит с тельцами включения (IBM), интерстициальный цистит (IC), ювенильный артрит, 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), волчанку, 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, тяжелую миастению, миозит, нарколепсию, неотанальную волчанку, нейромиелит зрительного нерва, нейтропению, рубцующийся пемфигоид глаз, неврит зрительного нерва, палиндромный ревматизм (PR), PANDAS, паранеопластическую мозжечковую дегенерацию (PCD), пароксизмальную ночную гемоглобинурию (PNH), синдром Перри - Ромберга, парспланит (периферический увеит), синдром Персонеиджа-Тернера, пемфигоид, периферийную нейропатию, околоушный энцефаломиелит, пернициозную анемию (РА), синдром POEMS, узелковый полиартериит, полиэндокринный синдром I типа, полиэндокринный синдром II типа, полиэндокринный синдром III типа, ревматическую полимиалгию, полимиозит, постинфарктный перикардит, посткардиотомный синдром, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, дерматит, вызванный прогестероном, псориаз, псориатический артрит, истинную эритроцитарную аплазию (PRCA), гангренозную пиодермию, феномен Рейно, реактивный артрит, симпатическую рефлекторную дистрофию, рецидивирующий полихондрит, 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, симпатическую офтальмию

(SO), синдром Такаясу, височный артрит/гигантоклеточный артрит, тромбоцитопеническую пурпуру (ТТР), синдром Толоса-Ханта (THS), поперечный миелит, диабет 1 типа, язвенный колит (UC), недифференцированное заболевание соединительной ткани (UCTD), увеит, васкулит, витилиго, синдром Фогта-Коянаги-Харада и гранулематоз Вегенера (или гранулематоз с ангиопатией (GPA)).

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют для лечения описанного в данном документе аутоиммунного заболевания путем уменьшения или устранения симптома заболевания. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер могут использовать в качестве единственного агента в композиции или комбинации с другим агентом в композиции для лечения описанного в данном документе аутоиммунного заболевания.

Вирусные инфекции

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют для лечения вирусной инфекции. Примеры вирусных инфекций, которых могут лечить соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, таутомером, N-оксидом или стереоизомером, включают в себя грипп, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и герпес.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют для лечения описанной в данном документе вирусной инфекции путем уменьшения или устранения симптома заболевания. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер могут использовать в качестве единственного агента в композиции или комбинации с другим агентом в композиции для лечения описанной в данном документе вирусной инфекции.

Малярийная инфекция

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют для лечения малярийной инфекции. Используемый в данном документе термин «малярия» может относиться к паразитарному заболеванию, вызванному простейшими из рода плазмодий, которое приводит к инфицированию красных кровяных телец (эритроцитов). Примеры форм малярийной инфекции, которых могут лечить соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, таутомером, N-оксидом или стереоизомером, включают в себя инфекцию, вызванную *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* и *Plasmodium*

falciparum. В некоторых вариантах осуществления изобретения малярийная инфекция, которую могут лечить соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, таутомером, N-оксидом или стереоизомером, представляет собой резистентную/спорадическую малярию.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют для лечения описанной в данном документе малярийной инфекции путем уменьшения или устранения симптома заболевания. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер могут использовать в качестве единственного агента в композиции или комбинации с другим агентом в композиции для лечения описанной в данном документе малярийной инфекции.

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

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют для лечения заболевания с мутациями, которые приводят к индуцированию 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 его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер используют для лечения описанного в данном документе заболевания с мутациями, которые приводят к индуцированию РНБ, путем уменьшения или устранения симптома заболевания. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер могут использовать в качестве единственного агента в композиции или комбинации с другим агентом в композиции для лечения описанного в данном документе заболевания с мутациями, которые приводят к индуцированию РНБ.

Способы модуляции синтеза белка

В другом аспекте в настоящем документе раскрыт способ модулирования экспрессии eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации в клетке, способ включает контактирование клетки с эффективным количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, 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 изобретения контактирование с клеткой соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, 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. В некоторых вариантах осуществления изобретения контактирование соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, N-оксида или стереоизомера с клеткой уменьшает 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 патологического состояния, заболевания или нарушения, описанного в данном документе, у нуждающегося в этом пациента, способ включает введение пациенту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, N-оксида или стереоизомера, причем соединение формулы (I) 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 их любой комбинации клетками пациента, тем самым исцеляя патологическое состояние, заболевание или нарушение. 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 изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер увеличивает экспрессию eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации в клеткой пациента, тем самым излечивая патологическое состояние, заболевание или нарушение. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер уменьшает экспрессию eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации в клеткой пациента, тем самым излечивая патологическое состояние, заболевание или нарушение.

В другом аспекте в настоящем документе раскрыт способ модулирования активности eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации в клетке, способ включает контактирование клетки с эффективным количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, 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 изобретения контактирование с клеткой соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой

соли, 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. В некоторых вариантах осуществления изобретения контактирование соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, N-оксида или стереоизомера с клеткой уменьшает 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 патологического состояния, заболевания или нарушения, описанного в данном документе, у нуждающегося в этом пациента, способ включает введение пациенту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, N-оксида или стереоизомера, причем соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер модулирует активность eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или их любой комбинации клетками пациента, тем самым исцеляя патологическое состояние, заболевание или нарушение. 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 изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер увеличивает активность eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации в клетках пациента, тем самым излечивая патологическое состояние, заболевание или нарушение. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер уменьшает активность eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации в клетках пациента, тем самым излечивая патологическое состояние, заболевание или нарушение.

В некоторых вариантах осуществления изобретения введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, N-оксида или стереоизомера, причем соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер модулирует как экспрессию, так и активность eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или их любой комбинации в клетках пациента, тем самым исцеляя патологическое состояние, заболевание или нарушение.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) химически модифицировано перед (*ex vivo*) или после (*in vivo*) контактирования с клеткой, образуя биологически активное соединение, которое модулирует в клетке экспрессию и/или активность eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их

комбинации. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) метаболизируется пациентом, образуя биологически активное соединение, которое модулирует экспрессию и/или активность eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации в клетках пациента, тем самым излечивая описанное в данном документе патологическое состояние, заболевание или нарушение. В некоторых вариантах осуществления биологически активное соединение представляет собой соединение формулы (II):

В одном аспекте изобретения 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 нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту эффективного количества соединения формулы (I). 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 его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер могут быть полезны в применениях, в которых желательно увеличение выхода продуцирования eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации, такого как для продуцирования белка в бесклеточных системах *in vitro*.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении описан способ увеличения экспрессии eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации клеткой или системой экспрессии *in vitro*, способ включает контактирование клетки или системы экспрессии *in vitro* с эффективным количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, N-оксида или стереоизомера. В некоторых вариантах осуществления изобретения представлен способ увеличения экспрессии eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации клеткой, включающий контактирование клетки с эффективным количеством соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, N-оксида или стереоизомера). В других вариантах осуществления изобретения представлен способ увеличения экспрессии eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации системой экспрессии *in vitro*, включающий контактирование системы экспрессии *in vitro* с соединением, описанным в данном документе (например, соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, 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 его фармацевтически приемлемой соли, 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 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 его фармацевтически приемлемой соли, 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 системе экспрессии *in vitro* 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.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение описывает способ увеличения экспрессии eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации клетками пациента, способ включает введение пациенту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, N-оксида или стереоизомера, причем у пациента диагностировано заболевание, нарушение или состояние, раскрытые в настоящем документе, и при этом заболевание, нарушение или состояние характеризуются aberrантной экспрессией eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации (например, лейкоцистоз, лейкоэнцефалопатия, гипомиелинизирующее или демиелинизирующее заболевание, истощение мышц или саркопения). В некоторых вариантах осуществления введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, 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%, тем самым исцеляя заболевание, нарушение или состояние. В некоторых вариантах осуществления введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, 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, тем самым исцеляя заболевание, нарушение или состояние.

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

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении описан способ увеличения активности eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации в клетке, способ включает контактирование клетки с эффективным количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, N-оксида или стереоизомера. В некоторых вариантах осуществления изобретения контактирование клетки с эффективным количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, 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 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 *in vitro* с эффективным количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, 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, 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.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение описывает способ увеличения активности eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации у нуждающегося в этом пациента, способ включает введение пациенту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, N-оксида или стереоизомера, причем у пациента диагностировано заболевание, нарушение или состояние, раскрытые в данном документе, и при этом заболевание, нарушение или состояние характеризуются сниженными уровнями активности белка. В некоторых вариантах осуществления введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, 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 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%, тем самым излечивая заболевание, нарушение или состояние. В некоторых вариантах осуществления введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, 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, тем самым излечивая заболевание, нарушение или состояние.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) химически модифицировано перед (*ex vivo*) или после (*in vivo*) контактирования с клеткой или системой экспрессии *in vitro*, образуя биологически активное соединение, которое увеличивает в клетке или системе экспрессии *in vitro* экспрессию и/или активность eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации. В некоторых

вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) метаболизировано пациентом, образуя биологически активное соединение, которое увеличивает экспрессию и/или активность eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации в клетках пациента, тем самым излечивая описанное в данном документе патологическое состояние, заболевание или нарушение. 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 его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид или стереоизомер могут быть полезны в применениях, в которых желательно уменьшение выхода продуцирования eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении описан способ уменьшения экспрессии eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации в клетке, способ включает контактирование клетки с эффективным количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, N-оксида или стереоизомера. В некоторых вариантах осуществления изобретения контактирование клеток с эффективным количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, 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 в настоящем изобретении описан способ уменьшения экспрессии eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации у нуждающегося в этом пациента, способ включает введение пациенту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, N-оксида или стереоизомера, причем у пациента диагностировано заболевание, нарушение или состояние, описанные в настоящем документе, и при этом заболевание, нарушение или состояние характеризуются увеличенными уровнями продуцирования белка. В некоторых вариантах осуществления введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, N-оксида или стереоизомера уменьшает экспрессию eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации у пациента 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%, тем самым излечивая заболевание, нарушение или состояние.

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

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении описан способ уменьшения активности eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации в клетке, способ включает контактирование клетки с эффективным количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, N-оксида или стереоизомера. В некоторых вариантах осуществления контактирование клетки с эффективным количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, 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%, тем самым излечивая заболевание, нарушение или состояние.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение описывает способ уменьшения активности eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации у нуждающегося в этом пациента, способ включает введение пациенту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, сложного эфира, N-оксида или стереоизомера, причем у пациента диагностировано заболевание, нарушение или состояние, описанные в настоящем документе, и при этом заболевание, нарушение или состояние характеризуются повышенными уровнями активности белка. В некоторых вариантах осуществления введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения формулы (I) 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 пациента 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%, тем самым излечивая заболевание, нарушение или состояние.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) химически модифицировано перед (*ex vivo*) или после (*in vivo*) контактирования с клеткой, образуя биологически активное соединение, которое уменьшает в клетке экспрессию и/или активность eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) метаболизируется пациентом, образуя биологически активное соединение, которое уменьшает экспрессию и/или активность eIF2B, eIF2 α , компонента пути eIF2, компонента пути ISR или любой их комбинации в клетках пациента, тем самым излечивая описанное в данном документе патологическое состояние, заболевание или нарушение. В некоторых вариантах осуществления изобретения биологически активное соединение представляет собой соединение формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления представленные в данном документе соединения представлены в виде фармацевтических композиций, содержащих соединение формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, сложный эфир, N-оксид 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, сложный эфир, N-оксид 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, сложный эфир, N-оксид 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 аспекте в настоящем документе описаны фармацевтические соединения, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер, N-оксид 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, лейкодисτροφии, 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.

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, заболевания 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 $eIF2\alpha$. В вариантах осуществления изобретения второй агент является агентом для ингибирования пути, активируемого $eIF2\alpha$. 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 средств 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, хлорамбуцил, бусульфан, мелфалан, мехлорэтамин, урамустин, тиотепа, нитрозомочевина, азотные иприты (например мехлорэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцил, мейфалан), этиленимин и метилмеламины (например, гексаметилмеламин, тиотепа), алкилсульфонаты (например, бусульфан), нитрозомочевина (например, кармустин, ломузит, семустин, стрептозоцин), триазены (декарбазин), антиметаболиты (например, 5-азатиоприн, лейковорин, капецитабин, флударабин, гемцитабин, пеметрексед, ралтитрексед, аналог фолиевой кислоты (например, метотрексат) или аналоги пиримидина (например, фторурацил, флоксуридин, цитарабин), аналоги пурина (например, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин и т.д.), растительные алкалоиды (например, винкристин, винбластин, винорелбин, виндезин, подофиллотоксин, паклитаксел, доцетаксел и т.д.), ингибиторы топоизомеразы (например, иринотекан, топотекан, амсакрин, этопозид (VP 16), этопозид фосфат, тенипозид и т.д.), противоопухолевые

антибиотики (например, доксорубицин, адриамицин, даунорубицин, эпирубицин, актиномицин, блеомицин, митомицин, митоксантрон, плакамицин и т.д.), соединения на основе платины (например, цисплатин, оксалоплатин, карбоплатин), антрацендион (например, митоксантрон), замещенная мочевины (например, гидроксимочевина), производное метилгидразина (например, прокарбазин), адренокортикальный супрессант (например, митотан, аминоклотеимид), эпиподофиллотоксины (например, этопозид), антибиотики (например, даунорубицин, доксорубицин, блеомицин), ферменты (например, L-аспарагиназа), ингибиторы активированной митогенами протеинкиназной сигнализации (например, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, вортманнин или LY294002, ингибиторы Syk, ингибиторы mTOR, антитела (например, ритуксан), госсипол, генасенс, полифенол Е, хлорофузин, все транс-ретиноевые кислоты (ATRA), бриостатин, вызывающий апоптоз лиганд, связанный с фактором некроза опухоли (TRAIL), 5-аза-2'-дезокситидин, все транс-ретиноевые кислоты, доксорубицин, винкристин, этопозид, гемцитабин, иматиниб (Gleevec.RTM.), гелданамицин, 17-N-аллиламино-17-деметоксигелданамицин (17-AAG), флавопиридол, LY294002, бортезомиб, трастузумаб, BAY 1 1-7082, PKC412, PD184352, 20-эпи-1, 25 дигидроксивитамин D3; 5-этинилурацил; абиратерон; акларубицин; ацилфульвен; адеципенол; адозелезин; альдеслейкин; антагонисты ALL-TK; алтретамин; амбамустин; амидокс; амифостин; аминоклевулиновая кислота; амрубицин; амсакрин; анагредид; анастрозол; андрографолид; ингибиторы ангиогенеза; антагонист D; антагонист G; антареликс; антидорсализующий морфогенетический белок- 1; антиандроген, средство от карциномы предстательной железы; антиэстроген; антинеопластон; антисмысловые олигонуклеотиды; глицинат афидиколина; модуляторы апоптозных генов; регуляторы апоптоза; апуриновая кислота; ара-CDP-DL-PTBA; аргининовая дезаминаза; асулакрин; атаместан; атримустин; аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азасетрон; азатоксин; азатирозин; производные баккатина III; баланол; батимастат; антагонисты BCR/ABL; бензохлорины; бензоилстауроспорин; производные бета-лактамов; бета-алетин; бетакламицин В; бетулиновая кислота; ингибитор bFGF; бикалутамид; бистантрон; бисазиридирилспермин; биснафид; бистратен А; бизелезин; брефлат; бропиримин; будотитан; бутионин сульфоксимин; кальципотриол; кальфостин С; производные камптотецина; IL-2 канарейной оспы; капецитабин; карбоксамид-аминотриазол; карбоксиамидотриазол; CaRest M3; CARN 700; ингибитор, полученный из хрящевой ткани; карзелезин; ингибиторы казеиновой киназы (ICOS); кастаноспермин; цекропин В; цетрореликс; хлорины; хлорохиноксалин сульфаниламид; цикапрост; цис-порфирин; кладрибин; аналоги кломифена; клотримазол; коллисмидин А; коллисмидин В; комбретастатин А4; аналог комбретастатины; конагенин; крамесцидин 816; криснатол; криптофицин 8; производные криптофицина А; курацин А; циклопентантрахиноны; циклоплатам; ципемидин; цитарабин оксфосфат; цитолитический фактор; цитостатин; дакликсимаб; децитабин; дегидродидемнин В; деслорелин; дексаметазон; дексифосфамид; декстразоксан; дексверапамил; диациквон; дидемнин В; дидокс; диэтилнорспермин; дигидро-5-

азацитидин; 9-диоксиамицин; дифенил спироустин; докозанол; доласетрон; доксифлуридин; дролоксифен; дронабинол; дуокармицин SA; эбселен; экомустин; эдельфозин; эдреколомаб; эфлорнитин; элемен; эмитефур; эпирубицин; эпистерид; аналог эстрамустина; агонисты эстрогенов; антагонисты эстрогенов; этанидазол; этопозида фосфат; экземестан; фадрозол; фазарабин; фенретинид; филграстим; финастерид; флавопиридол; флезеластин; флуастерон; флударабин; фтордауноруницина гидрохлорид; форфенимекс; форместан; фостриецин; фотемустин; гадолиний тексафирин; нитрат галлия; ганоцитабин; ганиреликс; ингибиторы желатиназ; гемцитабин; ингибиторы глутатиона; гепсульфам; герегулин; гексаметилен-бисацетамид; гиперидин; ибандроновая кислота; идарубицин; идоксифен; идрамантон; илмофозин; иломастат; имидазоакридоны; имиквимод; иммуностимулирующие пептиды; ингибитор рецепторов инсулиноподобного фактора роста-1; агонисты интерферонов; интерфероны; интерлейкины; иобенгуан; йододоксорибицин; ипомеанол, 4-; ироплакт; ирсогладин; изобенгазол; изогомогаликондрин B; итасетрон; джасплакинолид; кахалалид F; ламелларин-N триацетат; ланреотид; лейнамицин; ленограстим; лентинан сульфат; лептолстатин; летрозол; лейкемия-ингибирующий фактор; лейкоцитарный альфа-интерферон; лейпролид+эстроген+прогестерон; лейпрорелин; левамизол; лиарозол; аналог линейного полиамина; липофильный дисахаридный пептид; липофильные соединения платины; лиссоклинамид 7; лобаплатин; ломбрицин; лометрексол; лонидамин; лозоксантрон; ловастатин; локсорибин; луртотекан; лютеций тексафирин; лизофиллин; литические пептиды; майтансин; манностатин A; маримастат; мазопрокол; маспин; ингибиторы матрилизина; ингибиторы матриксной металлопротеиназы; меногарил; мербарон; метерелин; метиониназа; метоклопрамид; ингибитор MIF; мифепристон; милтефозин; миримостим; мисматчевые двойные РНК; митогуазон; митолактол; аналоги митомицина; митонафид; митотоксин фибробластный ростовой фактор-сапорин; митоксантрон; мофаротен; молграмостим; моноклональное антитело, хорионический гонадотропин человека; монофосфориллипид A+sk стенки клеток mycobacterium; мопидамол; ингибитор генов множественной лекарственной устойчивости; терапевтический препарат на основе суппрессора 1 множественных опухолей; противораковый препарат на основе иприта; микапероксид B; экстракт клеточных стенок микобактерий; мирапаторн; N-ацетилдиналин; N-замещенные бензамиды; нафарелин; нагрестип; налоксон+пентазоцин; напавин; нафтерпин; нартограстим; недаплатин; неморубицин; неридроновая кислота; нейтральная эндопептидаза; нилутамид; низамицин; модуляторы окиси азота; нитрооксидный антиоксидант; нитруллин; Об-бензилгуанин; октреотид; окиценон; олигонуклеотиды; онапристон; ондансетрон; ондансетрон; орацин; пероральный цитокиновый индуктор; ормаплатин; осатерон; оксалиплатин; оксауномицин; палауамин; пальмитоилризоксин; памидроновая кислота; панакситриол; паномифен; парабактин; пазеллиптин; пегаспаргаза; пельдезин; пентозан полисульфат натрия; пентостатин; пентрозол; перфлуброн; перфосфамид; периллиловый спирт; феназиномицин; фенилацетат; ингибиторы фосфатаз; пикибанил; пилокарпина гидрохлорид; пирарубицин;

пиритрексим; плацетин А; плацетин В; ингибитор активатора плазминогена; комплекс платины; соединения платины; комплекс платины-триамина; порфимер натрий; порфирамицин; преднизон; пропил бис-акридон; простагландин J2; ингибиторы протеасомы; иммуномодулятор на основе белка А; ингибитор белковой киназы С; ингибиторы белковой киназы С, микроводоросли; ингибиторы белковой тирозинфосфатазы; ингибиторы фосфорилазы пуриноклеозидов; пурпурины; пиразолоакридин; конъюгат пиридоксильированного гемоглобина полиоксиэтилена; антагонисты *raf*; ралтитрексед; рамосетрон; ингибиторы *ras*-фарнезил протеин-трансферазы; ингибиторы *ras*; ингибитор *ras*-GAP; ретеллиптин деметилированный; этидронат рения Re 186; ризоксин; рибозимы; ретинамид RII; роглетимид; рогитукин; ромуртид; роквинимекс; рубигинон BI; рубоксил; сафингол; сайнтопин; SarCNU; саркофитол А; сарграмостим; миметики Sdi 1; семустин; ингибитор 1 старения; смысловые олигонуклеотиды; ингибиторы сигнальной трансдукции; модуляторы сигнальной трансдукции; одноцепочечный антигенсвязывающий белок; сизофуран; собузоксан; натрия борокапнат; натрия фенилацетат; солверол; связывающий соматомедин белок; сонермин; спарфозовая кислота; спикамицин D; спиромустин; спленопентин; спонгистатин 1; скваламин; ингибитор стволовых клеток; ингибиторы деления стволовых клеток; стипиамид; ингибиторы стромелизина; сульфинозин; суперактивный вазоактивный антагонист кишечного пептида; сурадиста; сурамин; сувайнсонин; синтетические гликозаминогликаны; таллимустин; тамоксифен метиодид; тауромустин; тазаротен; текогалан натрий; тегафур; теллурупирилиум; ингибиторы теломеразы; темопорфин; темозоломид; тенипозид; тетрахлордекаоксид; тетразомин; талибластин; тиокоралин; тромбопоэтин; миметик тромбопоэтина; тимфалфазин; агонист рецепторов тимопоэтина; тимотринан; тиреоидстимулирующий гормон; этилолово этиопурпурин; тирапазамин; титаноцена бихлорид; топсентин; торемифен; фактор тотипотентных стволовых клеток; ингибиторы трансляции; третиноин; триацетилюридин; трицирибин; триметрексад; трипторелин; тропизетрон; туростерид; ингибиторы тирозинкиназ; тирфостины; ингибиторы UBC; убенимекс; фактор ингибирования роста мочевого синуса; антагонисты урокиназных рецепторов; вапреотид; вариолин В; векторная система, эритроцитарная генная терапия; веларезол; верамин; вердины; вертепорфин; винорелбин; винксалтин; витаксин; ворозол; занотерон; зениплатин; зиласкорб; циностатин стималамер, адриамицин, дактиномицин, блеомицин, винбластин, цисплатин, ацивицин; акларубицин; акодазола гидрохлорид; акронин; адозелезин; алдеслейкин; алтретамин; амбомицин; аметантрона ацетат; аминоклотетимид; амсакрин; анастрозол; антрамицин; аспарагиназа; асперлин; азацитидин; азетепа; азотомидин; батимастат; бензодепа; бикалутамид; биссантрена гидрохлорид; биснафид димезилат; бицелезин; блеомицина сульфат; бреквинар натрий; бропиримин; бусульфат; кактиномицин; калустерон; карацемид; карбетимер; карбоплатин; кармустин; карубицина гидрохлорид; карзелезин; цедефингол; хлорамбуцил; циролемицин; кладрибин; криснатол мезилат; циклофосфамид; цитарабин; дакарбазин; даунорубицина гидрохлорид; децитабин; дексормаплатин; дезагуанин;

дезагуанин мезилат; диазиквон; доксорубицин; доксорубицина гидрохлорид; дролоксифен; дролоксифена цитрат; дромостанолон пропионат; дуазомицин; эдатерексат; эфлорнитина гидрохлорид; элзамитруцин; энлоплатин; энпромат; эпипропидин; эпирубицина гидрохлорид; эрбулозол; эзорубицина гидрохлорид; эстрамустин; эстрамустин фосфат натрия; этанидазол; этопозид; этопозид фосфат; этоприн; фадрозол гидрохлорид; фазарабин; фенретинид; флоксуридин; флударабина фосфат; фторурацил; фторцитабин; фосквидон; фостриecin натрий; гемцитабин; гемцитабина гидрохлорид; гидроксимочевина; идарубицина гидрохлорид; ифосфамид; иимофозин; интерлейкин II (в том числе 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 гидрохлорид; ланреотида ацетат; летрозол; лейпролида ацетат; лиарозола гидрохлорид; лометрексол натрий; ломустин; лозоксантрона гидрохлорид; мазопрокол; майтансин; мехлорэтамина гидрохлорид; мегестрола ацетат; меленгестрола ацетат; мелфалан; меногарил; меркаптопурин; метотрексат; метотрексат натрий; метоприн; метуредеп; митиндомид; митокарцин; митохромин; митогиллин; митомальцин; митомицин; митоспер; митотан; митоксантрона гидрохлорид; микофеноловая кислота; нокодазол; ногаламицин; ормаплатин; оксисуран; пегаспаргаза; пелиомицин; пентамустин; пепломицина сульфат; перфосфамид; пипоброман; пипосульфат; пироксантрона гидрохлорид; пликамицин; пломестан; порфирмер натрий; порфирамицин; преднимустин; прокарбазина гидрохлорид; пурамицин; пурамицина гидрохлорид; пиразофури; рибоприн; роглетимид; сафингол; сафингола гидрохлорид; семустин; симтразен; спарфосат натрий; спарсомицин; спирогермания гидрохлорид; спиромустин; спироплатин; стрептоницин; стрептозоцин; сулофенур; тализомицин; текогалан натрий; тегафур; телоксантрона гидрохлорид; темопорфин; тенипозид; тероксирон; тестолактон; тиамиприн; тиогуанин; тиотепа; тиазофури; тирапазамин; торемифена цитрат; трестолон ацетат; трицирибина фосфат; триметрексат; триметрексата глюкуронат; трипторелин; тубулозола гидрохлорид; урациловый иприт; уредеп; вапреотид; вертепорфин; винбластина сульфат; винкристина сульфат; виндезин; виндезина сульфат; винепидина сульфат; винглицината сульфат; винлейрозина сульфат; винорелбина тартрат; винрозицина сульфат; винзолицина сульфат; ворозол; зениплатин; зиностатин; зорубицина гидрохлорид, агенты, задерживающие клетки в фазах G2-M и/или модулирующие образование или стабильность микротрубочек (например, таксол, т.е. паклитаксел), таксотере, соединения, содержащие таксановый скелет, эрбулозол (т.е. R-55104), доластатин 10 (т.е. DLS-10 и NSC-376128), мивобулина изетионат (т.е. в виде CI-980), винкристин, NSC-639829, дискодермолид (т.е. в виде NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, т.е. E-7010), алториртины (например, алториртин A и алториртин C), спонгистатины (например, спонгистатин 1, спонгистатин 2, спонгистатин 3, спонгистатин 4, спонгистатин 5, спонгистатин 6, спонгистатин 7, спонгистатин 8 и спонгистатин 9), семадотина гидрохлорид (т.е. LU-103793 и SC-D-669356), эпотилоны (например, эпотилон A, эпотилон B, эпотилон C (например, дезоксиэпотилон A или dEpoA), эпотилон D (т.е.

KOS-862, dЕроВ и дезоксиэпотилон В), эпотилон Е, эпотилон F, эпотилон В N-оксид, эпотилон А N-оксид, 16-аза-эпотилон В, 21-аминоэпотилон В (т.е. BMS-310705), 21-гидроксиэпотилон D (т.е. дезоксиэпотилон F и dЕроF), 26-фторэпотилон, ауристин PE (т.е. NSC-654663), соблидотин (т.е. TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, т.е. LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, т.е. LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-1 12378 (Aventis), винкристина сульфат, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, т.е. WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Венгерская академия наук), BSF-223651 (BASF, т.е. 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 (т.е. LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, т.е. AVE-8063A и CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto, т.е. AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl и RPR-258062A), вителиуамид, тубулизин А, канаденсол, центрауреидин (т.е. NSC-106969), T-138067 (Tularik, т.е. T-67, TL-138067 и TI- 138067), COBRA-1 (Институт Паркера Хьюза, т.е. DDE-261 и WHI-261), H10 (Университет штата Канзас), H16 (Университет штата Канзас), онкоцидин А 1 (т.е. BTO-956 и DIME), DDE- 313 (Институт Паркера Хьюза), фиджианолид В, лаулималид, SPA-2 (институт Говарда Хьюза), SPA-1 (Институт Паркера Хьюза, т.е. 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), гемаистерлин, 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, т.е. MF-191), TMPN (Университет штата Аризона), ванадоцена ацетилацетонат, T-138026 (Tularik), монсатрол, инаноцин (т.е. NSC-698666), 3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, т.е. T-900607), RPR-115781 (Aventis), элеутеробины (такие как десметилэлеутеробин, десэтилэлеутеробин, изоэлеутеробин А и Z-элеутеробин), карибаеозид, карибаеолин, галихондрин В, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), диазонамид А, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), таккалонолид А, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), диозостатин, (-)-фенилагистин (т.е. NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), миосевирин В, D-43411 (Zentaris, т.е. D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (т.е. SPA-110, трифторацетатная соль) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), ресверастатин фосфат натрия, BPR-OY-007 (National Health Research Institutes) и SSR-25041 1 (Sanofi), стероиды (например, дексаметазон), финастерид, ингибиторы ароматазы, агонисты гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH), такие как гозерелин или леупролид, аденокортикостероиды (например, преднизон), прогестины (например, гидроксипрогестерона капроат, мегестрола ацетат, медроксипрогестерона ацетат), эстрогены (например, диэтилстилбестрол, этинилэстрадиол), антиэстроген (например, тамоксифен), андрогены (например, тестостерона пропионат, флуоксиместерон), антиандроген (например, флутамид), иммуностимуляторы (например, бацилла Кальметта-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 калихеамицина, конъюгат анти-CD22 моноклонального антитела и экзотоксина синегнойной палочки и т.п.), радиоиммунотерапия (например, анти-CD20 моноклональное антитело, конъюгированное с mIn , ^{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, гефинитиб, ингибиторы EGFR, направленная на рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR) терапия или терапевтическое средство (например, гефинитиб (IressaTM), эрлотиниб (TarcevaTM), цетуксимаб (ErbixTM), лапатиниб (TykerbTM), панитумумаб (VectibixTM), вандетаниб (CaprelsaTM), афатиниб/BIBW2992, CI-1033/канертиниб, нератиниб/HKI-272, CP-724714, TAK-285, AST-1306, ARRY334543, ARRY-380, AG-1478, дакомитиниб/PF299804, OSI-420/ дезметил эрлотиниб, AZD8931, AEE788, пелитиниб/ЕКВ-569, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490, XL647, PD153035, BMS-599626), сорафениб, иматиниб, сунитиниб, дазатиниб или подобные.

«Химиотерапевтическое средство» или «химиотерапевтический агент» используются в соответствии с их обычным значением и относятся к химической композиции или соединению, обладающему антиопластическими 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 калихеамицина, конъюгат анти-CD22 моноклонального антитела и экзотоксина синегнойной палочки и т.п.) и радиоиммунотерапию (например, анти-CD20 моноклональное антитело, конъюгированное с mIn , ^{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 второй агент для применения в комбинации с соединением (например, соединением формулы (I)) или его композицией, описанным в данном документе, представляет собой агент для применения при лечении нейродегенеративного заболевания, лейкодистрофии, воспалительного заболевания, заболевание опорно-двигательного аппарата или метаболического заболевания. В некоторых вариантах осуществления изобретения второй агент для применения в комбинации с соединением (например, соединением формулы (I)) или его композицией,

описанным в данном документе, представляет собой агент, утвержденный FDA или сходным регуляторным агентством страны, отличной от США, для лечения заболевания, нарушения или патологического состояния, описанного в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления изобретения второй агент, используемый в лечении нейродегенеративного заболевания, лейкодистрофии, 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 или добавки природного происхождения также могут использовать в сочетании с соединением формулы (I) 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 Е, витамин В (например, витамин В5, витамин В6 или витамин В12), гуперзин А, 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, молярные 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

ХИАД - химическая ионизация под атмосферным давлением; COMU - (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилендиамин)диметиламино-морфолино-карбония гексафторфосфат; ХИД - химическая ионизация с десорбцией; ДМСО - диметилсульфоксид; ИЭР - ионизации электрораспылением; НАТУ - 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксид гексафторфосфат; ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография; ЖХ/МС - жидкостная хроматография/масс-спектрометрия; МС - масс-спектр; ЯМР - ядерный магнитный резонанс; фунт./кв.дюйм - фунтов на квадратный дюйм; СФХ - сверхкритическая флюидная хроматография; ТСХ - тонкослойная хроматография и УФ - ультрафиолет.

Пример 1: N-{4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетиламино]бицикло[2.2.2]октан-1-ил}-2H-1,3-бензодиоксол-2-карбоксамид (соединение 100)

Пример 1А: трет-бутил (4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат

Растворили бицикло[2.2.2]октан-1,4-диамин дигидрохлорид (PharmaBlock, 200 мг, 1,43 ммоль) в метаноле (5 мл). Раствор подщелачивают 50% -ным водным раствором гидроксида натрия. После перемешивания в течение 15 минут (небольшое выделение тепла) смесь разбавляли водой и солевым раствором и экстрагировали дихлорметаном (3 × 150 мл). Органические слои высушили (Na₂SO₄) и фильтровали. Фильтрат концентрировали

при пониженном давлении, получая свободное основание в виде белого твердого вещества. Свободное основание, бицикло[2.2.2]октан-1,4-диамин (176 мг, 1,255 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонат (274 мг, 1,255 ммоль) и тетрагидрофуран (100 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 17 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и водным карбонатом натрия. Органический слой промыли солевым раствором, затем высушивали (MgSO_4) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке промежуточного продукта в виде не совсем белого твердого вещества (258 мг, выход 86%). 1H ЯМР (метанол- d_4) δ м.д. 1,91-1,85 (м, 7H), 1,65-1,60 (м, 2H), 1,40 (с, 12H); МС (ХИД- NH_3) m/z 241 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 1B: трет-бутил (4-(2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат

Загружали в круглодонную колбу объемом 50 мл, снабженную магнитным стержнем для перемешивания, 2-(4-хлор-3-фторфенокси)уксусную кислоту (234 мг, 1,144 ммоль), продукт примера 1A (250 мг, 1,040 ммоль) и (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламино-морфолино-карбения гексафторфосфат (COMU®, 535 мг, 1,248 ммоль). Содержимое колбы помещали в сухую атмосферу азота, а затем с помощью шприца вводили N, N-диметилформамид (4 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды, по каплям через шприц добавляли N, N-диизопропилэтиламин (0,545 мл, 3,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 19 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (pH=10). Нерастворимое бежевое твердое вещество собирали фильтрованием и тщательно промывали водой. Материал очищали колоночной хроматографией на Analogix® IntelliFlash™ -310 (картридж с силикагелем Isco RediSep® 40 г, от 70:30 до 0:100 гептан/этилацетат). Фракции объединяли и концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке промежуточного продукта в виде белого вещества (69,5 мг, выход 15,65%). 1H ЯМР (CDCl_3) δ ч/млн. 7,31 (т, J=8,6 Гц, 1H), 6,73 (дд, J=10,3, 2,9 Гц, 1H), 6,64 (ддд, J=8,9, 2,9, 1,2 Гц, 1H), 6,07 (с, 1H), 4,32 (с, 1H), 4,31 (с, 2H), 2,05-1,91 (м, 12H), 1,42 (с, 9H); МС (ИЭР+) m/z 426 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, m/z 853 ($2\text{M}+\text{H}$) $^+$; МС (ИЭР-) m/z 425 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Пример 1C. N-(4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид, трифторуксусная кислота

Добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл, 12,98 ммоль) к раствору продукта примера 1B (158 мг, 0,37 ммоль) в дихлорметане (2,0 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут, а затем концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (0,16 г, 0,36 ммоль, выход 98%). МС (ИЭР+) m/z 327 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 1D. N-{4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[2.2.2]октан-1-ил}-2H-1,3-бензодиоксол-2-карбоксамид

Добавляли 1-[бис(диметиламино)метилден]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат (НАТУ, 30,4 мг, 0,08 ммоль) к раствору 1,3-бензодиоксол-2-карбоновой кислоты (12,1 мг, 0,07 ммоль, матрица), продукт примера 1С (32 мг, 0,073 ммоль) и триэтиламин (0,051 мл, 0,36 ммоль) в N, N-диметилформамиде (2,0 мл). Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа, фильтровали через фритту из стеклянных микроволокон и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 мкм, 50 × 100 мм, скорость потока 70 мл/минуту, градиент 5-100% ацетонитрила в буфере (0,025 М водный бикарбонат аммония, скорректированный до pH 10 гидроксидом аммония)] с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 0,025 ммоль, выход 35%). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн. 8,09 (с, 1H), 7,52-7,44 (м, 2H), 7,02 (дд, J=11,4, 2,9 Гц, 1H), 6,93-6,88 (м, 2H), 6,86-6,78 (м, 3H), 6,25 (с, 1H), 4,43 (с, 2H), 1,91 (уш с, 12H); МС (ИЭР+) m/z 475 (M+H)+.

Пример 2: 2-(5-хлор-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)-N-{(3S)-4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-3-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил}ацетамид (соединение 101)

Пример 2А: 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 п-толуолсульфоновой кислоты моногидрата (1,397 г, 7,34 ммоль) в толуоле (200 мл) перемешивали с обратным холодильником 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% этилацетата в гептане) с получением 12,77 г указанного в заголовке соединения. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 4,01 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,81 (с, 4H), 2,32 (тг, 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 2В: 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 медленно добавляли н-бутиллитий при температуре ниже 5 °С. После перемешивания в течение 30 минут раствор охлаждали до -78 °С в атмосфере азота и медленно добавляли раствор примера 2А (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-d₆) 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 (тг, J=13,6, 4,7 Гц, 4H), 1,18 (дд, J=7,6, 6,5 Гц, 3H).

Пример 2С: этил 1-ацетил-4-оксоциклогексан-1-карбоксилат

Смесь Примера 2В (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 солевым 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 2D: этил 4-(бензиламино)-2-оксобицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат, хлористоводородная кислота

Смесь примера 2С (9,7 мл, 45,7 ммоль), бензиламина (14,98 мл, 137 ммоль) и п-толуолсульфоновой кислоты моногидрата (0,087 г, 0,457 ммоль) в толуоле (100 мл) нагревали с обратным холодильником с насадкой 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 фильтрацией, промывали смесью этилацетата/гептана и высушивали на воздухе с получением 11,3 г указанного в заголовке соединения в виде соли HCl. Фильтрат нейтрализуют 6 N водным NaOH и экстрагируют этилацетатом (100 мл $\times$ 2). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Остаток очищали на силикагеле (0-70% этилацетата в гептане) с получением 0,77 г 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 2E. 4-(бензиламино)-2-оксобицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота, гидрохлорид

Смесь 2D (20,7 г, 61,3 ммоль) и 25% водного гидроксида натрия (49,0 мл, 306 ммоль) перемешивали в метаноле (200 мл) и воде (200 мл) 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 2F. 1-амино-4-(бензиламино)бицикло[2.2.2]октан-2-он, трифторуксусная кислота

К смеси примера 2Е (5,0 г, 16,14 ммоль) и оксалил дихлорид (24,21 мл, 48,4 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли N, N-диметилформамид (0,250 мл, 3,23 ммоль), и суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 14 часов. Смесь концентрировали, и остаток растирали с эфиром/гептаном. Осадок собирали фильтрацией и сушили с получением 4,99 г 4-(бензиламино)-2-оксибицикло[2.2.2]октан-1-карбонилхлорида гидрохлорида, который использовался на следующей стадии без дальнейшей очистки. К смеси азид 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 гидрохлорида (0,934 г, 3,2 ммоль) в диоксане (30 мл), и раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Удаляли летучие вещества с получением 4-(бензиламино)-2-оксобицикло[2.2.2]октан-1-карбонил азида, который суспендировали с 50 мл толуола и нагревали при 65 °С в течение 2 часов для преобразования в соответствующий изоцианат. Затем аккуратно добавляли 3 N HCl (40 мл), и смесь перемешивали при температуре 100°С в течение 3 часов. Летучие вещества удаляли под вакуумом, и остаток перемешивали с метанолом, а неорганические соли удаляли фильтрацией. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали методом ВЭЖХ (0~60% ацетонитрила 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 (400МГц, ДМСО-d6) 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 2G. N-[4-(бензиламино)-2-оксобицикло[2.2.2]октан-1-ил]-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид

Смесь примера 2F (0,66 г, 0,699 ммоль), 2-(4-хлор-3-фторфенокси)уксусной кислоты (0,179 г, 0,873 ммоль) и N-N-этил-изопропилпропан-2-амин (0,610 мл, 3,49 ммоль) в N, N-диметилформамиде (10 мл) обрабатывали 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфатом (V) (0,398 г, 1,048 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 минут. Разделяли реакционную смесь между водой и дихлорметаном. Органический слой концентрировали, и остаток очищали методом ВЭЖХ (15~100% ацетонитрила 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 мг указанного в заголовке соединения. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 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 2H. 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 2G (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 давлении 50 фунт./кв.дюйм. Добавляли метанол (1000 мл), и смесь фильтровали через слой кизельгура. Осадок на фильтре промывали метанолом (1000 мл), и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ (10-80% ацетонитрила в 0,075% трифторуксусной кислоте/воде в течение 30 минут на колонке 250 мм × 80 мм Phenomenex® Luna®-C18 10 мкм при скорости потока 80 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 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 2I: N-(4-амино-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид гидрохлорид

Смесь примера 2H (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% ацетонитрил в воде с 0,05% HCl на колонке SNAP C18 (20-35 мкм, 800 г) при скорости потока 200 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (5,0 г, 83%); МС (ИЭР+) m/z 343,1 (M+H)+.

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

Выделяли указанное в заголовке соединение препаративной хиральной СФХ примера 2I, в виде первого пика, элюированного из колонки. Хиральность его энантиомера (2-й пик из колонки) подтверждали рентгеновской кристаллографией. Подготовительную СФХ (сверхкритическую флюидную хроматографию) проводили на препаративной системе Thar 200 СФХ (СФХ-5) с использованием колонки Chiralpak® IC-H, 250×30 мм внутр. диам., 5 мкм. Колонку нагревали до 38 °С, и регулятор противодавления настраивали на поддержание 100 бар. Подвижную фазу А составлял CO₂, а В - изопропанол (0,1% гидроксида аммония). Элюент удерживали изократически на 40% мобильной 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 2K: (S)-2-хлор-N-(4-(2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо)-3-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)ацетамид

Смесь примера 2J (1000 г, 2,92 ммоль), 2-хлоруксусной кислоты (317 г, 3,35 ммоль) и N,N-этил-изопропилпропан-2-амин (1,783 мл, 10,21 ммоль) в N, N-диметилформамиде (5 мл) обрабатывали 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфатом (V) (1387 г, 3,65 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Удаляли летучие вещества, и очищали остаток методом ВЭЖХ (колонка Phenomenex® Luna® C18(2) 10 мкм 100Å AXIA™ (250 мм × 50 мм). Применяли градиент 30-100% ацетонитрила (А) и 0,1% трифторуксусной кислоты в воде (В) на протяжении 25 минут при скорости потока 50 мл/минут для получения 780 мг указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м/млн. 7,79 (с, 1H), 7,54 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,11 (дд, J=11,4, 2,9 Гц, 1H), 6,89 (ддд, J=8,9, 2,9, 1,2 Гц, 1H), 5,14 (д, J=4,4 Гц, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,10 (дт, J=8,8, 3,7 Гц, 1H), 3,99 (с, 2H), 2,30 (ддд, J=12,6, 9,4, 2,4 Гц, 1H), 2,12 (ддд, J=12,3, 10,4, 5,0 Гц, 1H), 2,01-1,75 (м, 8H); МС (ИЭР+) m/z 419,0 (M+H)+.

Пример 2L. 2-(5-хлор-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)-N-{(3S)-4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-3-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил}ацетамид

Обрабатывали смесь примера 2K (50,0 мг, 0,119 ммоль) в ацетоне (1,0 мл) карбонатом калия (33,0 мг, 0,239 ммоль), 5-хлориндолом (36,6 мг, 0,239 ммоль) и йодидом калия (1,386 мг, 8,35 мкмоль), и перемешивали смесь при 140°C в течение 45 минут в микроволновом реакторе Biotage® Initiator (0-450 Вт). Концентрировали реакционную

смесь, и очищали остаток методом ВЭЖХ (колонка Phenomenex® Luna® C18(2) 10 мкм 100Å AXIA™ (250 мм × 50 мм). Применяли градиент 30-100% ацетонитрила (А) и 0,1% трифторуксусной кислоты в воде (В) на протяжении 25 минут при скорости потока 50 мл/минут для получения 31 мг указанного в заголовке соединения. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 7,48 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,11-7,00 (м, 2H), 6,97 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 6,82 (ддд, J=9,0, 3,0, 1,2 Гц, 1H), 6,38 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,06-3,94 (м, 1H), 3,42 (д, J=8,4 Гц, 2H), 2,90 (т, J=8,4 Гц, 2H), 2,25 (ддд, J=12,4, 9,4, 2,4 Гц, 1H), 2,05 (ддд, J=12,2, 10,3, 5,0 Гц, 1H), 1,91 (д, J=8,8 Гц, 2H), 1,88-1,79 (м, 1H), 1,75 (ддт, J=13,2, 10,3, 3,2 Гц, 5H); МС (ИЭР+) m/z 536,4 (M+H)+.

Пример 3: (2R)-6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксами́д (соединение 102)

Очищали пример 14 хиральной СФХ (сверхкритической флюидной хроматографией) с использованием колонки (S, S) Whelk-O®1 (20×250 мм, 5 микрон), элююруя с помощью 30% СНЗОН в СО₂ при 28 °С со скоростью потока СО₂ 56 мл/минут, скоростью потока СНЗОН 24 мл/минут, давлением на входе 179 бар и давлением на выходе 100 бар с получением указанного в заголовке соединения (второй элюированный энантиомер, 0,016 г, 0,032 ммоль, выход 40%). Абсолютная стереохимическая структура этого указанного в заголовке соединения присвоена произвольно. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,71 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,49 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=11,3, 2,8 Гц, 1H), 6,92-6,82 (м, 1H), 6,77 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,60 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,51 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,15 (с, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,42 (дд, J=7,4, 2,9 Гц, 1H), 3,23-3,10 (м, 2H), 2,26 (с, 6H); МС (ИЭР+) m/z 480 (M+H)+.

Пример 4: (2S)-6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксами́д (соединение 103)

Очищали пример 14 хиральной СФХ (сверхкритической флюидной хроматографией) с использованием колонки (S, S) Whelk-O®1 (20×250 мм, 5 микрон), элююруя с помощью 30% СНЗОН в СО₂ при 28 °С со скоростью потока СО₂ 56 мл/минут, скоростью потока СНЗОН 24 мл/минут, давлением на входе 179 бар и давлением на выходе 100 бар с получением указанного в заголовке соединения (первый элюированный энантиомер, 0,015 г, 0,031 ммоль, выход 39%). Абсолютная стереохимическая структура этого указанного в заголовке соединения присвоена произвольно. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,71 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,49 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=11,3, 2,8 Гц, 1H), 6,92-6,82 (м, 1H), 6,77 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,60 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,51 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,15 (с, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,42 (дд, J=7,4, 2,9 Гц, 1H), 3,23-3,10 (м, 2H), 2,26 (с, 6H); МС (ИЭР+) m/z 480 (M+H)+.

Пример 5: (2S)-6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксами́д (соединение 104)

Очищали пример 13D препаративной хиральной СФХ (сверхкритической флюидной хроматографией) с использованием колонки (S, S) Whelk-O®1 (20×250 мм, 5 микрон), элююруя с помощью 44% СНЗОН в СО₂ при 33 °С со скоростью потока СО₂ 40 мл/минут, скоростью потока СНЗОН 32 мл/минут, давлением на входе 192 бар и давлением на выходе 100 бар с получением указанного в заголовке соединения (первый элюированный из колонки энантиомер, 0,0082 г, 0,017 ммоль, выход 43%). Абсолютная стереохимическая структура этого указанного в заголовке соединения присвоена произвольно. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d₆) δ ч/млн. 8,71 (с, 1H), 8,67 (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, 2,9, 1,2 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,62 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 4,61 (дд, J=7,3, 3,0 Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 3,40-3,37 (м, 1H), 3,18 (дд, J=12,0, 7,4 Гц, 1H), 2,83 (с, 3H), 2,26 (с, 6H); МС (ИЭР+) m/z 494 (M+H)+.

Пример 6: (2S)-N-{(3S)-4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетидами]-3-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил}-6-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-2-карбоксамид (соединение 105)

Смесь примера 2J (60,0 мг, 0,175 ммоль), триэтиламина (0,032 мл, 0,228 ммоль), (S)-6-фторхроман-2-карбоновой кислоты (41,2 мг, 0,210 ммоль) и 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфата (НАТУ, 80 мг, 0,210 ммоль) в N, N-диметилформамиде (2 мл) перемешивали в течение ночи. Гасили реакционную смесь солевым раствором и насыщенным NaHCO₃ и экстрагировали с помощью этилацетата (2×). Концентрировали объединенные органические слои, и очищали остаток обращенно-фазной ВЭЖХ, выполняемой на колонке Zorbax Rx-C18 (250 × 21,2 мм, размер частиц 7 мкм) с использованием градиента от 10% до 95% ацетонитрила: 0,1% водной трифторуксусной кислоты в течение 30 минут при скорости потока 18 мл/мин с получением указанного в заголовке соединения (26,9 мг, 30%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 7,48 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,24 (д, J=13,1 Гц, 2H), 7,05 (дд, J=11,4, 2,9 Гц, 1H), 6,91 (ддд, J=8,4, 4,5, 1,7 Гц, 2H), 6,88-6,79 (м, 2H), 5,07 (с, уш д, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,41 (дд, J=8,7, 3,0 Гц, 1H), 4,04 (дд, J=9,6, 3,1 Гц, 1H), 2,84-2,60 (м, 2H), 2,27 (ддд, J=12,1, 9,5, 2,1 Гц, 1H), 2,13-2,00 (м, 2H), 1,99-1,71 (м, 9H); МС (ИЭР+) m/z 521,2 (M+H)+.

Пример 7: (2R)-N-{(3S)-4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетидами]-3-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил}-6-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-2-карбоксамид (соединение 106)

Процедуры, описанные в примере 6, с заменой (R)-6-фторхроман-2-карбоновой кислоты на (S)-6-фторхроман-2-карбоновую кислоту, давали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 7,48 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,24 (д, J=12,5 Гц, 2H), 7,05 (дд, J=11,4, 2,9 Гц, 1H), 6,96-6,88 (м, 2H), 6,88-6,78 (м, 2H), 4,47 (с, 2H), 4,45-4,38 (м, 1H), 4,04 (дд, J=9,7, 3,1 Гц, 1H), 2,84-2,58 (м, 2H), 2,28 (ддд, J=12,3, 9,5, 2,3 Гц, 1H), 2,06 (дтк, J=7,8, 5,8, 3,4, 2,3 Гц, 2H), 1,98-1,67 (м, 9H); МС (ИЭР+) m/z 521,2 (M+H)+.

Пример 8: 6-хлор-N-{(3S)-4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетидами]-3-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил}-4-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 107)

Пример 8А: этил 6-хлор-4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-2-карбоксилат

Смесь этил 6-хлор-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-2-карбоксилата (0,450 г, 1,862 ммоль), карбоната калия (0,772 г, 5,59 ммоль) и йодометана (0,349 мл, 5,59 ммоль) в ацетоне (4 мл) нагревали с обратным холодильником в закрытом флаконе в течение ночи. Добавляли дополнительно йодометан (0,349 мл), и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 часов. После охлаждения отфильтровывали твердое вещество. Фильтрат концентрировали, и остаток обрабатывали водой и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток на колонке 40 г с использованием флеш-системы Biotage® Isolera™ One, элюируя гептанами/этилацетатом (от 9:1 до 8:2) для получения указанного в заголовке соединения (0,308 г, 65%). МС (ИЭР+) m/z 256,1 (M+H)+.

Пример 8В. 6-хлор-4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-2-карбоновая кислота

Раствор примера 8А (0,300 г, 1,173 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) и метаноле (2 мл) обрабатывали раствором гидроксида лития (0,084 г, 3,52 ммоль) в воде (1,5 мл). Смесь перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали. Концентрат растворяли в воде и подкисляли 5% лимонной кислотой до pH=4. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой и высушивали в вакуумном сушильном шкафу с получением указанного в заголовке соединения (0,171 г, 64%). МС (ИЭР+) m/z 228,2 (M+H)+.

Пример 8С. 6-хлор-N-{(3S)-4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетидами]-3-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил}-4-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид

Смесь примера 2J (110,0 мг, 0,321 ммоль), триэтиламина (0,058 мл, 0,417 ммоль), примера 8В (88 мг, 0,385 ммоль) и 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфата (HATU, 146 мг, 0,385 ммоль) в N, N-диметилформамиде (3 мл) перемешивали в течение 5 часов. Гасили реакционную смесь соевым раствором и насыщенным NaHCO₃ и экстрагировали с помощью этилацетата (2×). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Концентрат растворяли в тетрагидрофуране (1,5 мл) и метаноле (1,2 мл), а затем обрабатывали раствором гидроксида лития (11,53 мг, 0,481 ммоль) в воде (1 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов, разбавляли этилацетатом и промывали соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток обращенно-фазной ВЭЖХ (см. протокол в примере 6) с получением указанного в заголовке соединения (49,2 мг, 28%). 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн. 7,48 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,32-7,22 (м, 2H), 7,05 (дд, J=11,4, 2,9 Гц, 1H), 6,86-6,73

(м, 2H), 6,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,59 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 5,07 (д, J=4,4 Гц, 1H), 4,54 (ддд, J=7,4, 2,9, 1,3 Гц, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,04 (дт, J=8,8, 3,6 Гц, 1H), 3,39-3,33 (м, 1H), 3,16 (ддд, J=12,4, 7,1, 1,3 Гц, 1H), 2,83 (с, 3H), 2,32-2,17 (м, 1H), 2,12-2,01 (м, 1H), 1,96-1,71 (м, 8H); МС (ИЭР+) m/z 552,1 (M+H)+.

Пример 9: N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-6,7-дифтор-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксами́д (соединение 108)

Пример 9А: этил 6,7-дифтор-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-2-карбоксилат

К раствору 2-амино-4,5-дифторфенола (1,0 г, 6,9 ммоль) в ацетоне (14 мл) добавляли карбонат калия (2,67 г, 19,3 ммоль), а затем этил 2,3-дибромпропаноат (1,1 мл, 7,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 часов, концентрировали, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке промежуточного продукта (1,5 г, 6,0 ммоль, выход 87%) без дальнейшей очистки. МС (ИЭР+) m/z 244 (M+H)+.

Пример 9В. 6,7-дифтор-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-2-карбоновая кислота

К раствору продукта примера 9А (1,45 г, 5,98 ммоль) в растворе тетрагидрофуран (3 мл):H₂O (3 мл) добавляли гидроксид натрия (0,039 г, 0,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 17 часов, и затем концентрировали. Разбавляли остаток H₂O (3 мл), подкисляли 1 N HCl при 0 °С и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке промежуточного продукта (1,0 г, 4,65 ммоль, выход 78%). ¹H ЯМР (501 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн. 6,83 (дд, J=11,7, 7,8 Гц, 1H), 6,55 (дд, J=12,2, 8,2 Гц, 1H), 4,83 (дд, J=4,0, 3,3 Гц, 1H), 3,44-3,34 (м, 2H); МС (ИЭР+) m/z 216 (M+H)+.

Пример 9С. N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-6,7-дифтор-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксами́д

К смеси продукта примера 23В (0,10 г, 0,35 ммоль) и продукта примера 9В (0,079 г, 0,37 ммоль) в N, N-диметилформамиде (2 мл) добавляли триэтиламин (0,2 мл, 1,4 ммоль), с последующим добавлением 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфата (НАТУ, 0,15 г, 0,39 ммоль). Эту реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 24 часов. Затем реакционную смесь разделяли между насыщенным водным NaHCO₃ (20 мл) и этилацетатом (20 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [колонка Waters XBridge™ C18 5 мкм OBD, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/минуту, градиент 5-100% ацетонитрила в буфере (0,025 М водный бикарбонат аммония, скорректированный до pH 10 гидроксидом аммония)] с получением указанного в заголовке соединения (0,015 г, 0,031 ммоль, выход 9%). ¹H ЯМР (501 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн. 8,70 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,49 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=11,4, 2,9 Гц, 1H), 6,92 -6,76 (м, 2H),

6,56 (дд, J=12,2, 8,1 Гц, 1H), 5,98 (с, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,43 (дд, J=7,2, 2,9 Гц, 1H), 3,15 (д, J=10,0 Гц, 1H), 2,25 (с, 6H); МС (ИЭР+) m/z 482 (M+H)+.

Пример 10: N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетиамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 109)

К смеси продукта примера 23В (0,15 г, 0,53 ммоль) и 3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-2-карбоновой кислоты (0,11 г, 0,55 ммоль) в N, N-диметилформамиде (3 мл) добавляли триэтиламин (0,3 мл, 2 ммоль), с последующим добавлением 1-[бис(диметиламино)метилден]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфата (НАТУ, 0,22 г, 0,58 ммоль). Эту реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 18 часов. Затем реакционную смесь разбавляли насыщенным водным NaHCO₃ (20 мл) и этилацетатом (20 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [колонка Waters XBridge™ C18 5 мкм OBD, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/минуту, градиент 5-100% ацетонитрила в буфере (0,025 М водный бикарбонат аммония, скорректированный до pH 10 гидроксидом аммония)] с получением указанного в заголовке соединения (0,20 г, 0,43 ммоль, выход 82%). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 10,84 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,49 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,12-7,02 (м, 1H), 6,97-6,83 (м, 5H), 5,00 (с, 1H), 4,46 (с, 2H), 2,23 (с, 6H); МС (ИЭР+) m/z 460 (M+H)+.

Пример 11: N-{(3S)-4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетиамидо]-3-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил}-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 110)

Процедуры, описанные в примере 8С, с заменой 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-2-карбоновой кислоты на пример 8В, давали указанное в заголовке соединение. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 7,48 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,05 (дд, J=11,4, 2,9 Гц, 1H), 6,83 (дд, J=8,9, 2,7 Гц, 1H), 6,76 (дд, J=8,2, 1,4 Гц, 1H), 6,69 (тд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 6,58 (дд, J=7,9, 1,6 Гц, 1H), 6,51 (тд, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,39-4,32 (м, 1H), 4,04 (дд, J=9,6, 3,1 Гц, 1H), 3,37 (дд, J=11,9, 2,9 Гц, 1H), 3,19-3,10 (м, 1H), 2,27 (ддд, J=12,1, 9,3, 5,0, 2,4 Гц, 1H), 2,06 (ддд, J=12,3, 10,1, 5,6 Гц, 1H), 1,96-1,67 (м, 8H); МС (ИЭР+) m/z 504,1 (M+H)+.

Пример 12: N-{(3S)-4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетиамидо]-3-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил}-4-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 111)

Процедуры, описанные в примере 8С, с заменой 4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-2-карбоновой кислоты на пример 8В, дали указанное в заголовке соединение. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 7,48 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,24 (д, J=14,7 Гц, 2H), 7,05 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,85-6,76 (м, 3H), 6,70 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 6,61 (тд, J=7,5, 1,6 Гц, 1H), 4,55 (дд, J=7,7, 2,7 Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,04 (дд, J=9,6, 3,1 Гц, 1H), 3,33 (дд,

$J=11,8, 2,9$ Гц, 1H), 3,11 (дд, $J=11,8, 7,6$ Гц, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,27 (ддт, $J=12,4, 9,4, 2,9$ Гц, 1H), 2,07 (тд, $J=11,7, 5,0$ Гц, 1H), 1,97-1,69 (м, 8H); МС (ИЭР+) m/z 518,3 (M+H)+.

Пример 13: **6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 112)**

Пример 13А: этил 6-хлор-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-2-карбоксилат

К раствору 2-амино-4-хлорфенола (2,00 г, 13,9 ммоль) в ацетоне (77 мл) добавляли карбонат калия (5,39 г, 39,0 ммоль), а затем этил 2,3-дибромпропаноат (2,2 мл, 15 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 часов, получая указанный в заголовке промежуточный продукт без выделения. МС (ИЭР+) m/z 283 (M+CH₃CN)+.

Пример 13В: этил 6-хлор-4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-2-карбоксилат

К реакционной смеси примера 13А добавляли йодметан (3 мл, 49 ммоль) и дополнительный карбонат калия (1,00 г, 6,97 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 часов, а затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 дней, что приводило к неполному превращению. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка Waters XBridge™ C18 5 мкм OBD, 50 × 100 мм, скорость потока 90 мл/минуту, градиент 5-100% ацетонитрила в буфере (0,025 М водный бикарбонат аммония, скорректированный до pH 10 гидроксидом аммония)] с получением указанного в заголовке промежуточного продукта (1 г, 4 ммоль, выход 28%). 1H ЯМР (501 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 6,77 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,69 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,62 (дд, $J=8,5, 2,4$ Гц, 1H), 5,06 (дд, $J=4,0, 3,2$ Гц, 1H), 4,25-4,06 (м, 2H), 3,52-3,36 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 1,17 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+) m/z 256 (M+H)+.

Пример 13С. 6-хлор-4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-2-карбоновая кислота

К раствору продукта примера 13В (0,10 г, 0,39 ммоль) в растворе тетрагидрофуран (1 мл):H₂O (1 мл) добавляли гидроксид натрия (0,039 г, 0,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 суток, и затем концентрировали. Разбавляли остаток H₂O (3 мл), подкисляли 1 N HCl при 0 °C и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке промежуточного продукта (0,078 г, 0,34 ммоль, выход 88%). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 6,73 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,67 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,60 (дд, $J=8,4, 2,5$ Гц, 1H), 4,85 (с, 1H), 2,81 (с, 3H), 1,24 (с, 2H); МС (ИЭР-) m/z 226 (M-H)+.

Пример 13D. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид

К смеси продукта примера 23В (0,030 г, 0,11 ммоль) и продукта примера 13С (0,025 г, 0,11 ммоль) в N, N-диметилформамиде (0,6 мл) добавляли триэтиламин (0,06 мл, 0,4 ммоль), с последующим добавлением 1-[бис(диметиламино)метилден]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридиния 3-оксид гексафторфосфата (НАТУ, 0,044 г, 0,12 ммоль). Эту реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 5,5 часов. Затем реакционную смесь разбавляли насыщенным водным NaHCO₃ (20 мл) и этилацетатом (20 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [колонка Waters XBridge™ C18 5 мкм OBD, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/минуту, градиент 5-100% ацетонитрила в буфере (0,025 М водный бикарбонат аммония, скорректированный до pH 10 гидроксидом аммония)] с получением указанного в заголовке соединения (0,035 г, 0,071 ммоль, выход 67%). 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- d₆) δ ч/млн. 8,71 (с, 1Н), 8,67 (с, 1Н), 7,49 (т, J=8,9 Гц, 1Н), 7,07 (дд, J=11,3, 2,9 Гц, 1Н), 6,85 (ддд, J=9,0, 2,9, 1,2 Гц, 1Н), 6,80 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 6,70 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 6,62 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1Н), 4,61 (дд, J=7,3, 3,0 Гц, 1Н), 4,47 (с, 2Н), 3,40-3,37 (м, 1Н), 3,18 (дд, J=12,0, 7,4 Гц, 1Н), 2,83 (с, 3Н), 2,26 (с, 6Н); МС (ИЭР+) m/z 494 (М+Н)+.

Пример 14: 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 113)

К смеси продукта примера 23В (0,070 г, 0,25 ммоль) и 6-хлор-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-2-карбоновой кислоты (0,055 г, 0,26 ммоль) в N, N-диметилформамиде (1,4 мл) добавляли триэтиламин (0,14 мл, 0,98 ммоль), с последующим добавлением 1-[бис(диметиламино)метилден]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридиния 3-оксид гексафторфосфата (НАТУ, 0,10 г, 0,27 ммоль). Эту реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Затем реакционную смесь разделяли между насыщенным водным NaHCO₃ (20 мл) и этилацетатом (20 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [колонка Waters XBridge™ C18 5 мкм OBD, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/минуту, градиент 5-100% ацетонитрила в буфере (0,025 М водный бикарбонат аммония, скорректированный до pH 10 гидроксидом аммония)] с получением указанного в заголовке соединения (0,075 г, 0,16 ммоль, выход 64%). 1Н ЯМР (400MHz, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,71 (с, 1Н), 8,63 (с, 1Н), 7,49 (т, J=8,9 Гц, 1Н), 7,07 (дд, J=11,3, 2,8 Гц, 1Н), 6,92 6,82 (м, 1Н), 6,77 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 6,60 (д, J=2,5 Гц, 1Н), 6,51 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1Н), 6,15 (с, 1Н), 4,47 (с, 2Н), 4,42 (дд, J=7,4, 2,9 Гц, 1Н), 3,23-3,10 (м, 2Н), 2,26 (с, 6Н); МС (ИЭР+) m/z 480 (М+Н)+.

Пример 15: 6-хлор-N-{(3S)-4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-3-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил}-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 114)

Методики, описанные в примере 8С, с заменой 6-хлор-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-2-карбоновой кислоты на пример 8В, дали указанное в заголовке соединение. ¹Н ЯМР (500 МГц, метанол-*d*₄) δ ч/млн. 7,40-7,33 (м, 1Н), 6,92 (дд, *J*=10,9, 2,9 Гц, 1Н), 6,84-6,75 (м, 2Н), 6,61 (д, *J*=2,4 Гц, 1Н), 6,53 (дд, *J*=8,6, 2,5 Гц, 1Н), 4,45 (д, *J*=1,5 Гц, 2Н), 4,41 (дт, *J*=7,2, 3,0 Гц, 1Н), 4,31-4,19 (м, 1Н), 3,50 (дд, *J*=12,0, 2,8 Гц, 1Н), 3,26 (дд, *J*=12,0, 7,4 Гц, 1Н), 2,54-2,40 (м, 1Н), 2,20-1,80 (м, 9Н); МС (ИЭР+) *m/z* 538,3 (М+Н)⁺.

Пример 16: (2R)-6-хлор-N-{(3S)-4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида]-3-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил}-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-карбоксаид (соединение 115)

Методики, описанные в примере 6, с заменой (R)-6-хлор-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-2-карбоновой кислоты на (S)-6-фторхроман-2-карбоновую кислоту, дали указанное в заголовке соединение. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн. 7,52-7,45 (м, 2Н), 7,26 (с, 1Н), 7,05 (дд, *J*=11,4, 2,8 Гц, 1Н), 7,01-6,94 (м, 2Н), 6,90 (дд, *J*=8,7, 2,5 Гц, 1Н), 6,82 (ддд, *J*=9,0, 2,9, 1,2 Гц, 1Н), 5,08 (д, *J*=4,3 Гц, 1Н), 4,66 (дд, *J*=6,1, 2,7 Гц, 1Н), 4,46 (с, 2Н), 4,33 (дд, *J*=11,6, 2,7 Гц, 1Н), 4,15 (дд, *J*=11,6, 6,1 Гц, 1Н), 4,04 (дт, *J*=8,6, 3,6 Гц, 1Н), 2,25 (ддд, *J*=12,4, 9,4, 2,4 Гц, 1Н), 2,06 (ддд, *J*=12,2, 10,1, 5,1 Гц, 1Н), 1,97-1,66 (м, 8Н); МС (ИЭР+) *m/z* 539,2 (М+Н)⁺.

Пример 17: (2R)-6-хлор-N-{(3S)-4-[2-(3,4-дихлорфенокси)ацетида]-3-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил}-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-карбоксаид (соединение 116)

Пример 17А. N-[(2S)-4-амино-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил]-2-(3,4-дихлорфенокси)ацетамид

Синтезировали указанное в заголовке соединение с использованием методик, описанных в примерах 2А-*J*, заменяя 2-(3,4-дихлорфенокси)уксусную кислоту на 2-(4-хлор-3-фторфенокси)уксусную кислоту в примере 2G. МС (ИЭР+) *m/z* 359,0 (М+Н)⁺.

Пример 17В: (2R)-6-хлор-N-{(3S)-4-[2-(3,4-дихлорфенокси)ацетида]-3-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил}-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-карбоксаид Методики, описанные в примере 6, с заменой примера 17А и (R)-6-хлор-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-2-карбоновой кислоты на пример 2J и (S)-6-фторхроман-2-карбоновую кислоту, соответственно дали указанное в заголовке соединение. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн. 7,53 (д, *J*=8,9 Гц, 2Н), 7,28-7,20 (м, 2Н), 7,01-6,92 (м, 3Н), 6,90 (дд, *J*=8,6, 2,5 Гц, 1Н), 5,08 (д, *J*=4,4 Гц, 1Н), 4,66 (дд, *J*=6,1, 2,7 Гц, 1Н), 4,47 (с, 2Н), 4,33 (дд, *J*=11,6, 2,6 Гц, 1Н), 4,15 (дд, *J*=11,6, 6,1 Гц, 1Н), 4,03 (дт, *J*=8,7, 3,7 Гц, 1Н), 2,25 (ддд, *J*=12,5, 9,5, 2,3 Гц, 1Н), 2,06 (ддд, *J*=12,3, 10,2, 5,0 Гц, 1Н), 1,94-1,73 (м, 8Н); МС (ИЭР+) *m/z* 555,2 (М+Н)⁺.

Пример 18: 6,7-дихлор-N-{3-[2-(3,4-дифторфенокси)ацетида]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-карбоксаид (соединение 117)

*Пример 18А: этил 6,7-дихлор-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-2-карбоксилат*

Нагревали с обратным холодильником смесь 4,5-дихлорбензол-1,2-диола (0,806 г, 4,5 ммоль) с этил 2,3-дибромпропаноатом (1,170 г, 4,50 ммоль) в ацетоне (10 мл) с карбонатом калия (0,933 г, 6,75 ммоль) в течение 7 часов. Реакционную смесь концентрировали и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Промывали слой этилацетата водой (30 мл × 2), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (40 г), элюировали с помощью гептана и этилацетата (от 5 до 20%) с получением указанного в заголовке промежуточного продукта (0,93 г, выход 75%). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 7,30 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 5,28 (т, J=3 Гц, 1H), 4,51 (дд, J=12,3 Гц, 1H), 4,33 (дд, J=12,3 Гц, 1H), 4,17 (к, J=7 Гц, 2H), 1,18 (т, J=7 Гц, 3H); МС (ИЭР+) m/z 277 (M+H)+.

Пример 18B. 6,7-дихлор-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-карбоновая кислота

К примеру 18A (910 мг, 3,28 ммоль) в CH₃OH (20 мл) добавляли раствор 4 N гидроксида натрия (8210 мкл, 32,8 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем смесь концентрировали и подкисляли 1 N водным раствором HCl до pH~6. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали с получением указанного в заголовке промежуточного продукта в виде твердого вещества (755 мг, выход 91%). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 7,28 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 5,17 (т, J=3 Гц, 1H), 4,51 (дд, J=12,3 Гц, 1H), 4,33 (дд, J=12,3 Гц, 1H); МС (ИЭР-) m/z 247 (M-H)-.

Пример 18C: трет-бутил (3-(6,7-дихлор-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат

К смеси примера 18B (249 мг, 1), 1-[бис(диметиламино)метиле]н-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфата (НАТУ, 418 мг, 1,100 ммоль) и трет-бутил (3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамата (198 мг, 1,000 ммоль) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (258 мг, 2,000 ммоль) в N, N-диметилформамид (4 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут и затем добавляли воду (20 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органическую фазу промывали водой (30 мл) и соевым раствором (30 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке промежуточного продукта в виде твердого вещества (0,43 г, выход 100%), которое использовали без дополнительной очистки. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,80 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 4,80 (дд, J=6,3 Гц, 1H), 4,30 (м, 2H), 2,15 (с, 6H), 1,38 (с, 9H); МС (ИЭР+) m/z 429 (M+H)+.

Пример 18D. N-(3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6,7-дихлор-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-карбоксамид, трифторуксусная кислота

К трет-бутил (3-(6,7-дихлор-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамату (425 мг, 0,990 ммоль) в дихлорметане (12 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали и остаток непосредственно очищали препаративной ВЭЖХ [колонок Waters XBridge™ C18 5 мкм OBD, 50 × 100 мм, скорость потока 90 мл/минуту, градиент 5-100% ацетонитрила в буфере (0,1%

трифторуксусная кислота)] с получением указанного в заголовке промежуточного продукта (295 мг, выход 67%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,98 (с, 1H), 8,72 (с, 3H), 7,23 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 4,87 (дд, J=5,4 Гц, 1H), 4,32 (м, 2H), 2,24 (с, 6H); МС (ИЭР+) m/z 329 (M+H)+.

Пример 18E: 6,7-дихлор-N-{3-[2-(3,4-дифторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-карбоксамид

К смеси примера 18D (31,0 мг, 0,070 ммоль), 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфата (НАТУ, 26,6 мг, 0,070 ммоль) и 2-(3,4-дифторфенокси)уксусной кислоты (13,17 мг, 0,07 ммоль) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (45,2 мг, 0,350 ммоль) в N, N-диметилформамиде (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут, затем добавляли воду (0,02 мл), и смесь непосредственно очищали препаративной ВЭЖХ [колонка Waters XBridge™ C18 5 мкм OBD, 50 × 100 мм, скорость потока 90 мл/минуту, градиент 5-100% ацетонитрила в буфере (0,1% трифторуксусная кислота)] с получением указанного в заголовке промежуточного продукта (25 мг, выход 72%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,83 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 7,36 (к, J=8 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,08 (м, 1H), 6,80 (м, 1H), 4,82 (дд, J=5,3 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,29 (м, 2H), 2,25 (с, 6H); МС (ИЭР-) m/z 499 (M-H)-.

Пример 19: N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-6,7-дифтор-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-карбоксамид (соединение 118)

Пример 19А: этил 6,7-дифтор-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-карбоксилат

Условия реакции и очистки, описанные в примере 18А, с заменой 4,5-дифторбензол-1,2-диола на 4,5-дихлорбензол-1,2-диол, дали указанное в заголовке соединение (140 мг, выход 21%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 7,16 (дд, J=8, 11 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=8, 11 Гц, 1H), 5,22 (т, J=3 Гц, 1H), 4,47 (дд, J=12,3 Гц, 1H), 4,30 (дд, J=12,3 Гц, 1H), 4,17 (к, J=7 Гц, 2H), 1,19 (т, J=7 Гц, 3H); МС (ХИД+) m/z 262 (M+NH₄)⁺.

Пример 19В. 6,7-дифтор-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-карбоновая кислота

Условия реакции и очистки, описанные в примере 18В, с заменой примера 19А на пример 18А, дали указанное в заголовке соединение (125 мг, выход 100%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 6,95 (дд, J=8, 11 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=8, 11 Гц, 1H), 4,25 (м, 2H), 4,09 (дд, J=7, 11 Гц, 1H); МС (ИЭР-) m/z 215 (M-H)-.

Пример 19С. N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-6,7-дифтор-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-карбоксамид

Условия реакции и очистки, описанные в примере 23С, с заменой примера 19В на 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-карбоновую кислоту, дали указанное в заголовке соединение (120 мг, выход 59%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,79 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 7,47 (т, J=8, 1H), 7,04 (м, 3H), 6,82 (уш д, J=8 Гц, 1H), 4,72 (дд, J=6,3 Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,29 (дд, J=11,3 Гц, 1H), 4,17 (дд, J=11,6 Гц, 1H), 2,25 (с, 6H); МС (ИЭР+) m/z 483 (M+H)+.

Пример 20: (2R)-6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-карбоксамид (соединение 119)

Условия реакции и очистки, описанные в примере 23С, с заменой (R)-6-хлор-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-2-карбоновой кислоты на 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-2-карбоновую кислоту, дали указанное в заголовке соединение (43 мг, выход 81%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн. 8,82 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,49 (т, *J*=8, 1H), 7,07 (дд, *J*=9,3, 1H), 6,98 (м, 2H), 6,93 (дд, *J*=8,3 Гц, 1H), 6,85 (уш д, *J*=8 Гц, 1H), 4,74 (дд, *J*=6,3 Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,35 (дд, *J*=11,3 Гц, 1H), 4,20 (дд, *J*=11,6 Гц, 1H), 2,25 (с, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 481 (M+H)⁺.

Пример 21: (2R)-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-6-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-2-карбоксамид (соединение 120)

Условия реакции и очистки, описанные в примере 23С, с заменой (R)-6-фтор-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-2-карбоновой кислоты на 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-2-карбоновую кислоту, дали указанное в заголовке соединение (44 мг, выход 86%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн. 8,73 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,50 (т, *J*=8 Гц, 1H), 7,06 (дд, *J*=9,3 Гц, 1H), 6,85-6,95 (м, 4H), 4,48 (с, 2H), 4,43 (дд, *J*=9,3 Гц, 1H), 2,80 (м, 1H), 2,68 (м, 1H), 2,27 (с, 6H), 2,13 (м, 1H), 1,82 (м, 1H); МС (ИЭР+) *m/z* 463 (M+H)⁺.

Пример 22: (2S)-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-6-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-2-карбоксамид (соединение 121)

Условия реакции и очистки, описанные в примере 23С, с заменой (S)-6-фтор-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-2-карбоновой кислоты на 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-2-карбоновую кислоту, дали указанное в заголовке соединение (42 мг, выход 91%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн. 8,73 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,50 (т, *J*=8 Гц, 1H), 7,06 (дд, *J*=9,3 Гц, 1H), 6,85-6,95 (м, 4H), 4,48 (с, 2H), 4,43 (дд, *J*=9,3 Гц, 1H), 2,80 (м, 1H), 2,68 (м, 1H), 2,27 (с, 6H), 2,13 (м, 1H), 1,82 (м, 1H); МС (ИЭР+) *m/z* 463 (M+H)⁺.

Пример 23: N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-карбоксамид (соединение 122)

Пример 23А: 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 CH_2Cl_2 (3×5 мл) и объединенные органические фракции сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , 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 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺.

Пример 23В. *N*-(3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид

К раствору примера 23А (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 NaHCO_3 , а затем экстрагировали дихлорметаном (4×150 мл). Объединенный органический слой высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали под пониженным давлением с получением 6 г (90%) указанного в заголовке соединения. МС (ХИАД) m/z 285 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 23С. *N*-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-карбоксами́д

К раствору примера 23В (40 мг, 0,140 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (0,8 мл) добавляли 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-2-карбоновую кислоту (27,8 мг, 0,155 ммоль), 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат (HATU, 58,8 мг, 0,155 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (0,074 мл, 0,421 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Смесь очищали препаративной ВЭЖХ [коло́нка Waters XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/минуту, градиент 5-100% ацетонитрила в буфере (0,1% трифторуксусная кислота)] с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 0,101 ммоль, выход 71,7%). 1*H* ЯМР (501 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч/млн. 8,78 (с, 1*H*), 8,70 (с, 1*H*), 7,47 (т, $J=8,9$ Гц, 1*H*), 7,05 (дд, $J=11,3, 2,9$ Гц, 1*H*), 6,97-6,92 (м, 1*H*), 6,87-6,80 (м, 4*H*), 4,67 (дд, $J=6,5, 2,7$ Гц, 1*H*), 4,45 (с, 2*H*), 4,31 (дд, $J=11,6, 2,7$ Гц, 1*H*), 4,12 (дд, $J=11,6, 6,5$ Гц, 1*H*), 2,24 (с, 6*H*); МС (ИЭР⁺) m/z 464 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺.

Пример 24: *N*-{(2*R*)-4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил}-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-карбоксами́д (соединение 123)

Пример 24А. (*R*)-*N*-(4-амино-3-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид 2,2,2-трифторацетат

Указанное в заголовке соединение выделяли с помощью препаративной хиральной СФХ (сверхкритической флюидной хроматографии) примера 30Е в виде первого пика, элюированного из колонки, с последующей очисткой обращенно-фазной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде соли трифторуксусной кислоты. Препаративную СФХ (сверхкритическую флюидную хроматографию) проводили на системе препаративной СФХ (СФХ-5) Thar 200 с использованием колонки Chiralpak® IC,

300 × 5,0 мм внутр. диам., 10 мкм. Колонку нагревали до 38 °С, и регулятор противодавления настраивали на поддержание 100 бар. Мобильная фаза А представляет собой СО₂ и В представляет собой изопропанол (0,1% гидроксид аммония). Хроматографию проводили изократически при 45% подвижной фазы В со скоростью 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. 1Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ч./млн 7,36 (т, J=8,77 Гц, 1H), 6,89 (дд, J=10,74, 2,85 Гц, 1H), 6,79 (уш. д, J=9,21 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 3,94 (уш. д, J=8,33 Гц, 1H), 2,55 (уш. т, J=12,50 Гц, 1H), 2,35-1,84 (м, 8H), 1,83-1,58 (м, 2H); МС (ИЭР+) m/z 343,0 (M+H)+.

Пример 24В: N-{(2R)-4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил}-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-карбоксамид

К раствору примера 24А (64 мг, 0,140 ммоль) в N, N-диметилформамиде (0,8 мл) добавляли 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-карбоновую кислоту (27,8 мг, 0,154 ммоль), 1-[бис(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат (НАТУ, 58,6 мг, 0,154 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламин (0,073 мл, 0,420 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали 1 час при комнатной температуре. Смесь очищали препаративной ВЭЖХ [колонка Waters XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/минуту, градиент 5-100% ацетонитрила в буфере (0,1% трифторуксусная кислота)] с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 0,05 ммоль, выход 35,3%). 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн. 7,47 (с, 1H), 7,44 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,21 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=11,4, 2,9 Гц, 1H), 6,94-6,88 (м, 1H), 6,86-6,79 (м, 3H), 6,77 (ддд, J=9,0, 2,9, 1,2 Гц, 1H), 4,65 (дт, J=6,5, 3,1 Гц, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,29 (дт, J=11,5, 3,0 Гц, 1H), 4,09 (ддд, J=11,6, 6,6, 3,3 Гц, 1H), 3,92 (ддд, J=39,3, 9,5, 3,2 Гц, 1H), 2,24 (тдд, J=12,3, 9,5, 2,5 Гц, 1H), 2,13 (ддт, J=17,7, 7,6, 3,0 Гц, 1H), 1,95-1,64 (м, 8H); МС (ИЭР+) m/z 522 (M+H)+.

Пример 25: (2R)-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-иль}-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-карбоксамид (соединение 124)

Условия реакции и очистки, описанные в примере 23С, с заменой (R)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-карбоновой кислоты на 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-карбоновую кислоту, дали указанное в заголовке соединение (41 мг, выход 90%). 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн. 8,79 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,49 (т, J=8 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=9,3 Гц, 1H), 6,95 (м, 1H), 6,85 (м, 4H), 4,69 (дд, J=6,3 Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,32 (дд, J=11,3 Гц, 1H), 4,13 (дд, J=11,6 Гц, 1H), 2,25 (с, 6H); МС (ИЭР+) m/z 447 (M+H)+.

Пример 26: (2S)-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-карбоксаимид (соединение 125)}

Условия реакции и очистки, описанные в примере 23С, с заменой (S)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-2-карбоновой кислоты на 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-2-карбоновую кислоту, дали указанное в заголовке соединение (42 мг, выход 91%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн. 8,79 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,49 (т, J=8 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=9,3 Гц, 1H), 6,95 (м, 1H), 6,85 (м, 4H), 4,69 (дд, J=6,3 Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,32 (дд, J=11,3 Гц, 1H), 4,13 (дд, J=11,6 Гц, 1H), 2,25 (с, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 447 (M+H)⁺.

Пример 27: (2R)-N-{(2S)-4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил]-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-карбоксаимид (соединение 126)}

Пример 27А. N-[(3S)-4-амино-3-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил]-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид трифторацетат

Указанное в заголовке соединение выделяли с помощью препаративной хиральной СФХ примера 30Е в виде второго пика, элюированного из колонки, с последующей очисткой обращенно-фазной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде соли трифторуксусной кислоты. 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. Колонна находилась при 38°C и регулятор противодавления был настроен на поддержание 100 бар. Мобильная фаза А представляет собой CO₂ и В представляет собой изопропанол (0,1% гидроксид аммония). Хроматографию проводили изократически при 45% подвижной фазы В со скоростью 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 - УФ при длинах волн 220 нм и 254 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ ч./млн 7,36 (т, J=8,77 Гц, 1H), 6,89 (дд, J=10,74, 2,85 Гц, 1H), 6,79 (уш. д, J=9,21 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 3,94 (уш. д, J=8,33 Гц, 1H), 2,55 (уш. т, J=12,50 Гц, 1H), 2,35-1,84 (м, 8H), 1,83-1,58 (м, 2H); МС (ИЭР+) *m/z* 343,0 (M+H)⁺.

Пример 27В. (2R)-N-{(2S)-4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил]-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-карбоксаимид

К смеси примера 27А (45,7 мг, 0,1 ммоль), 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния 3-оксид гексафторфосфата (НАТУ, 41,8 мг, 0,110 ммоль) и (R)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-2-карбоновой кислоты (18,02 мг, 0,100 ммоль) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (78 мг, 0,600 ммоль) в N, N-диметилформамиде (0,9 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь очищали

препаративной ВЭЖХ [колонок Waters XBridge™ C18 5 мкм OBD™, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/минуту, градиент 5-100% ацетонитрила в буфере (0,1% трифторуксусная кислота)] с получением указанного в заголовке соединения (34 мг, 0,067 ммоль, выход 67%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 7,51 (с, 1H), 7,48 (т, J=8, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,04 (дд, J=9,3 Гц, 1H), 6,95 (м, 1H), 6,80-6,90 (м, 4H), 4,69 (дд, J=6,3 Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,34 (дд, J=11,3 Гц, 1H), 4,13 (дд, J=11,6 Гц, 1H), 4,01 (м, 1H), 2,28 (м, 1H), 2,15 (м, 1H), 1,72-1,95 (м, 8H); МС (ИЭР+) m/z 505 (M+H)+.

Пример 28: (2S)-N-{(2S)-4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетидами]-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил}-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-карбоксамид (соединение 127)

Условия реакции и очистки, описанные в примере 27, с заменой (S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-карбоновой кислоты на (R)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-карбоновую кислоту, дали указанное в заголовке соединение (32 мг, выход 60%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 7,51 (с, 1H), 7,48 (т, J=8 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,04 (дд, J=9,3 Гц, 1H), 6,95 (м, 1H), 6,80-6,90 (м, 4H), 4,69 (дд, J=6,3 Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,34 (дд, J=11,3 Гц, 1H), 4,13 (дд, J=11,6 Гц, 1H), 3,91 (м, 1H), 2,30-2,15 (м, 2H), 1,70-1,95 (м, 8H); МС (ИЭР+) m/z 505 (M+H)+.

Пример 29: (2R)-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетидами]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-2,3-дигидро-1H-индол-2-карбоксамид (соединение 128)

Продукт примера 23В был обработан как в примере 23С, с заменой (2R)-2,3-дигидро-1H-индол-2-карбоновой кислоты на 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-карбоновую кислоту, для получения указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (501 МГц, ДМСО-d₆-D₂O) δ ч/млн. 7,49 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,14-7,00 (м, 2H), 6,97 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,90-6,83 (м, 1H), 6,68-6,57 (м, 2H), 4,47 (с, 2H), 4,16 (дд, J=10,5, 7,8 Гц, 1H), 3,29 (дд, J=16,3, 10,5 Гц, 1H), 2,98-2,85 (м, 1H), 2,26 (с, 6H); МС (ИЭР+) m/z 430 (M+H)+.

Пример 30: N-{4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетидами]-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил}-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-карбоксамид (соединение 129)

Пример 30А: этил 4-амино-2-оксобицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат, хлористоводородная кислота

К смеси примера 2D (11,2 г, 33,2 ммоль) в тетрагидрофуране (110 мл) в сосуде на 250 мл для реакций под давлением добавляли 20% Pd(OH)₂/C, мокрая (2,2 г, 1,598 ммоль), и реакционную смесь встряхивали при 50°C под давлением 50 фунт./кв.дюйм водорода в течение 22 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, твердые вещества удаляли фильтрованием и промывали метанолом (1 л). Фильтрат и промывную жидкость концентрировали с получением 7,9 г указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 8,46 (с, 3H), 4,07 (к, J=7,1 Гц, 2H), 2,62 (с, 2H), 2,17-2,05 (м, 2H), 2,04-1,78 (м, 6H), 1,14 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 30B: этил 4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-оксобицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат

К суспензии примера 30А (7,8 г, 31,5 ммоль) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (22,00 мл, 126 ммоль) и 2-(4-хлор-3-фторфенокси)уксусную кислоту (7,41 г, 36,2 ммоль) в N, N-диметилформамиде (200 мл), 2-(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфата (V) (14,97 г, 39,4 ммоль), и полученный коричневый раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Добавляли воду и смесь перемешивали в течение 15 минут. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой и высушивали на воздухе с получением 12,1 г указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч./млн 7,87 (с, 1Н), 7,45 (т, J=8,9 Гц, 1Н), 7,00 (дд, J=11,4, 2,9 Гц, 1Н), 6,79 (ддд, J=8,9, 2,9, 1,2 Гц, 1Н), 4,45 (с, 2Н), 4,06 (к, J=7,1 Гц, 2Н), 2,73 (с, 2Н), 2,07 (м, 1Н), 2,01-1,84 (м, 6Н), 1,14 (т, J=7,1 Гц, 3Н); МС (ИЭР+) *m/z* 398,0 (M+H)⁺.

Пример 30C. 4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-оксобицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота

Суспензию примера 30В (11,37 г, 28,6 ммоль) и гидроксида натрия (7,15 мл, 57,2 ммоль, 8 М раствор) в метаноле (100 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Летучие вещества удаляли и остаток подкисляли 1 N HCl. Осадок собирали фильтрацией и высушивали в вакуумном сушильном шкафу с получением 9,9 г указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч./млн 12,49 (с, 1Н), 7,86 (с, 1Н), 7,45 (т, J=8,9 Гц, 1Н), 7,00 (дд, J=11,4, 2,9 Гц, 1Н), 6,83-6,74 (м, 1Н), 4,45 (с, 2Н), 2,71 (с, 2Н), 2,01-1,81 (м, 7Н); МС (ИЭР-) *m/z* 368,1 (M-H)⁻.

Пример 30D. N-(4-амино-3-оксобицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид

Смесь примера 30С (3,24 мл, 8,76 ммоль), дифенилфосфорил азид (2,84 мл, 13,14 ммоль) и триэтиламина (3,66 г, 26,3 ммоль) в толуоле (100 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Раствор охлаждали до комнатной температуры и выливали в 150 мл 3 N раствора HCl. Смесь перемешивали в течение 16 часов, получая суспензию. Осадок фильтровали, промывали этилацетатом и высушивали на воздухе с получением указанного в заголовке соединения (1,63 г) в виде соли HCl. Затем фильтрат подщелачивали твердым бикарбонатом натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали на силикагеле (0-10% метанол/дихлорметан) с получением указанного в заголовке соединения (0,6 г) в виде свободного основания. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч./млн 8,49 (с, 3Н), 8,08 (с, 1Н), 7,45 (т, J=8,9 Гц, 1Н), 7,01 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1Н), 6,79 (ддд, J=9,0, 2,9, 1,2 Гц, 1Н), 4,48 (с, 2Н), 2,90 (с, 2Н), 2,12-1,79 (м, 8Н).

Пример 30E. N-(4-амино-3-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид гидрохлорид

Смесь Примера 30D (2,5 г, 6,63 ммоль) и боргидрида натрия (1,254 г, 33,1 ммоль) в смеси метанол/дихлорметан (50 мл) в соотношении 1:1 перемешивали в течение 24 часов. Летучие вещества удаляли и остаток распределяли между водой и дихлорметаном. Органическую фракцию отделяли, сушили (MgSO_4) и концентрировали. Затем остаток обрабатывали 4 N HCl в диоксане. Суспензию обрабатывали ультразвуком и концентрировали. Остаток высушивали под вакуумом с получением 2,82 г указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 7,97 (с, 3H), 7,72 (с, 1H), 7,40 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,95 (дд, $J=11,4, 2,8$ Гц, 1H), 6,74 (ддд, $J=9,0, 2,9, 1,1$ Гц, 1H), 5,64 (с, 1H), 4,41 (с, 2H), 3,83 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 2,24 (тд, $J=10,8, 9,9, 5,3$ Гц, 1H), 1,96-1,51 (м, 9H); МС (ИЭР+) m/z 343,0 ($M+H$) $^+$.

Пример **30F.** **(2R)-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-2,3-дигидро-1H-индол-2-карбоксамид**

Во флакон объемом 4 мл помещали стержневую мешалку, 500 мкл раствора примера 30E (47,74 мг, 0,13 ммоль) в N, N-диметилацетамиде, 2,3-дигидробензофуран-2-карбоновую кислоту (23,11 мг, 0,14 ммоль, 1,1 эквивалента), 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат (НАТУ, 57,4 мг, 0,15 ммоль, 1,2 эквивалента) и триэтиламин (53,01 мкл, 0,38 ммоль, 3 эквивалента). Флакон закрывали крышкой, и перемешивали содержимое при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем смесь концентрировали досуха и растворяли в 1,4 мл диметилсульфоксида/метанола (1:1). Неочищенное вещество передавали для очистки обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка Phenomenex® Luna® C8(2) 5 мкм 100Å AXIA™ (30 мм × 75 мм). Использовали градиент ацетонитрила (А) и 0,1% трифторуксусной кислоты в воде (В) при скорости потока 50 мл/мин (0-0,5 мин 10% А, 0,5-6,0 мин линейный градиент 10-100% А, 6,0-7,0 минут 100% А, 7,0-8,0 минут линейный градиент 100-10% А) с образованием указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн. 7,47 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,30-7,19 (м, 1H), 7,13 (тд, $J=7,7, 1,4$ Гц, 1H), 7,00 (дд, $J=11,4, 2,9$ Гц, 1H), 6,94-6,84 (м, 1H), 6,88-6,77 (м, 2H), 5,11-5,01 (м, 1H), 4,42 (с, 2H), 4,07-3,98 (м, 1H), 3,45 (дт, $J=16,2, 10,3$ Гц, 1H), 3,17 (дт, $J=16,2, 8,1$ Гц, 1H), 2,35-2,17 (м, 1H), 2,06 (с, 1H), 1,92 (с, 1H), 1,91-1,66 (м, 7H); МС (+ИЭР) m/z 489,1 ($M+H$) $^+$.

Пример **31:** **(7S)-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-2,2-дифтор-7-метил-6,7-дигидро-2H-фуоро[2,3-f][1,3]бензодиоксол-7-карбоксамид (соединение 130)**

Условия реакции и очистки, описанные в примере 23, с заменой (S)-2,2-дифтор-7-метил-6,7-дигидро-[1,3]диоксола[4,5-f]бензофуран-7-карбоновой кислоты на 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-карбоновую кислоту, давали указанное в заголовке соединение. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн. 8,66 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,45 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,03 (дд, $J=11,4, 2,9$ Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,81 (ддд, $J=9,0, 2,9, 1,2$ Гц, 1H), 4,90 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,22 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 2,19 (с, 6H), 1,46 (с, 3H); МС (ИЭР+) m/z 542 ($M+NH_4$) $^+$.

Пример 32: (7R)-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-2,2-дифтор-7-метил-6,7-дигидро-2H-фуоро[2,3-f][1,3]бензодиоксол-7-карбоксамид (соединение 131)

Условия реакции и очистки, описанные в примере 23, с заменой (R)-2,2-дифтор-7-метил-6,7-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-f]бензофуран-7-карбоновой кислоты на 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-карбоновую кислоту, давали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d₆) δ ч/млн. 8,66 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,45 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,03 (дд, J=11,4, 2,9 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,81 (ддд, J=9,0, 2,9, 1,2 Гц, 1H), 4,90 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,22 (д, J=9,0 Гц, 1H), 2,19 (с, 6H), 1,46 (с, 3H); МС (ИЭР+) m/z 542 (M+NH₄)⁺.

Пример 33: N-{3-[(6,7-дихлор-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-карбонил)амино]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-5-(трифторметокси)пиридин-2-карбоксамид (соединение 132)

Условия реакции и очистки, описанные в примере 1D, с заменой продукта примера 18D на продукт примера 1C и 5-(трифторметокси)пиридин-2-карбоновой кислоты (энамин) на 1,3-бензодиоксол-2-карбоновую кислоту, давали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 9,35 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,71-8,68 (м, 1H), 8,16-8,10 (м, 1H), 8,10-8,05 (м, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 4,83 (дд, J=5,2, 2,9 Гц, 1H), 4,38-4,26 (м, 2H), 2,34 (с, 6H); МС (ИЭР+) m/z 518 (M+H)⁺.

Пример 34: N-{3-[(6,7-дихлор-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-карбонил)амино]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-5-(диформетил)пиразин-2-карбоксамид (соединение 133)

Условия реакции и очистки, описанные в примере 18E, с заменой 5-(диформетил)пиразин-2-карбоновой кислоты на 2-(3,4-дифторфенокси)уксусную кислоту, давали указанное в заголовке соединение (23 мг, выход 66%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 9,61 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,20 (т, J=56 Гц, 1H), 4,84 (дд, J=5,3 Гц, 1H), 4,32 (м, 2H), 2,35 (с, 6H); МС (ИЭР-) m/z 483 (M-H)⁻.

Пример 35: (2R)-6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-4-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 134)

Очищали пример 13D препаративной хиральной СФХ (сверхкритической флюидной хроматографией) с использованием колонки (S, S) Whelk-O®1 (20×250 мм, 5 микрон), элююруя с помощью 44% СН₃ОН в СО₂ при 33 °С со скоростью потока СО₂ 40 мл/минут, скоростью потока СН₃ОН 32 мл/минут, давлением на входе 192 бар и давлением на выходе 100 бар с получением указанного в заголовке соединения (второй элюированный энантиомер, 0,0074 г, 0,015 ммоль, выход 39%). Абсолютная стереохимическая структура указанного в заголовке соединения присвоена произвольно. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,71 (с, 1H), 8,67 (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, 2,9, 1,2 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,62 (дд, J=8,5, 2,4

Гц, 1H), 4,61 (дд, J=7,3, 3,0 Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 3,40-3,37 (м, 1H), 3,18 (дд, J=12,0, 7,4 Гц, 1H), 2,83 (с, 3H), 2,26 (с, 6H); МС (ИЭР+) m/z 494 (M+H)+.

Пример 36. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-(2-гидроксиэтил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 135)

К раствору продукта примера 14 (0,030 г, 0,062 ммоль) в N, N-диметилформамиде (0,36 мл) добавляли K₂CO₃ (0,017 г, 0,13 ммоль) и 2-бромэтанол (0,005 мл, 0,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение ночи. Затем добавляли дополнительный K₂CO₃ (0,051 г, 0,39 ммоль) и 2-бромэтанол (0,015 мл, 0,21 ммоль), и реакцию продолжали перемешивать на 70 °С в течение 5 суток до охлаждения до температуры окружающей среды. Затем смесь разбавляли N, N-диметилформамидом/водой (1,5 мл, 3:1) и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка Waters XBridge™ C18 5 мкм OBD, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/минуту, градиент 5-100% ацетонитрила в буфере (0,025 М водный бикарбонат аммония, скорректированный до pH 10 гидроксидом аммония)] с образованием указанного в заголовке соединения (0,008 г, 0,015 ммоль, выход 24%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,70 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,49 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,90-6,82 (м, 1H), 6,82-6,71 (м, 2H), 6,54 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 4,69 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,45 (дд, J=7,9, 2,9 Гц, 2H), 3,61-3,47 (м, 4H), 2,26 (с, 6H); МС (ИЭР+) m/z 524 (M+H)+.

Пример 37. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-(гидроксиацетил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 136)

К раствору продукта примера 59 (0,027 г, 0,050 ммоль) в CH₂Cl₂ (0,5 мл) добавляли трибромид бора (0,1 мл, 0,1 ммоль, 1 М в CH₂Cl₂) в ледяной ванне. Реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды в бане в течение 40 минут, распределяли между водой (1 мл) и CH₂Cl₂ (3 мл), и разделяли слои. Водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (2 × 10 мл), и объединенные органические слои высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток разбавляли N, N-диметилформамидом/водой (1,2 мл, 3:1) и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка Waters XBridge™ C18 5 мкм OBD, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/минуту, градиент 5-100% ацетонитрила в буфере (0,025 М водный бикарбонат аммония, скорректированный до pH 10 гидроксидом аммония)] с образованием указанного в заголовке соединения (0,014 г, 0,026 ммоль, выход 52%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,83 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,49 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,20-6,99 (м, 3H), 6,85 (дд, J=9,0, 2,9, 1,2 Гц, 1H), 5,10 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,83 (т, J=4,4 Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,37-4,21 (м, 2H), 3,96-3,78 (м, 2H), 2,23 (с, 6H); МС (ИЭР+) m/z 538 (M+H)+.

Пример 38. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-(1,2-диметил-1H-имидазол-5-сульфонил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 137)

К раствору примера 14 (0,030 г, 0,062 ммоль) в дихлорметане (0,21 мл) добавляли пиридин (10 мкл, 0,13 ммоль) и 1,2-диметил-1Н-имидазол-5-сульфонилхлорид (0,018 г, 0,094 ммоль). Эту смесь оставляли перемешиваться при температуре 50°C в течение ночи, и затем концентрировали. Остаток разбавляли N, N-диметилформамидом (1 мл) и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Waters XBridge™ C18 5 мкм OBD, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/минуту, градиент 5-100% ацетонитрила в 0,1% трифторуксусной кислоте/воде), что давало указанное в заголовке соединение (0,036 г, 0,057 ммоль, выход 91%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,84 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,51-7,41 (м, 2H), 7,20 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,09-6,99 (м, 2H), 6,82 (ддд, J=8,9, 3,0, 1,2 Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,21-4,10 (м, 2H), 3,58 (с, 1H), 3,44 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,23 (с, 6H); МС (ИЭР+) m/z 638 (M+H)+.

Пример 39. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-[(1R,2S)-2-фторциклопропан-1-карбонил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 138)

К раствору (1R,2S)-2-фторциклопропанкарбоновой кислоты (5,20 мг, 0,050 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли 1-хлор-N, N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (0,01 мл, 0,1 ммоль). Через 10 минут добавляли раствор примера 14 (0,02 г, 0,042 ммоль) в тетрагидрофуране (0,52 мл) и пиридине (0,52 мл). Эту реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 2 часов и концентрировали. Остаток разбавляли N, N-диметилформамидом/водой (1,2 мл, 3:1) и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Waters XBridge™ C18 5 мкм OBD, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/минуту, градиент 5-100% ацетонитрила в 0,1% трифторуксусной кислоте/воде) с образованием указанного в заголовке соединения (0,024 г, 0,042 ммоль, количественный выход). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,81 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,71 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,49 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,11-7,01 (м, 2H), 6,85 (дд, J=9,0, 2,9 Гц, 1H), 5,00-4,86 (м, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,47 (д, J=1,3 Гц, 2H), 4,35 (дд, J=13,8, 4,5 Гц, 1H), 3,99 (с, 1H), 2,23 (д, J=6,8 Гц, 6H), 2,07 (с, 1H), 1,63-1,45 (м, 1H), 1,36-1,21 (м, 1H), 9 Гц, 1H), 8,71 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,49 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,11-7,01 (м, 2H), 6,85 (дд, J=9,0, 2,9 Гц, 1H), 5,00-4,86 (м, 2H), 4,81 (с, 1H), 4,47 (д, J=1,3 Гц, 2H), 4,35 (дд, J=13,8, 4,5 Гц, 1H), 3,99 (с, 1H), 2,23 (д, J=6,8 Гц, 6H), 1,63-1,45 (м, 1H), 1,36-1,21 (м, 1H); МС (ИЭР+) m/z 566 (M+H)+.

Пример 40. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-(2-этоксизтансульфонил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 139)

Пример 40А: этил 6-хлор-4-((2-этоксизтил)сульфонил)-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-2-карбоксилат

К смеси примера 13А (0,080 г, 0,33 ммоль) в дихлорметане (1,3 мл) добавляли триэтиламин (0,06 мл, 0,4 ммоль) и 2-этоксизтансульфонилхлорид (0,063 г, 0,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа и затем концентрировали. Остаток разбавляли N, N-диметилформамидом (1 мл) и очищали

препаративной ВЭЖХ [колонка Waters XBridge™ C18 5 мкм OBD, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/минуту, градиент 5-100% ацетонитрила в буфере (0,025 М водный бикарбонат аммония, скорректированный до pH 10 гидроксидом аммония)] с получением указанного в заголовке соединения (0,019 г, 0,055 ммоль, выход 17%). МС (ИЭР+) m/z 378 (M+H)+.

Пример 40В. 6-хлор-4-((2-этоксиэтил)сульфонил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-2-карбоновая кислота

Методики, описанные в примере 81В, с заменой примера 40А на 81А, давали указанное в заголовке соединение. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн. 7,51 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=2,4$ Гц, 0,5H), 7,06 (т, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,04 (т, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,01-6,98 (м, 1H), 6,97 (с, 0,5H), 5,13 (дд, $J=5,0$, 3,2 Гц, 0,5H), 5,00 (дд, $J=5,0$, 3,6 Гц, 1H), 4,12 (к, $J=7,1$ Гц, 1H), 4,02-3,93 (м, 2H), 3,90 (т, $J=4,7$ Гц, 3H), 3,88-3,79 (м, 4H), 3,39-3,24 (м, 7H), 1,17 (т, $J=7,1$ Гц, 1H), 0,96 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

Пример 40С. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-(2-этоксиэтансульфонил)-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид

Методики, описанные в примере 14, с заменой примера 40В на 6-хлор-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-2-карбоновую кислоту, давали указанное в заголовке соединение. ^1H ЯМР (501 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн. 8,91 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 7,59 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,49 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,14 (дд, $J=8,8$, 2,5 Гц, 1H), 7,11-7,02 (м, 2H), 6,90-6,80 (м, 1H), 4,69 (дд, $J=8,1$, 3,0 Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 4,10 (дд, $J=14,0$, 2,9 Гц, 1H), 3,69 (тд, $J=7,5$, 5,5 Гц, 3H), 3,67-3,61 (м, 1H), 3,58 (дт, $J=14,0$, 6,8 Гц, 1H), 3,31-3,27 (м, 2H), 2,27 (с, 6H), 0,98 (т, $J=7,0$ Гц, 3H); МС (ИЭР+) m/z 616 (M+H)+.

Пример 41. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-(1-фторциклопропан-1-карбонил)-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 140)

Методики, описанные в примере 39, с заменой 1-фторциклопропанкарбоновой кислоты на (1R,2S)-2-фторциклопропанкарбоновую кислоту, давали указанное в заголовке соединение. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн. 8,84 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 7,64 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,49 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,16 (дд, $J=8,8$, 2,5 Гц, 1H), 7,10-7,02 (м, 2H), 6,88-6,81 (м, 1H), 4,92 (дд, $J=5,1$, 3,3 Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,23 (дд, $J=13,5$, 5,1 Гц, 1H), 4,03 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 2,33-2,28 (м, 1H), 2,22 (с, 6H), 2,07 (с, 1H), 1,51-1,31 (м, 1H), 1,30-1,13 (м, 1H); МС (ИЭР+) m/z 566 (M+H)+.

Пример 42. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида]бицикло[1,1,1]пентан-1-ил}-4-(3,3,4,4,4-пентафторбутаноил)-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 141)

Методики, описанные в примере 39, с заменой 3,3,4,4,4-пентафторбутановой кислоты на (1R,2S)-2-фторциклопропанкарбоновую кислоту, давали указанное в заголовке соединение. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн. 8,95 (с, 1H), 8,77 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,56 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,23 (т, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,17-7,09 (м, 2H), 6,91 (ддд, $J=8,9$, 2,8, 1,2 Гц, 1H),

6,59 (с, 1H), 4,99 (с, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,22 (д, J=13,3 Гц, 1H), 4,01 (м, 1H), 3,86 (д, J=14,4 Гц, 2H), 2,28 (д, J=3,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+) m/z 640 (M+H)+.

Пример 43: рац-(2R)-6-хлор-N{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-[(1R,2R)-2-фторциклопропан-1-карбонил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 142)

Методики, описанные в примере 39, с заменой рац-(1R,2R)-2-фторциклопропанкарбоновой кислоты на (1R,2S)-2-фторциклопропанкарбоновую кислоту, давали указанное в заголовке соединение (стереохимическое название присвоено произвольно). Диастереомер примера 45.). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,77 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 7,49 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,17 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,10-7,00 (м, 2H), 6,84 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,51 (с, 1H), 5,07 (с, 1H), 4,89 (д, J=3,8 Гц, 2H), 4,46 (с, 2H), 3,79-3,66 (м, 2H), 2,20 (с, 6H), 1,67 (д, J=22,3 Гц, 1H), 1,15 (т, J=11,1 Гц, 1H); МС (ИЭР+) m/z 566 (M+H)+.

Пример 44. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-[4-(трифторметокси)бензоил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 143)

Методики, описанные в примере 39, с заменой 4-(трифторметокси)бензойной кислоты на (1R,2S)-2-фторциклопропанкарбоновую кислоту, давали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 7,65-7,57 (м, 2H), 7,49-7,35 (м, 3H), 7,11-7,01 (м, 3H), 6,97 (дд, J=11,3, 2,8 Гц, 1H), 6,83 (ддд, J=9,0, 2,9, 1,3 Гц, 1H), 4,89 (дд, J=4,3, 3,4 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,26 (дд, J=13,6, 4,3 Гц, 1H), 3,73 (дд, J=13,6, 3,4 Гц, 1H), 2,22 (с, 6H); МС (ИЭР+) m/z 668 (M+H)+.

Пример 45: рац-(2R)-6-хлор-N{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-[(1S,2S)-2-фторциклопропан-1-карбонил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 144)

Методики, описанные в примере 43, обеспечили получение диастереомера примера 43 в виде указанного в заголовке соединения (стереохимическое название присвоено произвольно). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,89 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,49 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,23-7,10 (м, 1H), 7,12-7,00 (м, 2H), 6,85 (ддд, J=9,0, 2,9, 1,2 Гц, 1H), 5,16 (тд, J=6,0, 3,2 Гц, 1H), 4,99 (тд, J=6,1, 3,3 Гц, 1H), 4,72 (дд, J=7,4, 3,2 Гц, 1H), 4,54-4,26 (м, 2H), 2,32 (д, J=13,1 Гц, 2H), 2,26 (с, 6H), 1,68 (д, J=23,0 Гц, 1H), 1,19 (ддт, J=15,4, 12,7, 5,8 Гц, 1H); МС (ИЭР+) m/z 566 (M+H)+.

Пример 46. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-(5-метилфуран-2-карбонил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 145)

Методики, описанные в примере 39, с заменой 5-метилфуран-2-карбоновой кислоты на (1R,2S)-2-фторциклопропанкарбоновую кислоту, давали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,39 (д, J=21,0 Гц, 1H), 7,42 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,31 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,13-7,02 (м, 2H), 7,02-6,92 (м, 2H), 6,83 (ддд, J=9,0, 2,9, 1,3 Гц, 1H), 6,28 (дт, J=3,4, 0,9 Гц, 1H), 4,81 (дд, J=5,2, 3,3 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,29 (дд, J=13,7, 5,2

Гц, 1H), 4,00 (дд, J=13,6, 3,3 Гц, 1H), 2,34-2,30 (м, 3H), 2,20 (с, 6H); МС (ИЭР+) m/z 588 (M+H)+.

Пример 47. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-(3-метоксибензоил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксаимид (соединение 146)

Методики, описанные в примере 39, с заменой 3-метоксибензойной кислоты на (1R,2S)-2-фторциклопропанкарбоновую кислоту, давали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 7,46-7,32 (м, 2H), 7,14-7,08 (м, 1H), 7,11-7,04 (м, 1H), 7,08-6,99 (м, 4H), 6,98 (дд, J=11,3, 2,9 Гц, 1H), 6,83 (ддд, J=8,9, 2,8, 1,2 Гц, 1H), 4,86 (дд, J=4,5, 3,3 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,25 (дд, J=13,6, 4,5 Гц, 1H), 3,79-3,69 (м, 4H), 2,23 (с, 6H); МС (ИЭР+) m/z 614 (M+H)+.

Пример 48. 4-[6-хлор-2-({3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}карбамоил)-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-карбонил]бензол-1-сульфонилфторид (соединение 147)

Методики, описанные в примере 39, с заменой 4-(фторсульфонил)бензойной кислоты на (1R,2S)-2-фторциклопропанкарбоновую кислоту, давали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,22-8,14 (м, 2H), 7,90-7,82 (м, 2H), 7,42 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,12 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,06 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=11,3, 2,9 Гц, 1H), 6,83 (ддд, J=8,9, 2,8, 1,2 Гц, 1H), 4,91 (т, J=3,8 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,23 (дд, J=13,7, 4,2 Гц, 1H), 3,73 (дд, J=13,7, 3,3 Гц, 1H), 2,23 (с, 6H); МС (ИЭР+) m/z 666 (M+H)+.

Пример 49. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-(4,4,4-трифторбутаноил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксаимид (соединение 148)

К раствору примера 14 (0,030 г, 0,062 ммоль) в дихлорметане (0,36 мл) добавляли триэтиламин (0,02 мл, 0,13 ммоль) и 4,4,4-трифторбутаноил хлорид (10,53 мг, 0,066 ммоль). Эту реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 1,5 часа и концентрировали. Остаток разбавляли N, N-диметилформамидом/водой (1,2 мл, 3:1) и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка Waters XBridge™ C18 5 мкм OBD, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/минуту, градиент 5-100% ацетонитрила в буфере (0,025 М водный бикарбонат аммония, скорректированный до pH 10 гидроксидом аммония)] с получением указанного в заголовке соединения (0,015 г, 0,025 ммоль, выход 39%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,92 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 7,56 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,23 (т, J=8,7 Гц, 1H), 7,18-7,07 (м, 2H), 6,92 (ддд, J=9,0, 2,9, 1,2 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,94 (с, 1H), 4,54 (с, 2H), 4,21 (дд, J=13,9, 4,8 Гц, 1H), 3,88 (дд, J=13,9, 3,3 Гц, 1H), 2,94 (с, 2H), 2,63 (м, 2H), 2,29 (с, 6H); МС (ИЭР+) m/z 604 (M+H)+.

Пример 50. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-(циклопропанкарбонил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксаимид (соединение 149)

Методики, описанные в примере 39, с заменой циклопропанкарбоновой кислоты на (1R,2S)-2-фторциклопропанкарбоновую кислоту, давали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,41 (д, J=23,7 Гц, 1H), 7,65 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,42 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,03 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,99 (дд, J=11,3, 2,8 Гц, 1H), 6,84 (ддд, J=9,0, 2,9, 1,3 Гц, 1H), 4,78 (дд, J=5,3, 3,4 Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,20 (дд, J=13,7, 5,3 Гц, 1H), 3,96 (дд, J=13,7, 3,5 Гц, 1H), 2,26 (с, 6H), 2,08-1,97 (м, 1H), 0,99-0,82 (м, 4H); МС (ИЭР+) m/z 548 (M+H)+.

Пример 51. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-(4-метоксибензоил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 150)

Методики, описанные в примере 39, с заменой 4-метоксибензойной кислоты на (1R,2S)-2-фторциклопропанкарбоновую кислоту, давали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 7,46 (с, 1H), 7,47-7,37 (м, 2H), 7,07-6,93 (м, 6H), 6,83 (ддд, J=8,9, 2,8, 1,2 Гц, 1H), 4,85 (дд, J=4,5, 3,3 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,25 (дд, J=13,6, 4,6 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,74 (дд, J=13,6, 3,3 Гц, 1H), 2,22 (с, 6H); МС (ИЭР+) m/z 614 (M+H)+.

Пример 52. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-(оксан-4-карбонил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 151)

Методики, описанные в примере 39, с заменой тетрагидро--2H-пиран-4-карбоновой кислоты на (1R,2S)-2-фторциклопропанкарбоновую кислоту, давали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,43 (д, J=38,9 Гц, 1H), 7,69 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,42 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,03 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=11,3, 2,8 Гц, 1H), 6,84 (ддд, J=8,9, 2,9, 1,3 Гц, 1H), 4,81 (дд, J=4,8, 3,5 Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,20 (дд, J=13,9, 4,8 Гц, 1H), 3,94-3,77 (м, 3H), 3,39 (тд, J=11,4, 2,9 Гц, 2H), 3,10 (дк, J=10,3, 5,4, 4,8 Гц, 1H), 2,25 (с, 6H), 1,79-1,60 (м, 4H); МС (ИЭР+) m/z 592 (M+H)+.

Пример 53. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-(оксолан-3-карбонил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 152)

Методики, описанные в примере 49, с заменой тетрагидрофуран-3-карбонилхлорида на 4,4,4-трифторбутаноилхлорид, давали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (501 МГц, ДМСО-d₆, диагностические пики) δ ч/млн. 8,82 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 7,49 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,07 (дд, J=11,3, 2,8 Гц, 1H), 7,02 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,85 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,87 (с, 1H), 4,46 (с, 2H), 3,88 (т, J=8,2 Гц, 1H), 3,77 (дд, J=15,1, 7,6 Гц, 3H), 3,58 (с, 2H), 2,22 (с, 6H), 2,06 (д, J=8,8 Гц, 2H); МС (ИЭР+) m/z 578 (M+H)+.

Пример 54. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-(5-метил-1,2-оксазол-4-карбонил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 153)

Методики, описанные в примере 39, с заменой 5-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты на (1R,2S)-2-фторциклопропанкарбоновую кислоту, давали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,33 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,42 (т, J=8,8 Гц,

1H), 7,30 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,97 (дд, J=11,2, 2,8 Гц, 1H), 6,83 (ддд, J=8,9, 2,8, 1,2 Гц, 1H), 4,89 (дд, J=4,2, 3,4 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,29 (дд, J=13,5, 4,2 Гц, 1H), 3,75 (дд, J=13,6, 3,4 Гц, 1H), 2,48 (д, J=0,7 Гц, 3H), 2,20 (с, 6H); МС (ИЭР+) m/z 589 (M+H)+.

Пример **55.** **6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-(1,2-оксазол-5-карбонил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксаимид (соединение 154)**

Методики, описанные в примере 39, с заменой изоксазол-5-карбоновой кислоты на (1R,2S)-2-фторциклопропанкарбоновую кислоту, давали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,66 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,42 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=11,3, 2,9 Гц, 1H), 6,90 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,83 (ддд, J=9,0, 2,9, 1,3 Гц, 1H), 4,91 (дд, J=4,6, 3,3 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,31 (дд, J=13,7, 4,7 Гц, 1H), 3,91 (дд, J=13,7, 3,4 Гц, 1H), 2,21 (с, 6H); МС (ИЭР+) m/z 575 (M+H)+.

Пример 56. [2-({3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}карбамоил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]уксусная кислота

К раствору примера 23В (0,040 г, 0,14 ммоль), 2-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)уксусной кислоты (0,028 г, 0,15 ммоль) и 4-нитрофенилкарбонохлорида (0,042 г, 0,21 ммоль) в ацетонитриле (1,4 мл) добавляли основание Хюнига (N, N-диизопропилэтиламин) (0,05 мл, 0,3 ммоль) и пиридин (0,06 мл, 0,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 35 минут при 110 °С в микроволновом реакторе Biotage® Initiator. Реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавляли N, N-диметилформамидом/водой (1,2 мл, 3:1), смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Waters XBridge™ C18 5 мкм OBD, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/минуту градиент 5-100% ацетонитрила в 0,1% трифторуксусной кислоте/воде) с получением указанного в заголовке соединения (0,015 г, 0,030 ммоль, выход 21%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 9,49 (уш с, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,49 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,16-7,00 (м, 5H), 6,85 (ддд, J=8,9, 2,9, 1,2 Гц, 1H), 5,15 (д, J=9,7 Гц, 1H), 4,46 (с, 2H), 3,99 (д, J=12,9 Гц, 1H), 3,58-3,43 (м, 1H), 2,86 (с, 1H), 2,79-2,57 (м, 2H), 2,36-2,29 (м, 1H), 2,15 (с, 6H); МС (ИЭР+) m/z 502 (M+H)+.

Пример **57.** **6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-[(2-метоксиэтокси)ацетил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксаимид (соединение 156)**

Методики, описанные в примере 39, с заменой 2-(2-метоксиэтокси)уксусной кислоты на (1R,2S)-2-фторциклопропанкарбоновую кислоту, давали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,44 (д, J=41,4 Гц, 1H), 7,82 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,42 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,06-6,94 (м, 2H), 6,84 (ддд, J=8,9, 2,9, 1,3 Гц, 1H), 4,79 (дд, J=5,5, 3,4 Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,41-4,28 (м, 2H), 3,99 (дд, J=13,9, 5,6 Гц, 1H), 3,87 (дд, J=14,0, 3,4 Гц, 1H), 3,66-3,59 (м, 2H), 3,54-3,47 (м, 2H), 2,26 (с, 6H); МС (ИЭР+) m/z 596 (M+H)+.

Пример 58. 4-ацетил-6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 157)

Методики, описанные в примере 49, с заменой ацетилхлорида на 4,4,4-трифторбутаноилхлорид и температуры 0 °С вместо температуры окружающей среды, давали указанное в заголовке соединение. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч/млн. 7,06 (м, 1Н), 6,95 (д, J=8,9 Гц, 2Н), 6,82 (м, 3Н), 6,79-6,63 (м, 2Н), 4,72 (м, 1Н), 4,39 (с, 4Н), 2,48 (с, 6Н), 2,33 (с, 3Н); МС (ИЭР+) m/z 522 (M+H)+.

Пример 59. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-(метоксиацетил)-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 158)

К охлажденному (0 °С) раствору продукта примера 14 (0,030 г, 0,062 ммоль) в дихлорметане (0,36 мл) добавляли триэтиламин (0,01 мл, 0,08 ммоль) и метоксиацетилхлорид (6 мкл, 0,07 ммоль). Эту смесь оставляли перемешиваться при температуре 0 °С в течение 1 часа. Затем реакционную смесь разбавляли водой (1 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×1 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остатки повторно растворяли в дихлорметане (2 мл), промывали гептанами и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,035 г, 0,063 ммоль, количественный выход). ¹Н ЯМР (501 МГц, CDCl₃) δ ч/млн. 7,32 (т, J=8,6 Гц, 1Н), 7,08 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1Н), 6,96 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 6,83 (с, 2Н), 6,75 (дд, J=10,3, 2,8 Гц, 1Н), 6,67 (ддд, J=8,9, 2,9, 1,3 Гц, 1Н), 4,73 (т, J=4,6 Гц, 1Н), 4,39 (д, J=5,8 Гц, 2Н), 4,35 (с, 1Н), 4,27 4,17 (м, 1Н), 4,09-3,95 (м, 2Н), 3,48 (д, J=4,6 Гц, 3Н), 2,48 (с, 6Н); МС (ИЭР+) m/z 552 (M+H)+.

Пример 60. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-(2,2,3,3,4,4,4-гептафторбутаноил)-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 159)

Методики, описанные в примере 39, с заменой 2,2,3,3,4,4,4-гептафторбутановой кислоты на (1R,2S)-2-фторциклопропанкарбоновую кислоту, давали указанное в заголовке соединение. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн. 8,50 (д, J=94,0 Гц, 1Н), 7,64 (д, J=2,6 Гц, 1Н), 7,42 (т, J=8,8 Гц, 1Н), 7,25 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1Н), 7,10 (д, J=8,9 Гц, 1Н), 6,98 (дд, J=11,2, 2,9 Гц, 1Н), 6,84 (ддд, J=9,0, 2,9, 1,3 Гц, 1Н), 4,94 (дд, J=4,7, 3,5 Гц, 1Н), 4,44 (с, 2Н), 4,26 (дд, J=14,2, 4,8 Гц, 1Н), 4,04 (дд, J=14,2, 3,5 Гц, 1Н), 2,25 (с, 6Н); МС (ИЭР+) m/z 676 (M+H)+.

Пример 61. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-[3-(трифторметил)бензоил]-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 160)

Методики, описанные в примере 39, с заменой 3-(трифторметил)бензойной кислоты на (1R,2S)-2-фторциклопропанкарбоновую кислоту, давали указанное в заголовке соединение. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн. 7,85 (ддд, J=7,5, 2,1, 1,2 Гц, 1Н), 7,81-7,74 (м, 2Н), 7,74-7,65 (м, 1Н), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1Н), 7,12-7,01 (м, 2Н), 7,04 (с, 1Н), 6,97 (дд,

$J=11,2, 2,8$ Гц, 1H), 6,82 (ддд, $J=9,0, 2,9, 1,3$ Гц, 1H), 4,92 (т, $J=3,7$ Гц, 1H), 4,42 (с, 2H), 4,31 (дд, $J=13,6, 4,1$ Гц, 1H), 3,71 (дд, $J=13,6, 3,4$ Гц, 1H), 2,21 (с, 6H); МС (ИЭР+) m/z 652 (M+H)+.

Пример 62. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-(2,2,3,3-тетрафторпропаноил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксаимид (соединение 161)

Методики, описанные в примере 39, с заменой 2,2,3,3-тетрафторпропановой кислоты на (1R,2S)-2-фторциклопропанкарбоновую кислоту, давали указанное в заголовке соединение. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн. 7,71 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,42 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,23 (дд, $J=8,8, 2,5$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,98 (дд, $J=11,3, 2,8$ Гц, 1H), 6,91-6,80 (м, 1H), 6,75 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,91 (дд, $J=5,0, 3,5$ Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,23 (дд, $J=14,1, 5,0$ Гц, 1H), 4,06 (дд, $J=14,1, 3,4$ Гц, 1H), 2,25 (с, 6H); МС (ИЭР+) m/z 608 (M+H)+.

Пример 63. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-[3-(метилсульфанил)пропаноил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксаимид (соединение 162)

Методики, описанные в примере 39, с заменой 3-(метилтио)пропановой кислоты на (1R,2S)-2-фторциклопропанкарбоновую кислоту, давали указанное в заголовке соединение. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн. 7,76 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,42 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,11 (дд, $J=8,8, 2,5$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,98 (дд, $J=11,3, 2,8$ Гц, 1H), 6,84 (ддд, $J=8,9, 2,9, 1,3$ Гц, 1H), 4,80 (дд, $J=5,2, 3,4$ Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,09 (дд, $J=13,8, 5,2$ Гц, 1H), 3,85 (дд, $J=13,9, 3,4$ Гц, 1H), 2,92-2,79 (м, 2H), 2,82-2,64 (м, 2H), 2,26 (с, 6H), 2,08 (с, 2H); МС (ИЭР+) m/z 582 (M+H)+.

Пример 64. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-[5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-сульфонил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксаимид (соединение 163)

К 5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-сульфонилхлориду (0,036 г, 0,16 ммоль) добавляли раствор продукта примера 14 (0,030 г, 0,62 ммоль) в пиридине (2 мл), и реакционную смесь нагревали в течение ночи при 50 °С. Затем реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали. Остаток разбавляли диметилсульфоксидом/метанолом (1 мл, 1:1) и очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Phenomenex® Luna® C8(2) 5 мкм 100Å AXIA™ (30 мм x 150 мм). Использовали градиент ацетонитрила (А) и 0,1% трифторуксусной кислоты в воде (В) при скорости потока 50 мл/мин (0-0,5 мин 5% А, 0,5-8,5 мин линейный градиент 5-100% А, 8,7-10,7 минут 100% А, 10,7-11,0 мин линейный градиент 100-5% А) с образованием указанного в заголовке соединения. 1H ЯМР (501 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн. 8,96 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 7,57-7,50 (м, 2H), 7,48 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,24 (дд, $J=8,8, 2,5$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J=11,3, 2,8$ Гц, 1H), 6,86 (ддд, $J=9,0, 2,9, 1,2$ Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,44 (дд, $J=8,6, 3,1$ Гц, 1H), 4,23 (дд, $J=14,2, 3,1$ Гц, 1H), 3,73-3,66 (м, 1H), 2,28 (с, 6H); МС (ХИАД) m/z 692 (M+H)+.

Пример 65. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-(4-метоксибензол-1-сульфонил)-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 164)

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методиками, описанными в примере 64, с заменой 4-метоксибензол-1-сульфонилхлорида на 5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-сульфонилхлорид. ¹Н ЯМР (501 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,90 (с, 1Н), 8,81 (с, 1Н), 7,73-7,65 (м, 2Н), 7,61 (д, J=2,5 Гц, 1Н), 7,49 (т, J=8,9 Гц, 1Н), 7,19 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1Н), 7,16-7,10 (м, 2Н), 7,10-7,01 (м, 2Н), 6,86 (ддд, J=9,0, 2,9, 1,2 Гц, 1Н), 4,47 (с, 2Н), 4,25 (д, J=14,3, 3,0 Гц, 1Н), 4,00 (д, J=9,1, 3,0 Гц, 1Н), 3,83 (с, 3Н), 3,56 (дд, J=14,3, 9,1 Гц, 1Н), 2,27 (с, 6Н); МС (ХИАД) m/z 650 (M+H)⁺.

Пример 66. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-(1-метил-1Н-имидазол-4-сульфонил)-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 165)

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методиками, описанными в примере 64, с заменой 4-метил-1Н-имидазол-1-сульфонилхлорида на 5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-сульфонилхлорид. ¹Н ЯМР (501 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 7,97 (д, J=1,3 Гц, 1Н), 7,79 (д, J=1,3 Гц, 1Н), 7,67 (д, J=2,5 Гц, 1Н), 7,49 (т, J=8,8 Гц, 1Н), 7,13 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1Н), 7,09-6,98 (м, 2Н), 6,87 (ддд, J=9,0, 2,9, 1,2 Гц, 1Н), 4,58-4,52 (м, 1Н), 4,49 (д, J=19,8 Гц, 2Н), 4,35 (дд, J=14,1, 3,0 Гц, 1Н), 3,47 (дд, J=14,1, 9,2 Гц, 1Н), 2,29 (с, 6Н); МС (ХИАД) m/z 624 (M+H)⁺.

Пример 67. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1,1,1]пентан-1-ил}-4-(4-фторбензол-1-сульфонил)-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 166)

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методиками, описанными в примере 64, с заменой 4-фторбензол-1-сульфонилхлорида на 5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-сульфонилхлорид. ¹Н ЯМР (501 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,92 (с, 1Н), 7,91-7,80 (м, 2Н), 7,58 (д, J=2,5 Гц, 1Н), 7,48 (тд, J=8,8, 4,1 Гц, 3Н), 7,20 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1Н), 7,11-7,01 (м, 2Н), 6,86 (ддд, J=9,0, 2,9, 1,1 Гц, 1Н), 4,47 (с, 2Н), 4,27 (дд, J=14,3, 3,1 Гц, 1Н), 4,12-4,02 (м, 1Н), 3,63 (дд, J=14,3, 8,9 Гц, 1Н), 2,27 (с, 6Н); МС (ХИАД) m/z 638 (M+H)⁺.

Пример 68. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-(5,5,5-трифторпентаноил)-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 167)

Методики, описанные в примере 49, с заменой 5,5,5-трифторпентаноилхлорида на 4,4,4-трифторбутаноилхлорид, давали указанное в заголовке соединение. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,82 (с, 1Н), 8,70 (с, 1Н), 7,49 (т, J=8,9 Гц, 1Н), 7,23-7,11 (м, 1Н), 7,06 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1Н), 7,02 (д, J=8,9 Гц, 2Н), 6,84 (ддд, J=9,0, 2,8, 1,2 Гц, 1Н), 4,85 (с, 1Н), 4,47 (с, 2Н), 4,13 (м, 1Н), 3,76 (д, J=13,9 Гц, 1Н), 2,68 (м, 2Н), 2,35-2,24 (м, 2Н), 2,22 (с, 6Н), 1,76 (п, J=7,1 Гц, 2Н); МС (ИЭР⁺) m/z 618 (M+H)⁺.

Пример **69.** **6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-(метанесульфонил)-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-карбоксаимид (соединение 168)**

Методики, описанные в примере 59, с заменой метансульфонилхлорида на метоксиацетилхлорид при температуре окружающей среды вместо 0 °С, а также дополнительное разбавление образца N, N-диметилформамидом (1 мл) и очищение препаративной ВЭЖХ (колонка Waters XBridge™ C18 5 мкм OBD, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/минуту, градиент 5-100% ацетонитрила в 0,1% трифторуксусной кислоте/воде), давали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,93 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 7,62 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,49 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,12-7,01 (м, 2H), 6,85 (д, J=10,7 Гц, 1H), 4,73 (дд, J=7,4, 3,0 Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 4,11-4,06 (м, 1H), 3,67 (дд, J=14,1, 7,7 Гц, 1H), 3,17 (с, 3H), 2,27 (с, 6H); МС (ИЭР+) m/z 558 (M+H)+.

Пример **70.** **6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-(пиридин-4-карбонил)-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-карбоксаимид (соединение 169)**

Методики, описанные в примере 39, с заменой изоникотиновой кислоты на (1R,2S)-2-фторциклопропанкарбоновую кислоту, давали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,73-8,67 (м, 2H), 7,52-7,46 (м, 2H), 7,42 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,15-7,03 (м, 2H), 6,98 (дд, J=11,3, 2,9 Гц, 1H), 6,83 (ддд, J=9,0, 2,9, 1,3 Гц, 1H), 4,90 (дд, J=4,2, 3,4 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,21 (дд, J=13,7, 4,3 Гц, 1H), 3,72 (дд, J=13,7, 3,4 Гц, 1H), 2,23 (с, 6H); МС (ИЭР+) m/z 585 (M+H)+.

Пример **71.3-[6-хлор-2-({3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}карбамоил)-2,3-дигидро-4Н-1,4-бензоксазин-4-ил]пропановая кислота (соединение 170)**

Пример **71А:** *трет-бутил* **3-[6-хлор-2-({3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}карбамоил)-2,3-дигидро-4Н-1,4-бензоксазин-4-ил]пропаноат**

Методики, описанные в примере 36, с заменой трет-бутил 3-бромпропаноата на 2-бромэтанол и дополнительно включающие ацетон (0,4 мл), давали указанное в заголовке соединение. МС (ИЭР+) m/z 554 (M+H)+.

Пример **71В.** **3-[6-хлор-2-({3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}карбамоил)-2,3-дигидро-4Н-1,4-бензоксазин-4-ил]пропановая кислота**

К раствору продукта примера 71А (0,0034 г, 0,0056 ммоль) в дихлорметане (0,01 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,0017 мл, 0,022 ммоль), и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 часов и затем концентрировали. Остаток разбавляли N, N-диметилформамидом (1 мл) и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Waters XBridge™ C18 5 мкм OBD, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/минуту, градиент 5-100% ацетонитрила в 0,1% трифторуксусной

кислоте/воде) с образованием указанного в заголовке соединения (0,002 г, 0,0036 ммоль, выход 64%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,70 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,49 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,11 7,03 (м, 1H), 6,81 (дт, J=19,4, 10,2 Гц, 3H), 6,59 (д, J=6,1 Гц, 1H), 4,47 (с, 3H), 3,47 (д, J=13,8 Гц, 2H), 2,46 (с, 2H), 2,26 (с, 6H); МС (ИЭР+) m/z 553 (M+H)+.

Пример 72. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-[(трифторметокси)ацетил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксаимид (соединение 171)

К примеру 14 (0,040 г, 0,074 ммоль) добавляли трифторметансульфонат серебра (0,038 г, 0,15 ммоль), Selectfluor® (1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazониябицикло[2.2.2]октан бис(тетрафторборат)) (0,039 г, 0,11 ммоль) и фторид калия (0,032 г, 0,22 ммоль, 40% мас. нагрузки на оксид алюминия). В атмосфере азота к этой смеси добавляли этилацетат (0,37 мл), затем 2-фторпиридин (0,013 мл, 0,15 ммоль) и триметил(трифторметил)силан (0,074 мл, 0,15 ммоль, 2 М раствор в тетрагидрофуране). Эту реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды. То же самое количество каждого реагента добавляли в реакционную смесь еще раз, и смесь перемешивали дополнительных 24 часа. Несмотря на то, что реакция еще не завершилась, реакционную смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали через вставку из оксида кремния и концентрировали. Остаток разбавляли N, N-диметилформамидом/водой (0,2 мл) и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка Waters XBridge™ C18 5 мкм OBD, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/минуту, градиент 5-100% ацетонитрила в буфере (0,025 М водный бикарбонат аммония, скорректированный до pH 10 гидроксидом аммония)] с получением указанного в заголовке соединения (0,005 г, 0,008 ммоль, выход 11%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,89 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,01-7,75 (м, 1H), 7,49 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,10-7,02 (м, 2H), 6,87-6,81 (м, 1H), 5,24-5,05 (м, 2H), 4,95-4,89 (м, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,07-3,91 (м, 1H), 3,80-3,67 (м, 1H), 2,22 (с, 6H); МС (ИЭР+) m/z 606 (M+H)+.

Пример 73. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-(метилсульфанил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксаимид (соединение 172)

Методики, описанные в примере 59, с заменой метансульфинилхлорида на метоксиацетилхлорид, без включения промывки гептанами, и дополнительное разбавление образца N, N-диметилформамидом (1 мл) и очищение препаративной ВЭЖХ (колонка Waters XBridge™ C18 5 мкм OBD, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/минуту, градиент 5-100% ацетонитрила в 0,1% трифторуксусной кислоте/воде), давали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,71 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,49 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,89-6,83 (м, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,12 (с, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,45 (дд, J=7,3, 2,9 Гц, 1H), 3,43 (дт, J=12,1, 3,1 Гц, 1H), 3,17 (дд, J=10,9, 7,2 Гц, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,26 (с, 6H); МС (ИЭР+) m/z 526 (M+H)+.

Пример 74. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-сульфонил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксаимид (соединение 173)

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методиками, описанными в примере 64, с заменой 1,3-диметил-1Н-пиразол-4-сульфонилхлорида на 5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-сульфонилхлорид. ¹H ЯМР (501 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,93 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,60 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,49 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 7,12-7,03 (м, 2H), 6,89-6,83 (м, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,24 (дд, J=14,3, 3,0 Гц, 1H), 4,11 (дд, J=9,6, 3,0 Гц, 1H), 3,46 (дд, J=14,4, 9,5 Гц, 1H), 2,28 (с, 6H), 2,08 (с, 3H); МС (ИЭР+) m/z 638 (M+H)+.

Пример 75. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-(4-сульфамоилбензол-1-сульфонил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 174)

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методиками, описанными в примере 64, с заменой 4-сульфамоилбензол-1-сульфонилхлорида на 5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-сульфонилхлорид. ¹H ЯМР (501 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,94 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,09-7,97 (м, 4H), 7,58-7,44 (м, 2H), 7,20 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,11-7,01 (м, 2H), 6,91-6,82 (м, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,30 (дд, J=14,2, 3,1 Гц, 1H), 4,18 (дд, J=8,6, 3,0 Гц, 1H), 2,27 (с, 6H); МС (ХИАД) m/z 698 (M+H)+.

Пример 76. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-[(1S,2S)-2-фторциклопропан-1-карбонил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 175)

Методиками, описанные в примере 39, также получали это диастереомер примера 39 в виде указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (501 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 9,97 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,11 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,50 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,7, 2,6 Гц, 1H), 7,13-7,04 (м, 2H), 6,86 (ддд, J=9,0, 2,8, 1,1 Гц, 1H), 5,42 (д, J=2,5 Гц, 1H), 4,96-4,77 (м, 1H), 4,50 (д, J=2,5 Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 2,69-2,54 (м, 1H), 2,31 (с, 6H), 1,59-1,47 (м, 1H), 1,23 (дк, J=13,0, 6,4 Гц, 1H); МС (ИЭР+) m/z 566 (M+H)+.

Пример 77. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-(2,2-дифторциклопропан-1-карбонил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 176)

Методики, описанные в примере 39, с заменой 2,2-дифторциклопропанкарбоновой кислоты на (1R,2S)-2-фторциклопропанкарбоновую кислоту, давали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,79 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 7,49 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,10-7,01 (м, 2H), 6,84 (д, J=9,8 Гц, 1H), 4,92 (с, 1H), 4,46 (с, 2H), 3,70 (м, 2H), 2,20 (с, 6H), 1,99 (м, 2H), 1,24 (м, 1H); МС (ИЭР+) m/z 585 (M+H)+.

Пример 78. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-[1-(трифторметил)циклопропан-1-карбонил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 177)

Методики, описанные в примере 39, с заменой 1-(трифторметил)-циклопропанкарбоновой кислоты на (1R,2S)-2-фторциклопропанкарбоновую кислоту, давали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (501 МГц, CDCl₃) δ ч/млн. 8,02 (с, 1H),

7,33 (т, J=8,6 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,01 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,76 (дд, J=10,2, 2,9 Гц, 1H), 6,68 (ддд, J=8,9, 2,9, 1,3 Гц, 1H), 4,70 (дд, J=8,4, 3,0 Гц, 1H), 4,49 (д, J=13,9 Гц, 1H), 4,40 (с, 2H), 3,78 (с, 1H), 2,52 (с, 6H), 1,44-1,21 (м, 2H), 0,94-0,72 (м, 2H); МС (ИЭР+) m/z 616 (M+H)+.

Пример 79. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1,1,1]пентан-1-ил}-4-(2,2,3,3,3-пентафторпропаноил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 178)

Методики, описанные в примере 39, с заменой 2,2,3,3,3-пентафторпропановой кислоты на (1R,2S)-2-фторциклопропанкарбоновую кислоту, давали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,96 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,49 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,12-7,04 (м, 2H), 6,85 (дд, J=8,7, 2,7 Гц, 1H), 5,02 (д, J=3,9 Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,14 (м, 2H), 2,22 (с, 6H), 1,24 (м, 2H), 1,16-0,97 (м, 2H); МС (ИЭР+) m/z 626 (M+H)+.

Пример 80. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-(2,2-дифтор-1-метилциклопропан-1-карбонил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 179)

Методики, описанные в примере 39, с заменой 2,2-дифтор-1-метилциклопропанкарбоновой кислоты на (1R,2S)-2-фторциклопропанкарбоновую кислоту, давали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (501 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,84 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 7,49 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,23-7,17 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 2H), 6,84 (ддд, J=9,0, 2,8, 1,2 Гц, 1H), 6,51 (с, 1H), 4,97 (т, J=3,8 Гц, 1H), 4,46 (с, 2H), 2,22 (с, 6H), 2,07 (с, 3H), 1,71 (м, 1H), 1,32 (м, 1H); МС (ИЭР+) m/z 598 (M+H)+.

Пример 81. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-[2-(метанесульфонил)этил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 180)

Пример 81А: этил 6-хлор-4-(2-(метилсульфонил)этил)-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-2-карбоксилат

К смеси примера 13А (0,080 г, 0,33 ммоль) и K₂CO₃ (0,11 г, 0,83 ммоль) в ацетоне (1,3 мл) добавляли (метилсульфонил)этен (0,072 мл, 0,828 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 65 °С в течение 21 часа, охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали. Остаток разбавляли N, N-диметилформамидом/водой (1,2 мл, 3:1) и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка Waters XBridge™ C18 5 мкм OBD, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/минуту, градиент 5-100% ацетонитрила в буфере (0,025 М водный бикарбонат аммония, скорректированный до pH 10 гидроксидом аммония)] с образованием указанного в заголовке соединения (0,019 г, 0,055 ммоль, выход 7%). ¹H ЯМР (501 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 6,84 6,75 (м, 2H), 6,65 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,02 (т, J=3,8 Гц, 1H), 4,14 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,78-3,72 (м, 1H), 3,68-3,58 (м, 3H), 3,51 (дд, J=7,7, 3,9 Гц, 2H), 3,04 (с, 3H), 1,19 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+) m/z 348 (M+H)+.

Пример **81В.** **6-хлор-4-(2-(метилсульфонил)этил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-2-карбоновая кислота**

К раствору примера 81А (0,019 г, 0,055 ммоль) в метаноле/воде (0,054 мл, 1:1) добавляли NaOH (5 N водный раствор, 0,055 мл), и смесь перемешивали в течение 1 часа. Смесь концентрировали, и остаток подкисляли HCl (1 N). Полученную смесь снова концентрировали и переносили на следующую стадию без очистки.

Пример **81С.** **6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-[2-(метанесульфони́л)этил]-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид**

Методики, описанные в примере 14, с заменой примера 81В на 6-хлор-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-2-карбоновую кислоту, давали указанное в заголовке соединение (0,005 г, 0,009 ммоль, выход 16%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн. 8,71 (с, 2Н), 7,49 (тд, J=8,8, 2,1 Гц, 1Н), 7,05-7,00 (м, 1Н), 6,88 6,79 (м, 3Н), 6,65 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1Н), 4,52 (дд, J=7,6, 2,9 Гц, 1Н), 4,48 (с, 2Н), 4,46 (с, 1Н), 3,81 3,72 (м, 1Н), 3,67 (д, J=7,0 Гц, 1Н), 3,50 (дд, J=12,3, 2,9 Гц, 1Н), 3,30 3,26 (м, 2Н), 3,03 (с, 3Н), 2,26 (с, 6Н); МС (ИЭР+) *m/z* 586 (M+H)+.

Пример **82.** **6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-(3-метоксипропаноил)-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 181)**

Методики, описанные в примере 49, с заменой 3-метоксипропаноилхлорида на 4,4,4-трифторбутаноилхлорид, давали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (501 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн. 8,82 (с, 1Н), 8,71 (с, 1Н), 7,49 (т, J=8,8 Гц, 1Н), 7,15 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,06 (дд, J=11,3, 2,9 Гц, 2Н), 7,02 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 6,89-6,80 (м, 1Н), 4,81 (с, 1Н), 4,47 (с, 2Н), 4,05 (дд, J=13,8, 5,3 Гц, 1Н), 3,86 (дд, J=13,9, 3,3 Гц, 1Н), 3,60 (т, J=7,0 Гц, 2Н), 3,25 (с, 3Н), 2,80 (м, 1Н), 2,24 (м, 1Н), 2,23 (с, 6Н); МС (ИЭР+) *m/z* 566 (M+H)+.

Пример **83.** **6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-(3,3,3-трифторпропаноил)-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 182)**

Методики, описанные в примере 49, с заменой 3,3,3-трифторпропаноилхлорида на 4,4,4-трифторбутаноилхлорид, давали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (501 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн. 8,90 (д, J=25,4 Гц, 1Н), 8,70 (с, 1Н), 7,49 (т, J=8,9 Гц, 1Н), 7,21 (д, J=24,7 Гц, 1Н), 7,14-6,97 (м, 3Н), 6,84 (дд, J=9,2, 3,0 Гц, 1Н), 4,94 (м, 1Н), 4,46 (с, 2Н), 4,13 (м, 1Н), 3,80 (м, 1Н), 3,41 (м, 2Н), 2,22 (с, 6Н); МС (ИЭР+) *m/z* 590 (M+H)+.

Пример **84.** **6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-(2,2,2-трифторэтансульфонил)-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 183)**

Методики, описанные в примере 69, с заменой 2,2,2-трифторэтансульфонилхлорида на метансульфонилхлорид, давали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн. 8,90 (с, 1Н), 8,69 (с, 1Н), 7,56 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 7,46 (т, J=8,9 Гц, 1Н),

7,17 (дд, J=8,9, 2,4 Гц, 1H), 7,08-7,00 (м, 2H), 6,82 (ддд, J=8,9, 2,8, 1,2 Гц, 1H), 5,05-4,78 (м, 2H), 4,71 (дд, J=7,6, 3,1 Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,10 (дд, J=14,2, 3,1 Гц, 1H), 3,65 (дд, J=14,2, 7,7 Гц, 1H), 2,24 (с, 6H); МС (ИЭР+) m/z 626 (M+H)+.

Пример 85. трет-бутил [(2S)-6-хлор-2-((3S)-4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-3-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил}карбамоил)-2,3-дигидро-4Н-1,4-бензоксазин-4-ил]ацетат (соединение 184)

Пример 85А. 1-амино-4-(бензиламино)бицикло[2.2.2]октан-2-он, соляная кислота

К суспензии примера 2Е (10,01 г, 32,3 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляли 50% этилацетатный раствор 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфирана 2,4,6-триоксида (22 мл, 37,0 ммоль), триметилсилилазида (ТМС-N3) (5,0 мл, 37,7 ммоль) и триэтиламина (11,5 мл, 83 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре, нагревали в течение 2 часов при 85°C и затем добавляли 3 N водную соляную кислоту (86 мл, 258 ммоль). Смесь перемешивали при 85 °C в течение 90 минут и затем концентрировали. Концентрат перемешивали с ацетонитрилом (150 мл), чтобы осадить белое твердое вещество, которое собирали фильтрованием, промывали ацетонитрилом (30 мл) и CH₂Cl₂ (25 мл) и высушивали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде соли HCl (6,244 г, выход 60,9%). МС (ХИАД+) m/z 245,0 [M+H]+.

Пример 85В: трет-бутил (S)-(4-(бензиламино)-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата гидрохлорид

Воду (3,24 л) загружали в реакционный сосуд с рубашкой объемом 6 л, а затем туда же загружали гептагидрат хлорида магния (1,46 г, 7,1 ммоль), NADP⁺ (1,8 г, 2,3 ммоль) и монофосфат калия (6,93 г, 526 ммоль). Все компоненты растворяли до корректирования pH до значения pH 7,5 с помощью 50% мас./мас. NaOH для создания желаемого буфера (200 мл зарезервировано). Добавляли продукт примера 85А (180 г, 569 ммоль) к буферному раствору, и pH снова корректировали до pH 7,5 с помощью 50% мас./мас. NaOH. Наконец, к реакции добавляли изопропанол (360 мл, 10%об./об.), а затем фермент (3,6 г, KRED P2C02, Codexis, Redwood City, CA), солюбилизированный в зарезервированном буфере, 200 мл. Этой реакции давали протекать при 40 °C в течение 16 часов с поддержанием pH между 7,5 и 8,0. По завершении реакции буфер доводили до pH 12 и выдерживали в этой точке в течение 30 минут. Реакционную смесь фильтровали через кезельгур, чтобы удалить фермент. Ди-трет-бутилдикарбонат (20,7 г, 98 ммоль, 1,25 экв.) добавляли к 3,6 л этилацетата и раствор загружали в реакционный сосуд, содержащий отфильтрованную водную фракцию. Этой реакции давали протекать при 30 °C в течение 2,5 часов при умеренном перемешивании. Через 2,5 часа два слоя разделяли, и водную фракцию анализировали на наличие оставшегося аминокислотного продукта. Добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (1,25 экв. по отношению к остающемуся аминокислоту) к 2,0 л этилацетата и загружали в реакционный сосуд. Реакции позволяли протекать при 30 °C в течение 2,5 часов, после чего органический и водный слои разделяли. Объединенные органические слои промывали 2,5% NaOH (560 мл) и сушили над Na₂SO₄. Этилацетат удаляли в вакууме, и остаток, переносили в метил трет-бутиловый эфир (МТБЭ) (1,8 л) с получением продукта

в растворе при концентрации 0,2 М. Эту реакционную смесь снабжали верхней мешалкой, охлаждали до 0 °С и медленно добавляли 4 N HCl в диоксане (169 мл, 1,5 экв. по отношению к продукту). Осаждали из раствора продукт и после перемешивания в течение 5 минут при 0 °С собирали его фильтрацией. Белое твердое вещество промывали метил-трет-бутиловым эфиром (МТБЕ) (100 мл) и сушили в вакууме в течение ночи, получая указанное в заголовке соединение (160 г, 418 ммоль, выход 79%). МС (ХИАД+) m/z 347,4 [M+H]⁺.

Пример 85C: трет-бутил (S)-(4-амино-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата гидрохлорид

Добавляли продукт примера 85B (163,7 г, 427 ммоль) в метаноле (1375 мл) к 20% Pd(OH)2/C, влажный (16 г, 58 ммоль), в реакторе Hastelloy® объемом 2 л. Реактор продували аргоном и перемешивали под давлением водорода 50 фунт./кв.дюйм при 40 °С. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 11,3 часа после достижения 38 °С. Реактор вентилировали и вещества фильтровали через нейлоновый фильтр на 45 мкм для удаления катализатора и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (121,49 г, 415 ммоль, выход 97%). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ ч./млн 8,14 (с, 3H), 6,12 (с, 1H), 5,09 (д, J=4,2 Гц, 1H), 3,90 (дт, J=9,4, 3,0 Гц, 1H), 2,11 (ддд, J=12,8, 9,5, 3,0 Гц, 1H), 2,06-1,94 (м, 1H), 1,88-1,50 (м, 7H), 1,32 (с, 9H).

Пример 85D. (R)-4-хлор-2-((3-хлор-2-гидроксипропил)амино)фенол

К раствору 2-амино-4-хлорфенола (25 г, 174 ммоль) в этаноле (250 мл) и воде (2,5 мл) добавляли (R)-2-(хлорметил)оксиран (17,7 г, 192 ммоль), и раствор перемешивали в течение 12 часов при 60 °С. Затем реакционную смесь концентрировали, и неочищенный остаток хроматографировали на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир 1:5) с получением указанного в заголовке соединения (64 г, 217 ммоль, выход 62%). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ ч./млн. 3,17-3,39 (м, 2 H) 3,60-3,75 (м, 2 H) 4,14 (д, J=7,06 Гц, 1 H) 6,55-6,66 (м, 3 H).

Пример 85E. (S)-(6-хлор-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-2-ил)метанол

К раствору примера 85D (51 г, 173 ммоль) в этаноле (500 мл) добавляли K2CO3 (14,3 г, 104 ммоль), и раствор перемешивали в течение 12 часов при 90 °С. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Смесь разбавляли водой (1000 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×1000 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na2SO4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток хроматографировали на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир, 1:4) с получением указанного в заголовке соединения (35 г, 158 ммоль, выход 46%). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ ч./млн. 3,26-3,41 (м, 2 H) 3,77-3,89 (м, 3 H) 4,17-4,24 (м, 1 H) 6,57-6,64 (м, 1 H) 6,57-6,64 (м, 1 H) 6,73 (д, J=8,38 Гц, 1 H).

Пример 85F. (S)-трет-бутил 2-(((трет-бутоксикарбонил)окси)метил)-6-хлор-2H-бензо[b][1,4]оксазин-4(3H)-карбоксилат

К раствору примера 85E (15 г, 68 ммоль) в дихлорметане (150 мл) добавляли триэтиламин (23,6 мл, 169 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонат (63 мл, 270 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (0,83 г, 6,8 ммоль). Раствор перемешивали в течение 2 часов при

температуре 20 °С. Затем в смесь добавляли воду (500 мл), и водную смесь экстрагировали дихлорметаном (2×500 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (300 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюировали петролевым эфиром:этилацетатом (10:1) с получением указанного в заголовке соединения (45 г, 101 ммоль, выход 75%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч/млн. 1,50 (с, 9 H) 1,54-1,56 (м, 9 H) 3,48 (уш дд, J=13,56, 7,83 Гц, 1 H) 4,14-4,19 (м, 1 H) 4,25 (д, J=5,29 Гц, 2 H) 4,37 (дтд, J=7,75, 5,17, 5,17, 2,65 Гц, 1 H) 6,84 (д, J=8,82 Гц, 1 H) 6,95 (дд, J=8,71, 2,54 Гц, 1 H) 7,84 (уш с, 1 H).

Пример 85G. (S)-трет-бутил 6-хлор-2-(гидроксиметил)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-4(3H)-карбоксилат

К раствору примера 85F (45 г, 101 ммоль) в метаноле (400 мл) и тетрагидрофуране (400 мл) добавляли раствор NaOH (8,10 г, 203 ммоль) в воде (400 мл) при 20 °С, и смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 часов. Смесь концентрировали и экстрагировали этилацетатом (3 × 500 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (300 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (30 г, 93 ммоль, выход 86%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч/млн. 1,55 (с, 9 H) 3,56 (дд, J=13,81, 7,67 Гц, 1 H) 3,80 (уш с, 2 H) 4,07 (дд, J=14,03, 2,63 Гц, 1 H) 4,25 (дтд, J=7,67, 4,93, 4,93, 2,63 Гц, 1 H) 6,82 (д, J=8,77 Гц, 1 H) 6,95 (дд, J=8,77, 2,19 Гц, 1 H) 7,79 (уш с, 1 H).

Пример 85H. (S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-2-карбоновая кислота

К раствору примера 85G (25 г, 78 ммоль) в дихлорметане (250 мл) добавляли N-метилморфолин-N-оксид (NMO, 54,5 г, 465 ммоль) при 0 °С и перрутат тетрапропиламмония (TPAP, 5,45 г, 15,51 ммоль) при 0 °С. Раствор перемешивали в течение 2 часов при температуре 20 °С, а затем концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Waters XBridge™ C18 5 мкм OBD, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/минуту, градиент 5-100% метанол в 0,1% трифторуксусной кислоте/воде) с получением указанного в заголовке соединения (24 г, 76 ммоль, выход 81%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч/млн. 1,53 (с, 9 H) 3,91 (дд, J=13,94, 3,18 Гц, 1 H) 4,24 (дд, J=13,94, 5,14 Гц, 1 H) 4,88 (дд, J=4,89, 3,42 Гц, 1 H) 6,91-6,95 (м, 1 H) 6,97-7,02 (м, 1 H) 7,80 (уш с, 1 H).

Пример 85I. (S)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-2-карбоновая кислота

К раствору примера 85H (12 г, 38 ммоль) в дихлорметане (120 мл) добавляли HCl (37,8 мл, 151 ммоль, этилацетат) при 0 °С. Раствор перемешивали в течение 12 часов при 20 °С, затем собирали твердое вещество путем аспирационной фильтрации и сушили с получением указанного в заголовке соединения (15,9 г, 72,4 ммоль, выход 96%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн. 3,34-3,44 (м, 2 H) 4,82 (т, J=3,67 Гц, 1 H) 6,50 (дд, J=8,80, 2,45 Гц, 1 H) 6,59 (д, J=2,45 Гц, 1 H) 6,71 (д, J=8,80 Гц, 1 H).

Пример 85J: трет-бутил ((S)-4-((S)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-2-карбоксамидо)-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат

Методики, описанные в примере 14, с заменой примера 85I на 6-хлор-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-2-карбоновую кислоту и заменой 85C на пример 23В, давали указанное в заголовке соединение. МС (ИЭР+) m/z 452 (M+H)+.

Пример 85K: (S)-N-((S)-4-амино-3-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-2-карбоксамид

Методики, описанные в примере 71В, с заменой примера 85J на пример 71А без очистки, давали указанное в заголовке соединение. МС (ИЭР+) m/z 352 (M+H)+.

Пример 85L: (2S)-6-хлор-N-((3S)-4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-3-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид

Методики, описанные в примере 14, с заменой 2-(4-хлор-3-фторфенокси)уксусной кислоты на 6-хлор-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-2-карбоновую кислоту и заменой примера 85K на пример 23В, давали указанное в заголовке соединение. МС (ИЭР+) m/z 538 (M+H)+.

Пример 85M: трет-бутил [(2S)-6-хлор-2-((3S)-4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-3-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамоил)-2,3-дигидро-4Н-1,4-бензоксазин-4-ил]ацетат

Методики, описанные в примере 36, выполняли со следующими модификациями: (1) замена трет-бутилбромоацетат на 2-бромозэтанол, (2) замена примера 85L на продукт примера 14, (3) перемешивание в течение 2 дней вместо 5, и (4) с добавлением NaI (0,5 эквивалента), получая указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 7,48 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,05 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,83 (дд, J=8,7, 3,1 Гц, 2H), 6,63 6,53 (м, 2H), 5,08 (д, J=4,4 Гц, 1H), 4,52 4,45 (м, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,15 (д, J=18,1 Гц, 1H), 4,05 (с, 1H), 4,03 (с, 1H), 3,48 (дд, J=11,9, 2,7 Гц, 1H), 2,27 (т, J=11,4 Гц, 1H), 2,07 (с, 1H), 2,06 (т, J=9,3 Гц, 1H), 1,93 (д, J=10,7 Гц, 2H), 1,81 (дт, J=23,1, 12,2 Гц, 6H), 1,43 (д, J=17,1 Гц, 1H), 1,38 (с, 9H); МС (ИЭР+) m/z 596 (M-tBu+H)+.

Пример 86: трет-бутил [6-хлор-2-((3S)-4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-3-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамоил)-2,3-дигидро-4Н-1,4-бензоксазин-4-ил]ацетат (соединение 185)

Методики, описанные в примере 85, с заменой 6-хлор-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-2-карбоновой кислоты на пример 85I в последовательности реакций, дали трет-бутил {(2S)-4-[(6-хлор-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-карбонил)амино]-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил}карбамат, который переносили в другую последовательность реакций, с получением указанного в заголовке соединения. Спектральные данные совпадают с примером 85.

Пример 87. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-оксо-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-2-карбоксамид (соединение 186)

Методики, описанные в примере 14, с заменой 6-хлор-4-оксохроман-2-карбоновой кислоты на 6-хлор-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-2-карбоновую кислоту, давали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,95 (с, 1H), 8,73

(с, 1H), 7,68 7,60 (м, 2H), 7,49 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=11,3, 2,9 Гц, 1H), 6,85 (ддд, J=9,0, 2,9, 1,2 Гц, 1H), 5,09 (т, J=7,1 Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 2,95 (д, J=7,1 Гц, 2H), 2,26 (с, 6H); МС (ИЭР+) m/z 493 (M+H)+.

Пример 88. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-(2-метокси-2-метилпропил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксаимид (соединение 187)

К раствору примера 14 (0,090 г, 0,187 ммоль) в метаноле (1,2 мл) добавляли 2-метокси-2-метилпропаналь (0,029 г, 0,281 ммоль) и хлорид цинка (0,141 мл, 0,281 ммоль, 1,9 М в 2-метилтетрагидрофуране). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 30 минут добавляли цианоборогидрид натрия (0,018 г, 0,281 ммоль), и эту смесь оставляли перемешивать при температуре окружающей среды в течение 15 минут, затем при 50 °С в течение ночи. К реакционной смеси добавляли метокси-2-метилпропаналь (0,029 г, 0,281 ммоль) и цианоборогидрид натрия (0,018 г, 0,281 ммоль), и продолжали перемешивание при 50 °С в течение 24 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли N, N-диметилформамидом/водой (1,2 мл, 3:1) и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка Waters XBridge™ C18 5 мкм OBD, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/минуту, градиент 5-100% ацетонитрила в буфере (0,025 М водный бикарбонат аммония, скорректированный до pH 10 гидроксидом аммония)] с образованием указанного в заголовке соединения (0,007 г, 0,012 ммоль, выход 7%). 1H ЯМР (501 МГц, ДМСО-d6) δ ч/млн. 8,71 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,49 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,89 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,85 (ддд, J=9,0, 2,9, 1,2 Гц, 1H), 6,77 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,54 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,44 (дд, J=7,2, 2,8 Гц, 1H), 3,55 (дд, J=12,7, 2,9 Гц, 1H), 3,27 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,17 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,13 (с, 3H), 2,25 (с, 6H), 1,12 (д, J=5,4 Гц, 6H); МС (ИЭР+) m/z 566 (M+H)+.

Пример 89. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-[(2-гидроксиэтил)амино]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-2-карбоксаимид (соединение 188)

К раствору примера 87 (0,070 г, 0,142 ммоль) в метаноле (1 мл) добавляли 2-((триметилсилил)окси)этанамина (0,028 г, 0,21 ммоль) и хлорид цинка (порошкообразный, 0,029 г, 0,213 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 30 минут добавляли цианоборогидрид натрия (0,013 г, 0,213 ммоль), и эту смесь оставляли перемешивать при температуре окружающей среды в течение 15 минут, затем при 50 °С в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли N, N-диметилформамидом/водой (1,2 мл, 3:1) и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Waters XBridge™ C18 5 мкм OBD, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/минуту градиент 5-100% ацетонитрила в 0,1% трифторуксусной кислоте/воде) с получением указанного в заголовке соединения (0,05 г, 0,093 ммоль, выход 65%). 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ ч/млн. 9,17 (с, 2H), 9,04 (с, 2H), 8,94 (с, 2H), 8,87 (с, 1H), 8,76 (д, J=4,0 Гц, 3H), 7,72 (д, J=2,5 Гц, 2H), 7,61 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,50 (т, J=8,9 Гц, 3H), 7,41 (ддд, J=25,1, 8,9, 2,6 Гц, 3H), 7,10-7,01 (м, 7H), 6,86 (дд, J=9,0, 2,8 Гц, 3H), 4,86 (д, J=8,2 Гц, 2H), 4,74 (дд, J=11,9,

2,8 Гц, 1Н), 4,62 (дд, J=11,3, 2,3 Гц, 2Н), 4,53 (с, 1Н), 4,49 (д, J=1,6 Гц, 6Н), 3,74-3,67 (м, 6Н), 3,20-3,07 (м, 7Н), 2,98 (м, 3Н), 2,65-2,56 (м, 2Н), 2,30 (с, 12Н), 2,29 (с, 6Н), 2,20-2,08 (м, 2Н), 2,03 (дт, J=13,3, 11,0 Гц, 2Н); МС (ИЭР+) m/z 538 (M+H)+.

Пример 90: метил {{6-хлор-2-({3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}карбамоил)-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-4-ил}амино)ацетат (соединение 189)

Методики, описанные в примере 89, с заменой метил-2-аминоацетата гидрохлорид на 2-((триметилсилил)окси)этанамина, давали указанное в заголовке соединение. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,95 (с, 1Н), 8,84 (с, 1Н), 8,76 (д, J=2,3 Гц, 2Н), 7,72 (д, J=2,5 Гц, 1Н), 7,62 (д, J=2,6 Гц, 1Н), 7,50 (т, J=8,8 Гц, 2Н), 7,40 (ддд, J=11,8, 8,9, 2,5 Гц, 2Н), 7,10-7,01 (м, 4Н), 6,86 (дд, J=8,9, 2,8 Гц, 2Н), 4,82 (дд, J=10,1, 6,5 Гц, 1Н), 4,75 (дд, J=12,0, 2,6 Гц, 1Н), 4,61 (дд, J=11,0, 2,4 Гц, 1Н), 4,49 (с, 4Н), 4,21 (д, J=16,9 Гц, 1Н), 4,11 (д, J=10,5 Гц, 3Н), 3,77 (д, J=1,7 Гц, 6Н), 2,64 (ддд, J=13,5, 6,6, 2,4 Гц, 1Н), 2,56 (д, J=15,5 Гц, 1Н), 2,30 (д, J=2,7 Гц, 12Н), 2,16 2,08 (м, 1Н), 2,07 (с, 2Н), 2,03 (дд, J=12,3, 9,5 Гц, 1Н); МС (ИЭР+) m/z 566 (M+H)+.

Пример 91: рац-(2R,4R)-6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-2-карбоксамид (соединение 190)

К раствору примера 87 (1,579 г, 3,20 ммоль) в метаноле (21 мл) добавляли хлорид цинка (порошкообразный, 654 г, 4,8 ммоль). После перемешивания при 50 °С в течение 5 минут добавляли цианоборогидрид натрия (302 мг, 4,8 ммоль), и эту смесь оставляли перемешиваться при 50 °С. В течение последующих 6 суток ежедневно добавляли дополнительные аликвоты хлорида цинка (порошкообразный, 327 мг, 2,4 ммоль) и цианоборогидрида натрия (285 мг, 4,53 ммоль). Затем реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали, разбавляли N, N-диметилформамидом/водой (1,2 мл, 3:1) и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Waters XBridge™ C18 5 мкм OBD, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/минуту градиент 5-100% ацетонитрила в 0,1% трифторуксусной кислоте/воде) с получением указанного в заголовке соединения. Соответствующий транс-изомер также определили как присутствующий в незначительном количестве (цис:транс=12,5:1). ¹Н ЯМР (501 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,73 (с, 1Н), 8,69 (с, 1Н), 7,50 (т, J=8,9 Гц, 1Н), 7,38 (дд, J=2,8, 1,0 Гц, 1Н), 7,24-7,17 (м, 1Н), 7,14-7,04 (м, 1Н), 6,94-6,83 (м, 2Н), 4,81 (дд, J=10,7, 5,9 Гц, 1Н), 4,60 (дд, J=12,0, 2,3 Гц, 1Н), 4,48 (с, 2Н), 2,35 (ддд, J=12,9, 5,9, 2,3 Гц, 1Н), 2,29 (с, 6Н), 2,07 (с, 1Н), 1,70 (тд, J=12,5, 10,8 Гц, 1Н); МС (ИЭР+) m/z 477 (M-H₂O+H)+.

Пример 92. (2S)-6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-(2-метокси-2-метилпропил)-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 191)

Методики, описанные в примере 88, давали указанное в заголовке соединение при использовании следующих модификаций: (1) замена примера 4 на пример 14, (2) замена порошкообразного хлорида цинка на хлорид цинка (1,9 М раствор в 2-

метилтетрагидрофуране) и (3) остановка реакции через 24 часа, несмотря на неполное превращение. Спектральные данные совпадают с примером 88.

Пример 93. {[6-хлор-2-({3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}карбамоил)-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-4-ил]амино}-уксусная кислота (соединение 192)

К раствору продукта примера 90 (0,025 г, 0,044 ммоль) в тетрагидрофуране (0,036 мл) добавляли LiOH (0,02 мл, 1 N в воде), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Затем к смеси добавляли больше LiOH (порошок, 0,0031 г, 0,13 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 2,5 часа и затем 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, градиент 5-100% ацетонитрила в 0,1% трифторуксусной кислоте/воде) с образованием указанного в заголовке соединения (0,015 г, 62%) в виде смеси диастереомеров (dr 2:1). 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,92 (с, 2Н), 8,84 (с, 1Н), 8,75 (д, J=2,0 Гц, 3Н), 7,72 (д, J=2,5 Гц, 2Н), 7,62 (д, J=2,6 Гц, 1Н), 7,50 (т, J=8,9 Гц, 3Н), 7,40 (ддд, J=12,4, 8,8, 2,6 Гц, 3Н), 7,10 7,01 (м, 6Н), 6,86 (ддд, J=9,0, 3,0, 1,2 Гц, 3Н), 4,84-4,75 (м, 3Н), 4,73 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 4,61 (дд, J=11,0, 2,3 Гц, 2Н), 4,49 (с, 6Н), 4,50-4,44 (м, 1Н), 4,08 (д, J=16,8 Гц, 1Н), 3,95 (м, 4Н), 3,95 (д, J=16,8 Гц, 1Н), 2,68-2,52 (м, 3Н), 2,30 (с, 12Н), 2,29 (с, 6Н), 2,16-2,05 (м, 1Н), 2,09-2,02 (м, 1Н), 2,04-1,96 (м, 1Н); МС (ИЭР+) m/z 553 (M+H)+.

Пример 94. (2S)-6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-(2-метилпроп-2-ен-1-ил)-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид (соединение 193)

К раствору продукта примера 92 (0,020 г, 0,035 ммоль) в CH₂Cl₂ (0,35 мл) добавляли трибромид бора (0,07 мл, 0,07 ммоль, 1 M в CH₂Cl₂) в ледяной ванне. Реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды в бане в течение 2 часов, а затем распределяли между водой (1 мл) и CH₂Cl₂ (3 мл), и разделяли слои. Водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (2 × 10 мл), и объединенные органические слои высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток разбавляли N, N-диметилформамидом/водой (1,2 мл, 3:1) и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Waters XBridge™ C18 5 мкм OBD, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/минуту, градиент 5-100% ацетонитрила в 0,1% трифторуксусной кислоте/воде) с образованием указанного в заголовке соединения (0,005 г, 0,009 ммоль, выход 27%). 1Н ЯМР (501 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,71 (с, 1Н), 8,69 (с, 1Н), 7,49 (т, J=8,9 Гц, 1Н), 7,07 (дд, J=11,4, 2,9 Гц, 1Н), 6,88-6,83 (м, 1Н), 6,80 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 6,62 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 6,57 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1Н), 4,87 (т, J=1,6 Гц, 1Н), 4,81 (с, 1Н), 4,57 (дд, J=6,8, 3,0 Гц, 1Н), 4,47 (с, 2Н), 3,83 (д, J=16,6 Гц, 1Н), 3,72 (д, J=16,6 Гц, 1Н), 3,29 (дд, J=12,3, 6,8 Гц, 1Н), 2,25 (с, 6Н), 1,67 (с, 3Н); МС (ИЭР+) m/z 534 (M+H)+.

Пример 95. трет-бутил [(2R)-6-хлор-2-((3S)-4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-3-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил}карбамоил)-2,3-дигидро-4Н-1,4-бензоксазин-4-ил]ацетат (соединение 194)

Пример 95А. (S)-4-хлор-2-((3-хлор-2-гидроксипропил)амино)фенол

К раствору 2-амино-4-хлорфенола (25 г, 174 ммоль) в этаноле (250 мл) и воде (2,5 мл) добавляли (S)-2-(хлорметил)оксиран (16,1 г, 174 ммоль), и раствор перемешивали в течение 12 часов при 60 °С. Затем реакционную смесь концентрировали, и неочищенный остаток хроматографировали на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир 1:5) с получением указанного в заголовке соединения (80 г, 305 ммоль, выход 73%). 1Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч/млн. 3,19-3,39 (м, 2 Н), 3,61-3,73 (м, 2 Н), 4,12-4,19 (м, 1 Н), 6,59 (с, 1 Н), 6,62 (уш с, 1 Н), 6,62-6,66 (м, 1 Н).

*Пример 95В. (R)-(6-хлор-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-2-ил)метанол*

К раствору примера 95А (40 г, 152 ммоль) в этаноле (400 мл) добавляли K₂CO₃ (12,6 г, 91 ммоль), и раствор перемешивали в течение 12 часов при 90 °С. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Смесь разбавляли водой (1000 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×1000 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток хроматографировали на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир, 1:4) с получением указанного в заголовке соединения (30 г, 135 ммоль, выход 89%). 1Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч/млн. 3,28-3,42 (м, 2 Н) 3,84 (кд, J=11,72, 4,96 Гц, 2 Н) 4,18-4,25 (м, 1 Н) 6,58-6,64 (м, 2 Н) 6,71-6,75 (м, 1 Н) 6,73 (д, J=8,60 Гц, 1 Н).

*Пример 95С. (R)-трет-бутил 2-(((трет-бутоксикарбонил)окси)метил)-6-хлор-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-4(3Н)-карбоксилат*

К раствору примера 95В (16 г, 72 ммоль) в дихлорметане (160 мл) добавляли триэтиламин (25,1 мл, 180 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонат (67 мл, 289 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (0,88 г, 7,2 ммоль). Раствор перемешивали в течение 2 часов при температуре 20 °С. Затем в смесь добавляли воду (500 мл), и водную смесь экстрагировали дихлорметаном (2×500 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (300 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюировали петролейным эфиром:этилацетатом (10:1) с получением указанного в заголовке соединения (40 г, 90 ммоль, выход 62%). 1Н ЯМР (400 МГц, DMSO, d₆) δ ч/млн. 1,42 (с, 9 Н) 3,07 (уш дд, J=11,25, 7,28 Гц, 1 Н) 4,11-4,29 (м, 3 Н) 6,12 (уш с, 1 Н) 6,41-6,53 (м, 1 Н) 6,60 (уш д, J=2,20 Гц, 1 Н) 6,67 (уш д, J=8,38 Гц, 1 Н).

*Пример 95D. (R)-трет-бутил 6-хлор-2-(гидроксиметил)-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-4(3Н)-карбоксилат*

К раствору примера 95С (36 г, 81 ммоль) в метаноле (360 мл) и тетрагидрофуране (360 мл) добавляли раствор NaOH (6,48 г, 162 ммоль) в воде (360 мл) при 20 °С, и смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 часов. Смесь концентрировали и экстрагировали

этилацетатом (3 × 500 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (300 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (20 г, 60 ммоль, выход 67%). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч/млн. 1,56 (с, 9 H) 3,57 (дд, J=13,69, 7,83 Гц, 1 H) 3,81 (уш д, J=3,91 Гц, 2 H) 4,07 (дд, J=13,69, 2,45 Гц, 1 H) 4,25 (дтд, J=7,58, 5,01, 5,01, 2,93 Гц, 1 H) 6,83 (д, J=8,31 Гц, 1 H) 6,94-6,98 (м, 1 H) 7,80 (уш с, 1 H).

Пример 95E. (R)-4-(трет-бутоксикарбонил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-2-карбоновая кислота

К раствору примера 95D (16 г, 48 ммоль) в дихлорметане (160 мл) добавляли N-метилморфолин-N-оксид (NMO, 33,8 г, 288 ммоль) при 0 °С и перрутат тетрапропиламмония (TPAP, 3,38 г, 9,61 ммоль) при 0 °С. Раствор перемешивали в течение 2 часов при температуре 20 °С, а затем концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Waters XBridge™ C18 5 мкм OBD, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/минуту, градиент 5-100% метанол в 0,1% трифторуксусной кислоте/воде) с получением указанного в заголовке соединения (20 г, 57 ммоль, выход 90%). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч/млн. 1,50-1,55 (м, 9 H) 3,87 (дд, J=13,89, 3,31 Гц, 1 H) 4,29 (дд, J=13,78, 4,74 Гц, 1 H) 4,87-4,92 (м, 1 H) 6,89-6,96 (м, 1 H) 6,97-7,03 (м, 1 H) 7,77 (уш с, 1 H) 8,02 (уш с, 2 H).

Пример 95F. (R)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-2-карбоновая кислота, гидрохлорид

К раствору примера 95E (10 г, 29 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли HCl (28,7 мл, 115 ммоль, 4 молярный в этилацетате) при 0 °С. Раствор перемешивали в течение 12 часов при 20 °С, затем собирали твердое вещество путем аспирационной фильтрации и сушили с получением указанного в заголовке соединения (13,1 г, 57,8 ммоль, выход 101%). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн. 3,34-3,44 (м, 2 H) 4,82 (т, J=3,75 Гц, 1 H) 6,50 (дд, J=8,49, 2,54 Гц, 1 H) 6,58 (д, J=2,43 Гц, 1 H) 6,71 (д, J=8,38 Гц, 1 H); МС (ИЭР-) m/z 212 (M-H)-.

Пример 95G. трет-бутил ((S)-4-((R)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-2-карбоксамидо)-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат

Методики, описанные в примере 14, с заменой примера 95F на 6-хлор-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-2-карбоновую кислоту и заменой 85C на пример 23B, давали указанное в заголовке соединение. МС (ИЭР+) m/z 452 (M+H)+.

Пример 95H: (R)-N-((S)-4-амино-3-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-2-карбоксамид

Методики, описанные в примере 71B, с заменой примера 95G на пример 71A без очистки, давали указанное в заголовке соединение. МС (ИЭР+) m/z 352 (M+H)+.

Пример 95I: (2R)-6-хлор-N{(3S)-4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-3-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил}-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-карбоксамид

Методики, описанные в примере 14, с заменой 2-(4-хлор-3-фторфенокси)уксусной кислоты на 6-хлор-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-2-карбоновую кислоту и заменой

примера 95H на пример 23B, давали указанное в заголовке соединение. МС (ИЭР+) m/z 538 (M+H)+.

Пример 95J: трет-бутил рац-[(2R)-6-хлор-2-({(3S)-4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-3-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил}карбамоил)-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил]ацетат

Методики, описанные в примере 36, выполняли со следующими модификациями: (1) замена трет-бутилбромоеацетат на 2-бромозэтанол, (2) замена примера 95I на продукт примера 14, (3) перемешивание в течение 2 дней вместо 5, и (4) с добавлением NaI (0,5 эквивалента), получая указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 7,48 (т, J=9,0 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,05 (дд, J=11,5, 2,9 Гц, 1H), 6,82 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,63-6,53 (м, 2H), 5,08 (м, 1H), 4,46 (м, 3H), 4,15 (д, J=18,3 Гц, 1H), 4,05 (м, 1H), 1,93 (м, 2H), 1,80 (м, 7H), 1,38 (с, 9H); МС (ИЭР+) m/z 596 (M-C(O)OC(CH₃)₃+H)+.

Пример 96: (2S,4S)-6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-гидрокси-3,4-дигидро-2H-1-бензопирана-2-карбоксамид (соединение 195)

Очищали пример 91 хиральной СФХ (сверхкритической флюидной хроматографией) с использованием колонки Whelk-O®1, элююруя с помощью 40% СН₃ОН с 0,1% диэтиламином в СО₂ со скоростью потока СО₂ 80 г/минуту, давлением на входе 120 бар с получением указанного в заголовке соединения (первый элюированный из колонки энантиомер, 0,011 г, 0,022 ммоль, выход 29%). Стереохимическое название этого указанного в заголовке соединения присвоено произвольно (это соединение представляет собой энантиомер примера 97). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,72 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 7,50 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=2,7, 1,0 Гц, 1H), 7,20 (ддд, J=8,7, 2,7, 0,6 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=11,4, 2,9 Гц, 1H), 6,92-6,82 (м, 2H), 5,70 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,81 (дт, J=11,6, 6,0 Гц, 1H), 4,60 (дд, J=12,0, 2,3 Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 2,35 (ддд, J=12,9, 5,9, 2,3 Гц, 1H), 2,29 (с, 6H), 1,76-1,63 (м, 1H); МС (ИЭР+) m/z 477 (M-H₂O+H)+.

Пример 97: (2R,4R)-6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-гидрокси-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-2-карбоксамид (соединение 196)

Очищали пример 91 хиральной СФХ (сверхкритической флюидной хроматографией) с использованием колонки Whelk-O®1, элююруя с помощью 40% СН₃ОН с 0,1% диэтиламином в СО₂ со скоростью потока СО₂ 80 г/минуту, давлением на входе 120 бар с получением указанного в заголовке соединения (четвертый элюированный из колонки энантиомер, 0,017 г, 0,010 ммоль, выход 45%). Стереохимическое название этого указанного в заголовке соединения присвоено произвольно (это соединение представляет собой энантиомер примера 96). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,72 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 7,50 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=2,8, 1,0 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=8,7, 2,7 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,91-6,82 (м, 2H), 5,70 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,80 (дт, J=11,4, 6,0 Гц, 1H), 4,59 (дд, J=12,0, 2,2 Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 2,40-2,30 (м, 1H), 2,28 (с, 6H), 1,69 (тд, J=12,5, 10,8 Гц, 1H); МС (ИЭР+) m/z 477 (M-H₂O+H)+.

Пример 98: (2R,4S)-6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-гидрокси-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-2-карбоксамид (соединение 197)

Очищали пример 91 хиральной СФХ (сверхкритической флюидной хроматографией) с использованием колонки Whelk-O®1, элюируя с помощью 40% CH₃OH с 0,1% диэтиламином в CO₂ со скоростью потока CO₂ 80 г/минуту, давлением на входе 120 бар с получением указанного в заголовке соединения (третий элюированный из колонки энантиомер, 0,003 г, 0,006 ммоль, выход 8%). Стереохимическое название этого указанного в заголовке соединения присвоено произвольно (это соединение представляет собой энантиомер примера 99). ¹H ЯМР (501 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн. 8,73 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 7,50 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,31 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,8, 2,7 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=11,4, 2,9 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,86 (ддд, J=9,0, 2,9, 1,2 Гц, 1H), 5,61 (д, J=4,7 Гц, 1H), 4,58 (к, J=4,0 Гц, 1H), 4,55 (дд, J=10,9, 2,7 Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 2,28 (с, 6H), 2,09 (ддд, J=13,9, 3,9, 2,8 Гц, 1H), 1,89 (ддд, J=14,3, 11,0, 3,7 Гц, 1H); МС (ИЭР+) m/z 477 (M-H₂O+H)+.

Пример 99: (2S,4R)-6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-4-гидрокси-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-2-карбоксамид (соединение 198)

Очищали пример 91 хиральной СФХ (сверхкритической флюидной хроматографией) с использованием колонки Whelk-O®1, элюируя с помощью 40% CH₃OH с 0,1% диэтиламином в CO₂ со скоростью потока CO₂ 80 г/минуту, давлением на входе 120 бар с получением указанного в заголовке соединения (второй элюированный из колонки энантиомер, 0,002 г, 0,004 ммоль, выход 5%). Точная стереохимическая структура этого указанного в заголовке соединения присвоена произвольно. Это указанное в заголовке соединение содержало пример 96 в качестве основного продукта в смеси диастереомеров (dr 5:1, пример 96:99). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, dr 5:1) δ ч/млн. 8,74 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,68 (с, 0,2H), 7,50 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,38 (д, J=2,2 Гц, 0,2H), 7,31 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,8, 2,7 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=8,7, 2,6 Гц, 0H), 7,08 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,91 (дд, J=18,7, 8,3 Гц, 1H), 6,89-6,82 (м, 1H), 5,70 (д, J=6,3 Гц, 0,2H), 5,61 (д, J=4,7 Гц, 1H), 4,80 (дт, J=11,5, 6,2 Гц, 0H), 4,59-4,52 (м, 2H), 4,48 (с, 2H), 2,28 (д, J=1,9 Гц, 6H), 2,09 (дт, J=13,8, 3,4 Гц, 1H), 1,89 (ддд, J=14,1, 10,9, 3,7 Гц, 1H); МС (ИЭР+) m/z 477 (M-H₂O+H)+.

Пример 100: 6-хлор-N-{(3S)-4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-3-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил}-4-гидрокси-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-2-карбоксамид (соединение 199)

Пример 100A: трет-бутил ((2S)-4-(6-хлор-4-оксохроман-2-карбоксамидо)-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат

Методики, описанные в примере 14, с заменой 6-хлор-4-оксохроман-2-карбоновой кислоты на 6-хлор-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-2-карбоновую кислоту и заменой примера 85C на пример 23B, давали указанное в заголовке соединение. МС (ИЭР+) m/z 465 (M+H)+.

Пример 100В. N-((S)-4-амино-3-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-хлор-4-оксохроман-2-карбоксамид

Методики, описанные в примере 71В, с заменой примера 100А на пример 71А без очистки, давали указанное в заголовке соединение. МС (ИЭР+) m/z 365 (M+H)+.

Пример 100С. 6-хлор-N-((3S)-4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида]-3-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-4-оксо-3,4-дигидро-2Н-1-бензотиран-2-карбоксамид

Методики, описанные в примере 14, с заменой 2-(4-хлор-3-фторфенокси)уксусной кислоты на 6-хлор-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-2-карбоновую кислоту и заменой примера 100В на пример 23В, давали указанное в заголовке соединение. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн. 7,72 (с, 1Н), 7,66-7,57 (м, 2Н), 7,48 (т, *J*=8,9 Гц, 1Н), 7,26 (с, 1Н), 7,15 (д, *J*=8,6 Гц, 1Н), 7,05 (дд, *J*=11,4, 2,9 Гц, 1Н), 6,82 (ддд, *J*=9,0, 3,0, 1,2 Гц, 1Н), 5,04 (дд, *J*=8,2, 5,0 Гц, 1Н), 4,46 (с, 2Н), 4,03 (дд, *J*=9,6, 3,1 Гц, 1Н), 3,01-2,84 (м, 2Н), 2,22 (ддт, *J*=12,4, 9,4, 2,7 Гц, 1Н), 2,11-1,99 (м, 1Н), 1,96-1,68 (м, 9Н); МС (ИЭР+) m/z 552 (M+H)+.

Пример 100. 6-хлор-N-((3S)-4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида]-3-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-4-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензотиран-2-карбоксамид

Методологии, описанные в примере 89, с удалением 2-((триметилсилил)окси)этан-амин, с заменой примера 100С на пример 87, и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка Waters XBridge™ C18 5 мкм OBD, 30 × 100 мм, скорость потока 40 мл/минуту, градиент 5-100% ацетонитрила в буфере (0,025 М водный бикарбонат аммония, скорректированный до рН 10 гидроксидом аммония)] с получением указанного в заголовке соединения. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, *dr* цис:транс=5:1) δ ч/млн. 7,48 (т, *J*=8,9 Гц, 6Н), 7,42 (с, 1Н), 7,37 (дд, *J*=2,7, 1,0 Гц, 5Н), 7,35-7,32 (м, 5Н), 7,30 (д, *J*=2,6 Гц, 1Н), 7,26 (с, 6Н), 7,22 (дд, *J*=8,8, 2,7 Гц, 1Н), 7,18 (ддд, *J*=8,7, 2,7, 0,7 Гц, 5Н), 7,06 (дд, *J*=11,4, 2,9 Гц, 6Н), 6,91 (д, *J*=8,7 Гц, 1Н), 6,86 (д, *J*=8,7 Гц, 5Н), 6,83 (ддд, *J*=9,0, 2,9, 1,2 Гц, 7Н), 5,66 (д, *J*=6,4 Гц, 5Н), 5,58 (д, *J*=4,6 Гц, 1Н), 5,08 (дд, *J*=4,9, 2,1 Гц, 6Н), 4,77 (дт, *J*=11,7, 6,1 Гц, 5Н), 4,55 (дд, *J*=11,8, 2,2 Гц, 7Н), 4,47 (с, 11Н), 4,09-4,02 (м, 6Н), 2,34-2,22 (м, 12Н), 2,12-2,00 (м, 3Н), 2,07 (с, 4Н), 2,04-1,89 (м, 11Н), 1,86 (дд, *J*=10,6, 2,7 Гц, 4Н), 1,81 (д, *J*=8,4 Гц, 29Н), 1,80-1,66 (м, 5Н); МС (ИЭР+) m/z 535 (M-H₂O+H)+.

Пример 101. N-((2S)-4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида]-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-фтор-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-2-карбоксамид (соединение 200)

К смеси продукта из примера 27А (91 мг, 0,20 ммоль) и 6-фторхроман-2-карбоновой кислоты (39,2 мг, 0,20 ммоль) в N, N-диметилформамиде (1 мл) добавляли 1-[бис(диметиламино)метил]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат (76 мг, 0,20 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,14 мл, 0,80 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Добавляли воду, и смесь очищали ВЭЖХ C18 с использованием градиента растворителя 5-95% ацетонитрила в воде (с 0,1% трифторуксусной кислотой) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 0,17 ммоль, 86%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн. 8,70

(д, J=7,5 Гц, 2H), 7,49 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,90-6,82 (м, 1H), 6,82-6,71 (м, 2H), 6,54 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 4,69 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,45 (дд, J=7,9, 2,9 Гц, 2H), 3,61-3,47 (м, 4H), 2,26 (с, 6H), 2,24 (д, J=2,6 Гц, 1H); МС (ИЭР+) m/z 524 (M+H)+.

Пример 102. (2S)-N-{(2S)-4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетидами]-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил}-6-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-2-карбоксамид (соединение 201)

Продукт из примера 101 (60 мг, 0,115 ммоль) очищали хиральной СФХ [колонка Whelk-O@1 (S, S)] с использованием 40% метанола в CO₂ в качестве элюента. Указанное в заголовке соединение было первым из 2 стереоизомеров, которые элюировали (30 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 7,50 (с, 1H), 7,48 (т, J=8 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,02 (дд, J=10,3 Гц, 1H), 6,93 (м, 2H), 6,83 (м, 2H), 5,16 (д, J=3 Гц, 1H), 4,45 (м, 1H), 4,43 (с, 2H), 3,97 (м, 1H), 2,79 (м, 1H), 2,67 (м, 1H), 2,25 (м, 2H), 2,11 (м, 1H), 1,65-1,96 (м, 9H); МС (ИЭР+) m/z 521 (M+H)+.

Пример 103. (2R)-N-{(2S)-4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетидами]-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил}-6-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-2-карбоксамид (соединение 202)

Продукт из примера 101 (60 мг, 0,115 ммоль) очищали хиральной СФХ [колонка Whelk-O@1 (S, S)] с использованием 40% метанола в CO₂ в качестве элюента. Указанное в заголовке соединение было вторым из 2 стереоизомеров, которые элюировали (29 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 7,50 (с, 1H), 7,48 (т, J=8 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,02 (дд, J=10,3 Гц, 1H), 6,93 (м, 2H), 6,82 (м, 2H), 5,19 (д, J=3 Гц, 1H), 4,45 (м, 1H), 4,43 (с, 2H), 3,89 (м, 1H), 2,79 (м, 1H), 2,67 (м, 1H), 2,25 (м, 2H), 2,11 (м, 1H), 1,65-1,96 (м, 9H); МС (ИЭР+) m/z 521 (M+H)+.

Пример 104. 6-хлор-N-{(2S)-4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетидами]-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-2-карбоксамид (соединение 203)

Указанное в заголовке соединение готовили с использованием процедур, описанных для примера 101, с заменой 6-хлорохромановой-2-карбоновой кислоты на 6-фторхромановую-2-карбоновую кислоту. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 7,52 (с, 1H), 7,48 (т, J=8 Гц, 1H), 7,14 (м, 3H), 7,02 (дд, J=10,3 Гц, 1H), 6,85 (д, J=8 Гц, 1H), 6,81 (уш д, J=8 Гц, 1H), 4,47 (м, 1H), 4,43 (с, 2H), 3,89-4,00 (м, 1H), 2,76 (м, 1H), 2,65 (м, 1H), 2,25 (м, 2H), 2,10 (м, 1H), 1,65-1,96 (м, 9H); МС (ИЭР+) m/z 537 (M+H)+.

Пример 105. 6-хлор-N-{3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетидами]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-2-карбоксамид (соединение 204)

К смеси продукта из примера 23В (0,150 г, 0,376 ммоль) и 6-хлорхроман-2-карбоновой кислоты (0,100 мг, 0,470 ммоль) в N, N-диметилформамиде (3,0 мл) добавляли 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат (0,150 г, 0,395 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,26 мл, 1,51 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов.

Эту смесь распределяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и дихлорметаном, и органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на ВЭЖХ C18 с использованием градиента растворителя 5-100% градиента ацетонитрила в буфере (0,025 М водный бикарбонат аммония, скорректированный до pH 10 гидроксидом аммония) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 0,125 ммоль, выход 33%). ¹H ЯМР (501 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 8,69 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,48 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,12 (с, 2H), 7,06 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,88-6,82 (м, 2H), 4,50-4,43 (м, 3H), 2,83-2,59 (м, 2H), 2,25 (с, 6H), 2,16-2,06 (м, 1H), 1,88-1,77 (м, 1H); МС (ИЭР+) m/z 479 (M+H)+.

Пример 106. 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 пирамицина 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 EC₅₀, полученные с использованием анализа ATF4-Luc для иллюстративных соединений согласно изобретению. В этой таблице «А» представляет EC₅₀ меньше чем 10 нМ; «В» - EC₅₀ между 10 нМ и 50 нМ; «С» - EC₅₀ между 50 нМ и 250 нМ; «D» - EC₅₀ между 250 нМ и 500 мкМ; «Е» - EC₅₀ между 500 нМ и 2 мкМ; «F» - EC₅₀ больше чем 2 мкМ; и «G» указывает на то, что данные отсутствуют.

Таблица 2. EC₅₀ значения иллюстративных соединений согласно изобретению в анализе ATF4-Luc.

Соединение №	ATF4-Luc EC ₅₀
100	F
101	E
102	A
103	A
104	A
105	A
106	A
107	A
108	A
109	E
110	B
111	C
112	A
113	A
114	A
115	A
116	A
117	A
118	A
119	A
120	A
121	A
122	B
123	D
124	B
125	C
126	A
127	B
128	C
129	D
130	F
131	E
132	C

Соединение №	ATF4-Luc EC ₅₀
133	B
134	B
135	A
136	A
137	F
138	D
139	C
140	C
141	B
142	C
143	E
144	C
145	C
146	E
147	E
148	C
149	C
150	D
151	E
152	D
153	B
154	A
155	F
156	B
157	B
158	B
159	A
160	F
161	A
162	C
163	F
164	F
165	B

Соединение №	ATF4-Luc EC ₅₀
166	E
167	D
168	C
169	D
170	D
171	G
172	A
173	E
174	C
175	D
176	D
177	A
178	A
179	E
180	B
181	B
182	C
183	B
184	D
185	C
186	A
187	B
188	B
189	B
190	G
191	G
192	G
193	G
194	G
195	A
196	G
197	G
198	G

Соединение №	ATF4-Luc EC ₅₀
199	A
200	A
201	A
202	A
203	A
204	A

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.

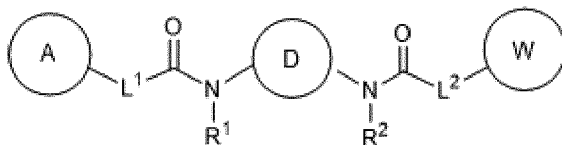
Эта заявка относится к различным выданным патентам, опубликованным патентным заявкам, журнальным статьям и другим публикациям, все из которых включены сюда путем ссылки. Если есть конфликт между любыми включенными ссылками и настоящим описанием, описание должно быть главным. Кроме того, любой конкретный 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 или кубанил, причем каждый мостиковый бициклический циклоалкил, мостиковый бициклический гетероцикл или кубанил может быть необязательно замещен на одном или более доступных углеродах с помощью 1-4 R^X ; и при этом если мостиковый бициклический гетероцикл содержит замещаемый азотный фрагмент, то замещаемый азот может быть необязательно замещен R^{N1} ;

L^1 представляет собой связь, C_1 - C_6 алкилен, 2-7-членный гетероалкилен, $-NR^{N2}-$ или $-O-$, причем C_1 - C_6 алкилен или 2-7-членный гетероалкилен необязательно замещен 1-5 R^{L1} ;

L^2 представляет собой связь, C_1 - C_6 алкилен, 2-7-членный гетероалкилен, причем C_1 - C_6 алкилен или 2-7-членный гетероалкилен необязательно замещен 1-5 R^{L2} ;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил;

W представляет собой 8-10-членный, частично ненасыщенный, конденсированный бициклический кольцевой фрагмент, содержащий 5-6-членный гетероциклил, конденсированный с фенилом или 5-6-членным гетероарилом; причем гетероциклил может необязательно быть замещен на одном или более доступных насыщенных углеродах с помощью 1-4 R^{W1} ; и при этом фенил или гетероарил может необязательно быть замещен на одном или более доступных ненасыщенных углеродах с помощью 1-4 R^{W2} ; и при этом если гетероциклил содержит фрагмент с замещаемым азотом, замещаемый азот может быть необязательно замещен с помощью R^{N3} ; и при этом W присоединен к L^2 посредством доступного замещенного атома углерода или азота в пределах гетероциклила;

A представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, причем фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен на одном или более доступных углеродах с помощью 1-5 R^Y ; и при этом если 5-6-членный гетероарил содержит фрагмент с замещаемым азотом, то замещаемый азот может необязательно быть замещен R^{N4} ;

каждый R^{L1} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, гидроксид- 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, $-ORA$, $-NRBRC$, $-NRBC(O)RD$, $-C(O)NRBRC$, $-C(O)RD$, $-C(O)OH$, $-C(O)ORD$, $-SRE$, $-S(O)RD$ и $-S(O)2RD$;

каждый R^{L2} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, гидроксид- 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, -ORA, -NRBRC, -NRBC(O)RD, -C(O)NRBRC, -C(O)RD, -C(O)OH, -C(O)ORD, -SRE, -S(O)RD и -S(O)₂RD;

R^{N1} выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆ алкила, гидрокси-C₂-C₆ алкила, галоген-C₂-C₆ алкила, amino-C₂-C₆ алкила, циано-C₂-C₆ 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, C₁-C₆ алкила, гидрокси-C₂-C₆ алкила, галоген-C₂-C₆ алкила, amino-C₂-C₆ алкила, циано-C₂-C₆ 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, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкенила, -C(O)-C₁-C₆ алкила, -C(O)-C₁-C₆ циклоалкила, C₁-C₆ алкил-CO₂H, C₁-C₆ алкил-CO₂-C₁-C₆ алкила, -C(O)-C₁-C₃ алкил-O-C₁-C₃ алкил-O-C₁-C₃ алкила, -C(O)-фенила, -C(O)-гетероарила, -C(O)-гетероциклила, -S-C₁-C₆ алкила, -S(O)₂-C₁-C₆ алкила, -S(O)₂-фенила, -S(O)₂-гетероарила, -C(O)NRBRC и -C(O)ORD;

где C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкенил, C(O)-C₁-C₆ алкил, -C(O)-C₁-C₆ циклоалкил, C₁-C₆ алкил-CO₂H, C₁-C₆ алкил-CO₂-C₁-C₆ алкил, -C(O)-гетероциклил, -S-C₁-C₆ алкил и -S(O)₂-C₁-C₆ алкил может необязательно быть замещен одним или более заместителями, каждый независимо выбран из группы, состоящей из фтора, гидроксила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкила (необязательно замещенный одним, двумя или тремя атомами фтора) и S(O)_wC₁-C₆ алкила (где w равно 0, 1 или 2); и

причем -C(O)-фенил, -C(O)-гетероарил, -S(O)₂-фенил и -S(O)₂-гетероарил могут необязательно быть замещены одним или более заместителей, каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, C₁-C₆ алкила (необязательно замещен одним, двумя или тремя атомами фтора), C₁-C₆ алкокси (необязательно замещен одним, двумя или тремя атомами фтора), S(O)₂NRBRC и SO₂F;

R^{N4} выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆ алкила, гидрокси-C₂-C₆ алкила, галоген-C₂-C₆ алкила, amino-C₂-C₆ алкила, циано-C₂-C₆ алкила, -C(O)NR^{BR}C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D и -S(O)₂R^D;

каждый R^{W1} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆ алкила (необязательно замещенного -CO₂H), гидрокси-C₁-C₆ алкила, гидрокси-C₂-C₆ алкил-O-, галоген-C₁-C₆ алкила, amino-C₁-C₆ алкила, циано-C₁-C₆ алкила, оксо, галогена, циано, -ORA, -NRBRC, -NRBRCC, -NRBC(O)RD, -C(O)NRBRC, -C(O)RD, -C(O)OH, -C(O)ORD, -SRE, -S(O)RD и -S(O)₂RD;

каждый R^{W2} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆ алкила, гидрокси-C₁-C₆ алкила, гидрокси-C₂-C₆ алкил-O-, галоген-C₁-C₆ алкила, галоген-C₁-C₆ алкокси, amino-C₁-C₆ алкила, циано-C₁-C₆ алкила, галогена, циано, -ORA, -NRBRC, -NRBC(O)RD, C(O)NRBRC, -C(O)RD, -C(O)OH, -C(O)ORD, -S(RF)_m, -S(O)RD и -S(O)₂RD;

2 R^{W2} 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 с помощью 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, amino- C_1-C_6 алкила, циано- C_1-C_6 алкила, оксо, галогена, циано, $-ORA$, $-NRBRC$, $-NRBC(O)RD$, $-C(O)NRBRC$, $-C(O)RD$, $-C(O)OH$, $-C(O)ORD$, $-SRE$, $-S(O)RD$ и $-S(O)_2RD$;

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, $-ORA$, $-NRBRC$, $-NRBC(O)RD$, $C(O)NRBRC$, $-C(O)RD$, $-C(O)OH$, $-C(O)ORD$, $-S(RF)m$, $-S(O)RD$, $-S(O)_2RD$ и $G1$; или

2 группы R^Y 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 с помощью 1-5 R^X ;

каждый G^1 представляет собой независимо 3-7-членный циклоалкил, 3-7-членный гетероциклил, арил или 5-6-членный гетероарил, причем каждый 3-7-членный циклоалкил, 3-7-членный гетероциклил, арил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен с помощью 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, гало, 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, $-C(O)NRBRC$, $-C(O)RD$ или $-C(O)ORD$;

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^{CC} независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкил-ОН, C_1-C_6 алкил- CO_2H и C_1-C_6 алкил- $CO_2-C_1-C_6$ алкила;

каждый R^D представляет собой независимо 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 представляет собой независимо 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, где D представляет собой мостиковый бициклический циклоалкил, необязательно замещенный с помощью 1-4 R^X .

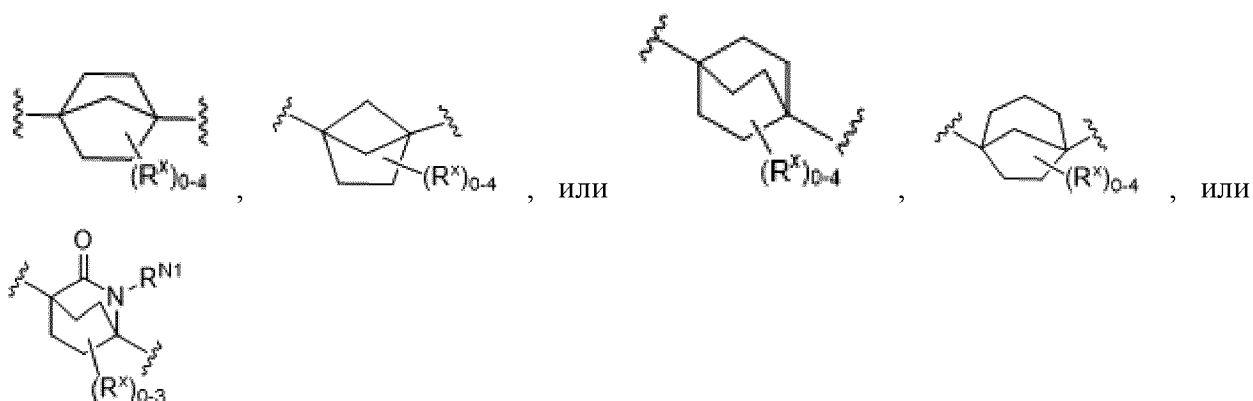
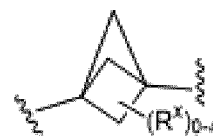
3. Соединение по любому из пп. 1-2, где D представляет собой мостиковый бициклический 5-8-членный циклоалкил, необязательно замещенный с помощью 1-4 R^X .

4. Соединение по любому из пп. 1-3, где 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 или 2-азабицикло[2.2.2]октан, каждый из которых необязательно замещен с помощью групп 1-4 R^X .

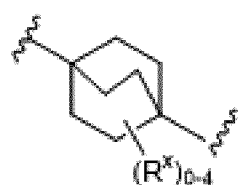
5. Соединение по любому из пп. 1-4, где D представляет собой



6. Соединение по любому из пп. 1-5, где D представляет собой



7. Соединение по любому из пп. 1-5, где D представляет собой

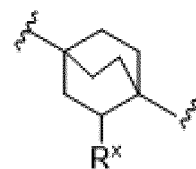


8. Соединение по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что D замещен 0 R^X .

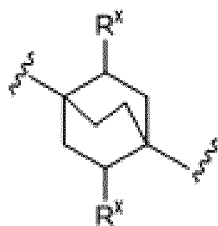


9. Соединение по любому из пп. 1-8, где D представляет собой

10. Соединение по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что D замещен 1 или 2 R^X .



11. Соединение по любому из пп. 1-7 и 10, где D представляет собой



или

12. Соединение по любому из пп. 10-11, где каждый R^X независимо выбран из группы, состоящей из оксо, -ОН, -C(O)ОН, -C(O)ORD, галогена и гидроксигруппы, -C₁-C₆ алкила.

13. Соединение по любому из пп. 1-12, где L^1 представляет собой связь, 2-7-членный гетероалкилен, -NR^{N2}- или -O-, причем 2-7-членный гетероалкилен необязательно замещен 1-5 R^{L1} .

14. Соединение по любому из пп. 1-13, где L^1 представляет собой связь, 2-7-членный гетероалкилен, -NR^{N2}- или -O-, причем 2-7-членный гетероалкилен замещен 0 R^{L1} .

15. Соединение по любому из пп. 1-14, где L^1 выбран из связи, CH₂O-*, CH₂OCH₂-, -NCH₃-, -NH- или -O-, где «-*» указывает точку присоединения к А.

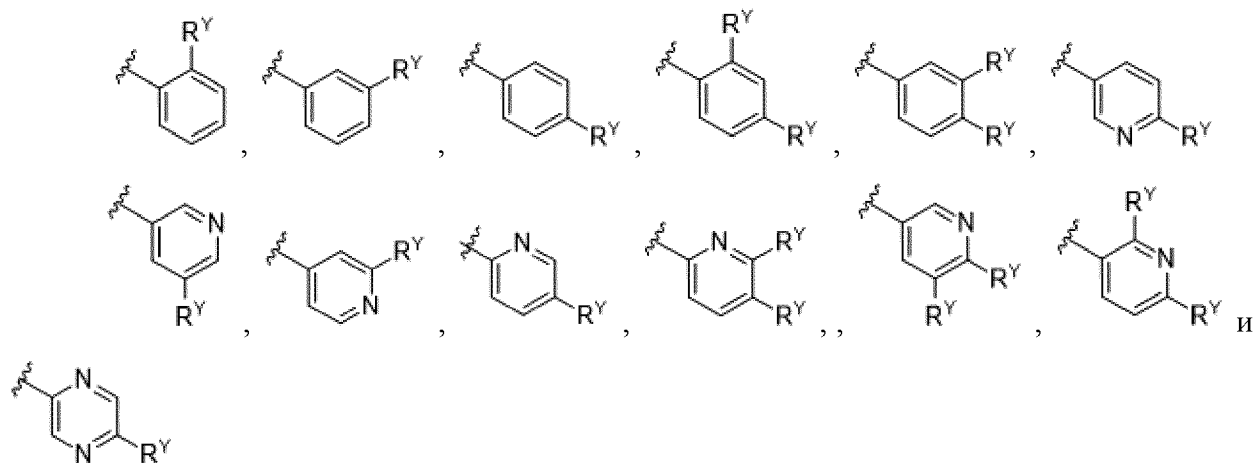
16. Соединение по любому из пп. 1-15, где R^1 представляет собой водород или CH₃.

17. Соединение по любому из пп. 1-16, где R^2 представляет собой водород или CH₃.

18. Соединение по любому из пп. 1-17, где А представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил; где фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-5 R^Y , и каждый R^Y независимо представляет собой C₁-C₆ алкил, галоген-C₁-C₆ алкил, галоген, циано, -ORA или G¹.

19. Соединение по любому из пп. 1-18, где А представляет собой фенил, пиазин или пиридил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-2 групп R^Y .

20. Соединение по любому из пп. 1-19, отличающееся тем, что А выбран из группы, состоящей из:



21. Соединение по любому из пп. 1-20, где каждый R^Y независимо выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, CHF_2 , CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, OCH_3 , OCHF_2 , OCF_3 , OCH_2CF_3 , $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ и CN .

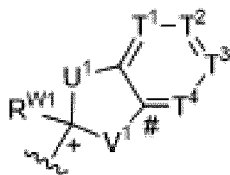
22. Соединение по любому из пп. 1-19, где L^2 представляет собой связь или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилен, причем $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилен необязательно замещен 1-5 R^{L2} .

23. Соединение по любому из пп. 1-22, где L^2 представляет собой связь или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилен, причем $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилен необязательно замещен 0 R^{L2} .

24. Соединение по любому из пп. 1-23, где L^2 выбран из связи или $\text{CH}_2\text{O}-^*$, где «-» указывает точку присоединения к А.

25. Соединение по любому из пп. 1-24, где L^2 представляет собой связь.

26. Соединение по любому из пп. 1-25, где W представлен формулой (W-a):



Формула (W-a)

где:

T^1 представляет собой азот или $\text{C}(\text{R}^{W2})$;

T^2 представляет собой азот или $\text{C}(\text{R}^{W2})$;

T^3 представляет собой азот или $\text{C}(\text{R}^{W2})$;

T^4 представляет собой азот или $\text{C}(\text{R}^{W2})$;

причем не более чем два из T^1 , T^2 , T^3 и T^4 могут быть азотом;

U^1 выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^{N3}-$ и $-\text{S}(\text{O})_w-$ (где w равно 0, 1 или 2);

V^1 выбран из группы, состоящей из $+\text{O}-\#$, $+\text{C}(\text{R}^{V11}\text{R}^{V12})-\#$, $+\text{C}(\text{R}^{V11}\text{R}^{V12})-\text{C}(\text{O})-\#$, $+\text{C}(\text{R}^{V11}\text{R}^{V12})-\text{C}(\text{R}^{V13}\text{R}^{V14})-\#$, $+\text{C}(\text{R}^{V15}\text{R}^{V16})-\text{O}-\#$, $+\text{C}(\text{R}^{V15}\text{R}^{V16})-\text{NR}^{N3}-\#$, $+\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{N3}-\#$, $+\text{NR}^{N3}-\#$, $+\text{O}-\text{C}(\text{R}^{V15}\text{R}^{V16})-\#$, $+\text{NR}^{N3}-\text{C}(\text{R}^{V15}\text{R}^{V16})-\#$, $+\text{NR}^{N3}-\text{C}(\text{O})-\#$, $+\text{C}(\text{O})-\text{O}-\#$, $+\text{O}-\text{C}(\text{O})-\#$, $+\text{C}(\text{R}^{V15}\text{R}^{V16})-\text{S}(\text{O})_w-\#$ и $+\text{S}(\text{O})_w-\text{C}(\text{R}^{V15}\text{R}^{V16})-\#$ (где w равно 0, 1 или 2); где «+» и «-» указывают точки присоединения V^1 , как указано в формуле (W-a);

причем если V^1 представляет собой $+\text{O}-\#$, $+\text{NR}^{N3}-\#$ или $+\text{C}(\text{R}^{V11}\text{R}^{V12})-\#$, U^1 не является связью;

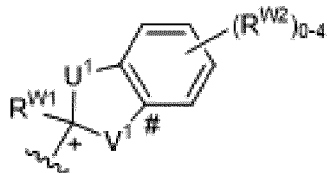
R^{V11} и R^{V12} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, гидрокси- $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, галоген- $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, амино- $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, циано- $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, галогена, циано, $-\text{OR}^A$, $-\text{NR}^{\text{BRC}}$, $-\text{NR}^{\text{BRC}^{\text{CC}}}$, $-\text{NR}^{\text{BRC}}(\text{O})\text{R}^D$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{BRC}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^D$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^D$, $-\text{SR}^E$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^D$ и $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^D$;

R^{V13} и R^{V14} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, гидрокси- $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, галоген- $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, амино- $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, циано- $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, галогена, циано, $-\text{OR}^A$, $-\text{NR}^{\text{BRC}}$, $-\text{NR}^{\text{BRC}^{\text{CC}}}$, $-\text{NR}^{\text{BRC}}(\text{O})\text{R}^D$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{BRC}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^D$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^D$, $-\text{SR}^E$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^D$ и $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^D$;

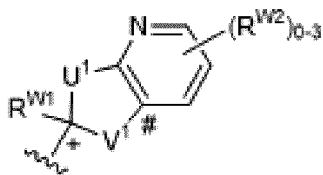
R^{V15} и R^{V16} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, гидрокси- C_2 - C_6 алкила, галоген- C_2 - C_6 алкила, amino- C_2 - C_6 алкила, циано- C_2 - C_6 алкила, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$ и $-C(O)OR^D$; и

R^{W1} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила.

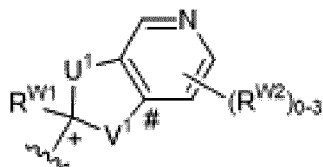
27. Соединение по п. 26, где W представлен формулой (W-a-1), формулой (W-a-2), формулой (W-a-3), формулой (W-a-4) или формулой (W-a-5):



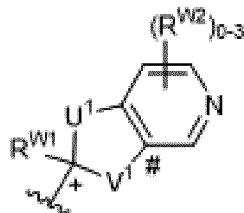
Формула (W-a-1),



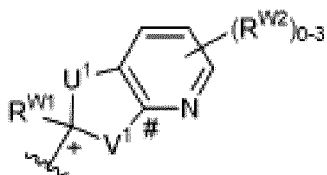
Формула (W-a-2),



Формула (W-a-3),

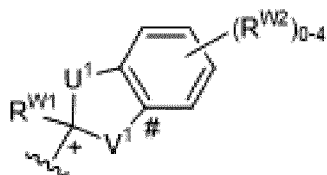


Формула (W-a-4) или



Формула (W-a-5).

28. Соединение по п. 27, где W представлен формулой (W-a-1):



Формула (W-a-1).

29. Соединение по любому из пп. 26-28, где U^1 выбран из группы, состоящей из связи, $-O-$ и $-NR^{N3}-$; и V^1 выбран из группы, состоящей из $+O-\#$, $+C(R^{V11}R^{V12})-\#$, $+C(R^{V11}R^{V12})-C(R^{V13}R^{V14})-\#$, $+C(R^{V15}R^{V16})-O-\#$, $+C(R^{V11}R^{V12})-C(O)-\#$, $+O-C(R^{V15}R^{V16})-\#$, $+C(R^{V15}R^{V16})-NR^{N3}-\#$ и $+C(O)-NR^{N3}-\#$; где « $+$ » и « $-\#$ » указывают точки присоединения V^1 , как указано в формуле (W-a); и причем если V^1 представляет собой $+O-\#$ или $+C(R^{V11}R^{V12})-\#$, то U^1 не является связью.

30. Соединение по любому из пп. 26-28, где каждый из R^{V11} , R^{V12} , R^{V13} и R^{V14} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_1-C_3 алкила, циано, $-OR^A$, $-NR^BR^C$ и $-NR^BR^{CC}$.

31. Соединение по любому из пп. 26-30, где каждый из R^{V11} , R^{V12} , R^{V13} и R^{V14} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила и $-NR^BR^{CC}$.

32. Соединение по любому из пп. 26-31, где каждый из R^{V15} и R^{V16} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_3 алкила.

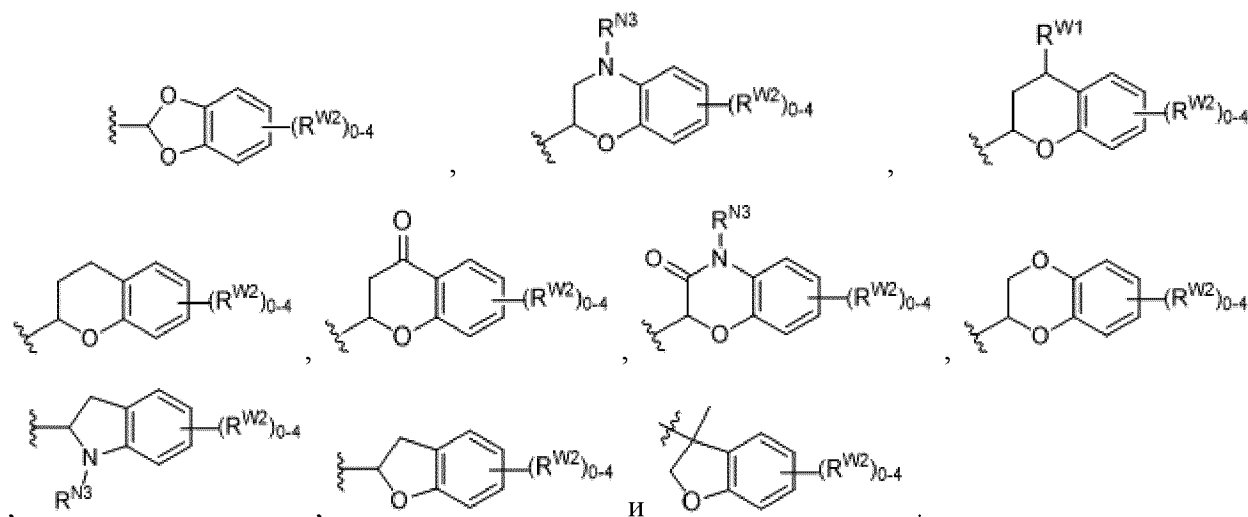
33. Соединение по любому из пп. 26-32, где каждый из R^{V15} и R^{V16} представляет собой водород.

34. Соединение по любому из пп. 26-32, где U^1 выбран из группы, состоящей из связи, $-O-$, $-NH-$ и $-NCH_3-$; и V^1 выбран из группы, состоящей из $+O-\#$, $+CH_2-\#$, $+CH_2-CH_2-\#$, $+CH_2-C(O)-\#$, $+CH_2-O-\#$, $+O-CH_2-\#$, $+CH_2-NH-\#$, $+CH_2-NCH_3-\#$, $+C(O)-NH-\#$ и $+C(O)-NCH_3-\#$, и где « $+$ » и « $-\#$ » указывают точки присоединения V^1 , как указано в формуле (W-a).

35. Соединение по любому из пп. 26-34, где R^{W1} выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, CH_3 , $NH(CH_2)_2OH$, $NH(CH_2)_2CO_2H$ и $NH(CH_2)_2CO_2CH_3$.

36. Соединение по любому из пп. 26-35, где W представляет собой фрагмент бензо[d][1,3]диоксола, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазина, хромана, хроман-4-она, 2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-она, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксина, индолина или 2,3-дигидробензофурана; причем каждый из которых присоединен к $L2$ посредством насыщенного атома углерода, и при этом каждый из которых необязательно замещен на одном или более доступных ненасыщенных углеродах с помощью 1-4 R^{W2} , и при этом каждый R^{W2} независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, галоген- C_1-C_6 алкила, галогена, оксо, циано и $-OR^A$.

37. Соединение по любому из пп. 26-36, где W выбран из группы, состоящей из:

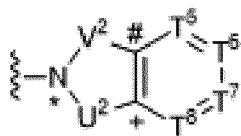


38. Соединение по любому из пп. 1-24, где L^2 представляет собой C_1 - C_6 алкилен, необязательно замещенный 1-5 R^{L2} .

39. Соединение по любому из пп. 1-24 и 38, где L^2 представляет собой C_1 - C_6 алкилен, замещенный 0 R^{L2} .

40. Соединение по любому из пп. 1-24 и 38-39, где L^2 представляет собой CH_2 -, где «-» указывает точку присоединения к W.

41. Соединение по любому из пп. 1-24 и 38-40, где W представлен формулой (W-b):



Формула (W-b)

где:

T^5 представляет собой азот или $C(R^{W2})$;

T^6 представляет собой азот или $C(R^{W2})$;

T^7 представляет собой азот или $C(R^{W2})$;

T^8 представляет собой азот или $C(R^{W2})$;

причем не более чем два из T^5 , T^6 , T^7 и T^8 могут быть азотом;

V^2 выбран из группы, состоящей из $^*-C(R^{V21}R^{V22})-^{\#}$, $^*-C(R^{V21}R^{V22})-C(R^{V23}R^{V24})-^{\#}$, $^*-C(R^{V21}R^{V22})-C(R^{V23}R^{V24})-C(R^{V23}R^{V24})-^{\#}$, $^*-C(R^{V21}R^{V22})-C(R^{V21}R^{V22})-O-^{\#}$, $^*-C(R^{V21}R^{V22})-C(R^{V21}R^{V22})-NR^{N3}-^{\#}$, $^*-C(R^{V21}R^{V22})-NR^{N3}-^{\#}$, $^*-C(O)-C(R^{V23}R^{V24})-^{\#}$, $^*-C(O)-C(R^{V23}R^{V24})-C(R^{V23}R^{V24})-^{\#}$, $^*-C(O)-NR^{N3}-^{\#}$ и $^*-C(O)-O-^{\#}$, где «-» и «-» указывают точки присоединения V^2 , как указано в формуле (W-b);

U^2 выбран из группы, состоящей из связи, $^*-C(O)-$ и $^*-C(R^{U21}R^{U22})-$, где «-» и «-» указывают точки присоединения U^2 , как указано в формуле (W-b);

причем если V^2 представляет собой $^*-C(R^{V21}R^{V22})-^{\#}$, U^2 не является связью;

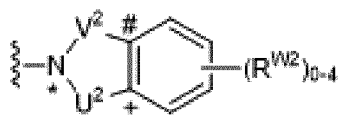
R^{U21} и R^{U22} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, гидрокси- C_2 - C_6 алкила, галоген- C_2 - C_6 алкила, амино- C_2 - C_6 алкила, циано- C_2 - C_6

алкила, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, C_1-C_6 алкил- $C(O)OH$ и C_1-C_6 алкил- $C(O)OR^D$;

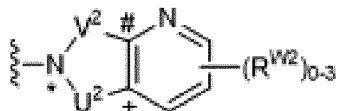
R^{V21} и R^{V22} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидроксид- C_2-C_6 алкила, галоген- C_2-C_6 алкила, амино- C_2-C_6 алкила, циано- C_2-C_6 алкила, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$ и $-C(O)OR^D$; и

R^{V23} и R^{V24} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидроксид- 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, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$ и $-S(O)_2R^D$.

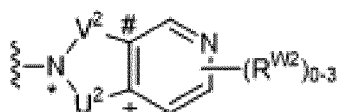
42. Соединение по п. 41, где W представлен формулой (W-b-1), формулой (W-b-2), формулой (W-b-3), формулой (W-b-4) или формулой (W-b-5):



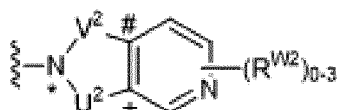
Формула (W-b-1),



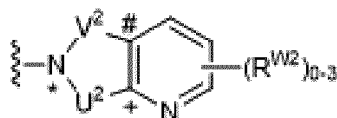
Формула (W-b-2),



Формула (W-b-3),

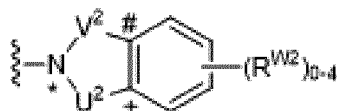


Формула (W-b-4) или



Формула (W-b-5).

43. Соединение по п. 42, где W представлен формулой (W-b-1):



Формула (W-b-1).

44. Соединение по любому из пп. 41-43, где 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 «-#» указывают точки присоединения V^2 , как указано в формуле (W-b).

45. Соединение по любому из пп. 41-44, где каждый из R^{V21} и R^{V22} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_3 алкила.

46. Соединение по любому из пп. 41-45, где каждый из R^{V21} и R^{V22} представляет собой водород.

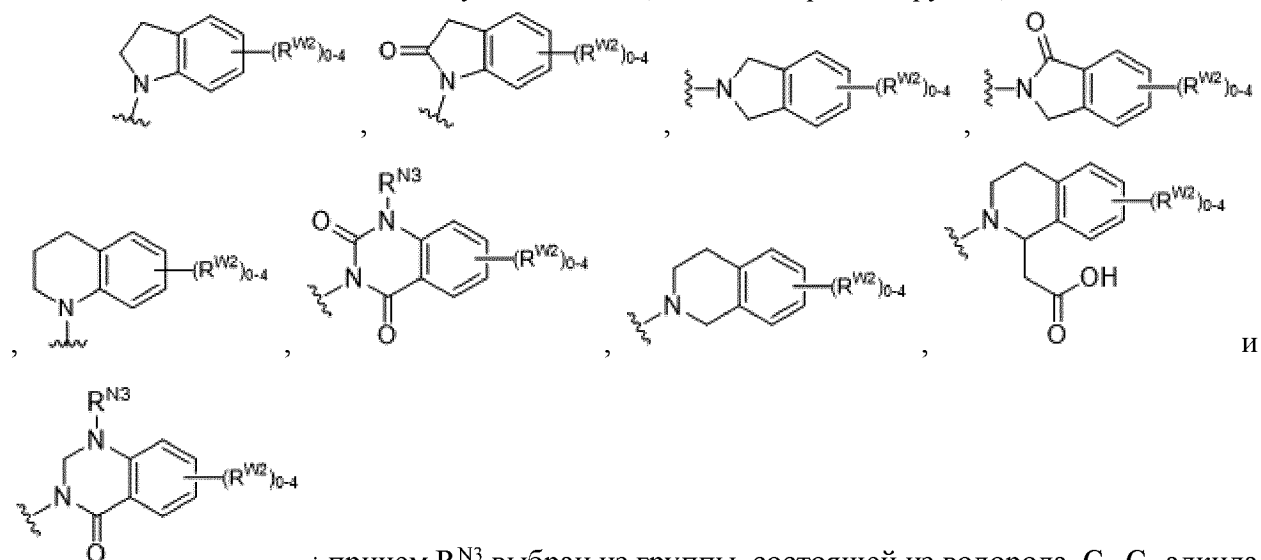
47. Соединение по любому из пп. 41-46, где каждый из R^{V23} и R^{V24} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_1 - C_3 алкила, циано, $-OR^A$ и $-NR^B R^C$.

48. Соединение по любому из пп. 41-47, где каждый из R^{V23} и R^{V24} представляет собой водород.

49. Соединение по любому из пп. 41-48, где U^2 выбран из группы, состоящей из связи, $^*-C(O)^{-}$, $^*-CH_2^{-}$ и $^*-CH(CH_2CO_2H)^{-}$, где «*-» и «-+» указывают точки присоединения U^2 , как указано в формуле (W-b); 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 «-#» указывают точки присоединения V^2 , как указано в формуле (W-b).

50. Соединение по любому из пп. 41-49, где W представляет собой фрагмент индолина, индолин-2-она, изоиндолина, изоиндолин-1-она, 1,2,3,4-тетрагидрохинолина, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, хиназолин-2,4(1H,3H)-диона или 2,3-дигидрохиназолин-4(1H)-она; причем каждый из которых присоединен к L2 посредством атома азота, и причем каждый из которых необязательно замещен на одном или более доступных ненасыщенных атомах углерода с помощью 1-4 R^{W2} , и при этом каждый R^{W2} независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, галоген- C_1 - C_6 алкила, гидроксигруппы- C_2 - C_6 алкил-О-, галогена, циано и $-OR^A$.

51. Соединение по любому из пп. 41-50, где W выбран из группы, состоящей из:



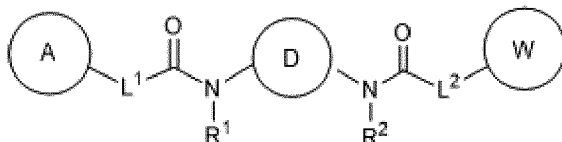
; причем R^{N3} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и гидроксигруппы- C_2 - C_6 алкила.

52. Соединение по любому из пп. 1-51, где каждый R^Y независимо выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, CHF_2 , CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, OCH_3 , OCHF_2 , OCF_3 , OCH_2CF_3 , $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ и CN .

53. Соединение по любому из пп. 1-51, где 2 R^Y на смежных углеродах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 1,3-диоксоланильное кольцо, которое необязательно замещено с помощью 1-2 R^X .

54. Соединение по п. 53, где каждый R^X представляет собой независимо фтор.

55. Соединение по любому из пп. 1-54, где 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 или бицикло[2.2.2]октанил, каждый из которых необязательно замещен 1-4 R^X группами;

L^1 выбран из группы состоящей из связи, $\text{CH}_2\text{O}-^*$, $\text{CH}_2\text{OCH}_2-^*$, $-\text{NCH}_3-$, $-\text{NH}-$ и $-\text{O}-$, где «-» указывает точку присоединения к A;

L^2 представляет собой связь;

R^1 выбран группы, состоящей из водорода и CH_3 ;

R^2 выбран группы, состоящей из водорода и CH_3 ;

A представляет собой фенил, пиразин или пиридил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-5 групп R^Y .

W представляет собой фрагмент бензо[d][1,3]диоксила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазина, хромана, 2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-она, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксида, индолина или 2,3-дигидробензофурана; причем каждый из которых присоединен к L^2 посредством насыщенного атома углерода, и при этом каждый из которых необязательно замещен на одном или более доступных ненасыщенных атомах углерода с помощью 1-4 групп R^{W2} , и при этом 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин, 2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он и индолин могут независимо быть замещены на доступном атоме азота с помощью водорода или CH_3 ;

каждый R^{W2} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, CHF_2 , CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, OCH_3 , OCHF_2 , OCF_3 , OCH_2CF_3 , $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ и CN ; или

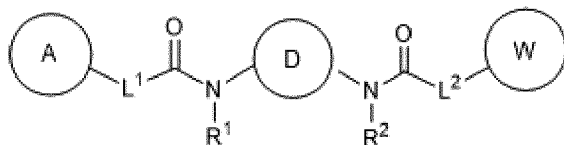
2 группы R^{W2} на смежных углеродах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 1,3-диоксоланильное кольцо, которое необязательно замещено с помощью 1-2 атомов фтора.

каждый R^X представляет собой независимо фтор, оксо, OH, OCH_3 , $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ или $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$; и

каждый R^Y независимо представляет собой хлор, фтор, CHF_2 , CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, OCH_3 , OCHF_2 , OCF_3 , OCH_2CF_3 , $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ или CN ; или

2 группы R^Y на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 1,3-диоксоланильное кольцо, которое необязательно замещено с помощью 1-2 атомов фтора.

56. Соединение по любому из пп. 1-54, отличающееся тем, что соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (I-b):



Формула (I-b)

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

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

L^1 выбран из группы состоящей из связи, $\text{CH}_2\text{O}-*$, $\text{CH}_2\text{OCH}_2-*$, $-\text{NCH}_3-$, $-\text{NH}-$ и $-\text{O}-$, где «-» указывает точку присоединения к A;

L^2 представляет собой CH_2-* , где «-» указывает точку присоединения к W;

R^1 выбран группы, состоящей из водорода и CH_3 ;

R^2 выбран группы, состоящей из водорода и CH_3 ;

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

W представляет собой фрагмент индолина; причем индолин присоединен к L^2 посредством атома азота, и при этом индолин необязательно замещен на одном или более доступных ненасыщенных атомах углерода с помощью 1-4 групп R^{W2} ;

каждый R^{W2} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, CHF_2 , CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, OCH_3 , OCHF_2 , OCF_3 , OCH_2CF_3 , $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ и CN ; или

2 группы R^{W2} на смежных углеродах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 1,3-диоксоланильное кольцо, которое необязательно замещено с помощью 1-2 атомов фтора.

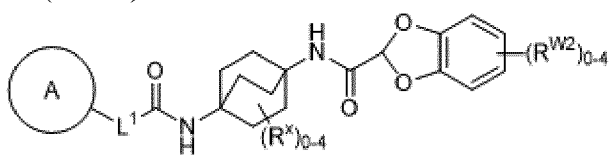
каждый R^X представляет собой независимо фтор, оксо, OH, OCH_3 , $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ или $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$; и

каждый R^Y независимо представляет собой хлор, фтор, CHF_2 , CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, OCH_3 , OCHF_2 , OCF_3 , OCH_2CF_3 , $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ или CN ; или

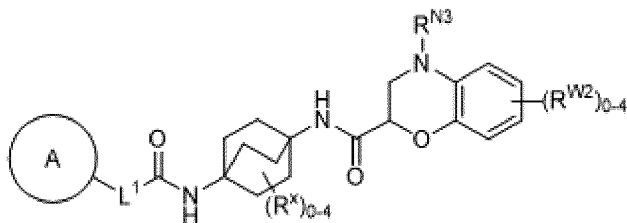
2 группы R^Y на смежных атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 1,3-диоксоланильное кольцо, которое необязательно замещено с помощью 1-2 атомов фтора.

57. Соединение по любому из пп. 1-56, причем соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-c-1), формулы (I-c-2), формулы (I-c-3), формулы (I-c-4),

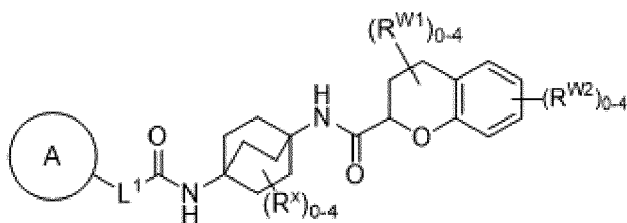
формулы (I-c-5), формулы (I-c-6), формулы (I-c-7), формулы (I-c-8), формулы (I-c-9) или формулы (I-c-10):



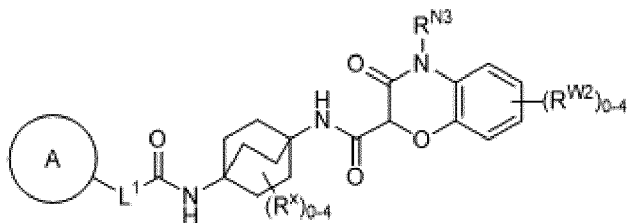
Формула (I-c-1)



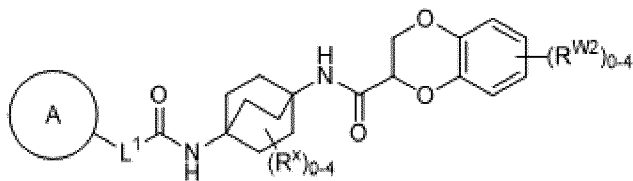
Формула (I-c-2)



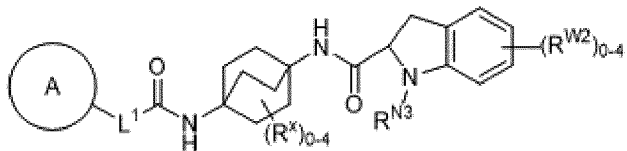
Формула (I-c-3)



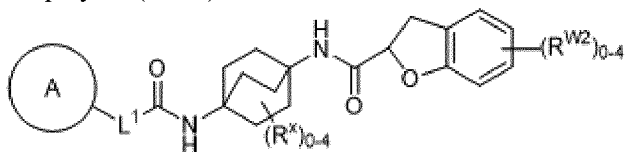
Формула (I-c-4)



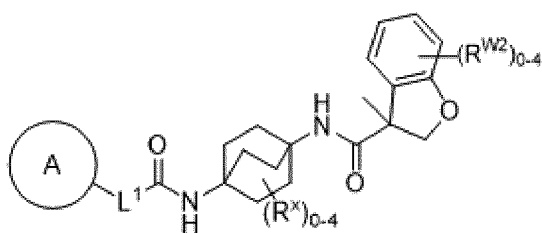
Формула (I-c-5)



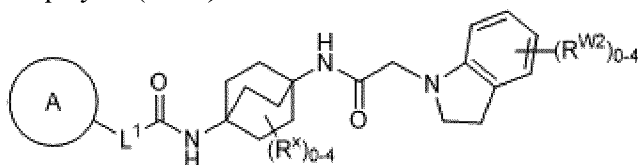
Формула (I-c-6)



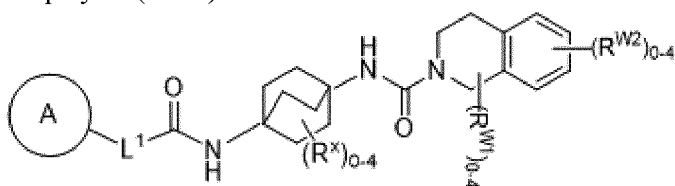
Формула (I-c-7)



Формула (I-c-8)



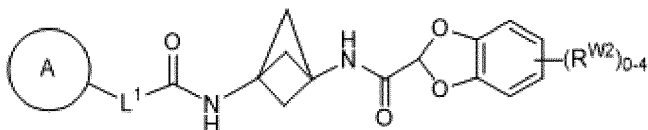
Формула (I-c-9)



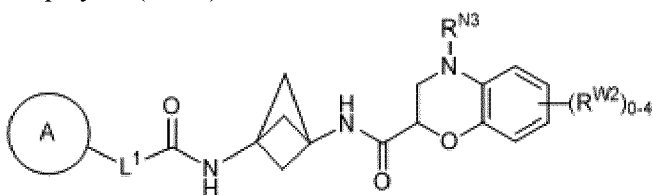
Формула (I-c-10)

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

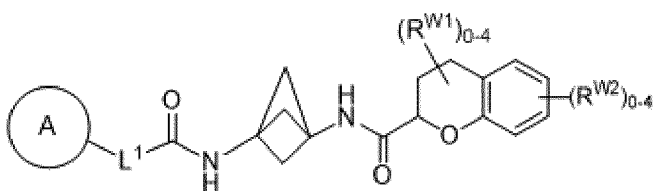
58. Соединение по любому из пп. 1-56, причем соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-d-1), формулы (I-d-2), формулы (I-d-3), формулы (I-d-4), формулы (I-d-5), формулы (I-d-6), формулы (I-d-7), формулы (I-d-8), формулы (I-d-9) или формулы (I-d-10):



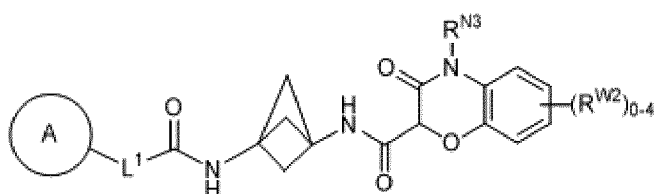
Формула (I-d-1)



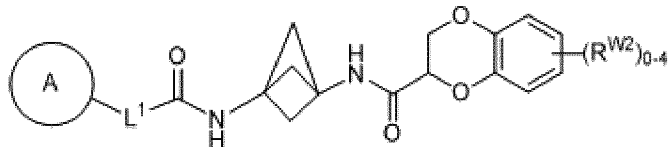
Формула (I-d-2)



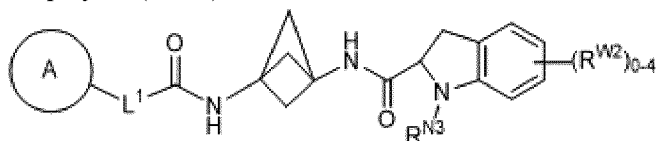
Формула (I-d-3)



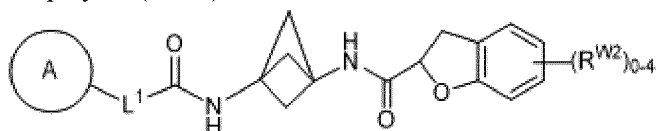
Формула (I-d-4)



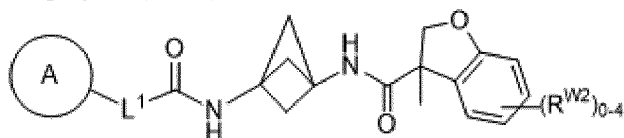
Формула (I-d-5)



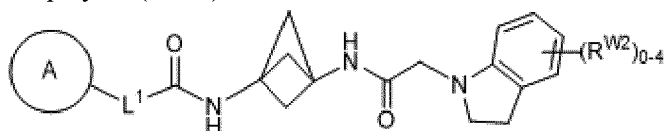
Формула (I-d-6)



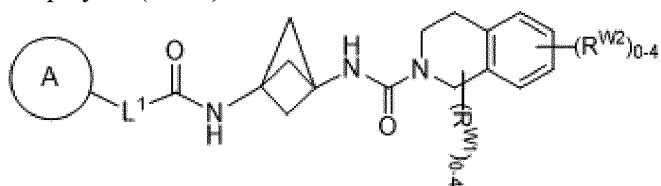
Формула (I-d-7)



Формула (I-d-8)



Формула (I-d-9)



Формула (I-d-10)

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

59. Соединение по любому из пп. 1-58, причем соединение выбрано из любого соединения, указанного в таблице 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, N-оксида или стереоизомера.

60. Фармацевтически приемлемая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-59 и фармацевтически приемлемый носитель.

61. Композиция для применения при лечении нейродегенеративного заболевания, лейкодистрофии, рака, воспалительного заболевания, аутоиммунного заболевания, вирусной инфекции, кожного заболевания, фиброзного заболевания, гемоглобинопатии, заболевания почек, состояния потери слуха, заболевания глаз, заболевания опорно-двигательного аппарата, метаболического заболевания или митохондриального заболевания у субъекта, причем композиция содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрата, таутомер, N-оксид или стереоизомер, как описано в любом из пп. 1-59.

62. Композиция по п. 61, причем нейродегенеративное заболевание включает в себя лейкодистрофию, лейкоэнцефалопатию, гипомиелинизирующую или демиелинизирующую болезнь, синдром умственной отсталости, нарушение когнитивных функций, дисфункцию глиальных клеток или травму головного мозга.

63. Композиция по любому из пп. 61 или 62, причем нейродегенеративное заболевание включает в себя болезнь исчезающего белого вещества головного мозга, детскую атаксию с гипомиелинизацией ЦНС, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, болезнь Крейтцфельда-Якоба, лобно-височную деменцию, болезнь Герстмана-Штраусслера-Шейнкера, болезнь Хантингтона, деменцию, болезнь куру, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона или прионную болезнь.

64. Композиция по любому из пп. 61-63, отличающаяся тем, что нейродегенеративное заболевание включает в себя болезнь исчезающего белого вещества головного мозга.

65. Композиция по п. 61, отличающаяся тем, что рак включает в себя рак поджелудочной железы, рак груди, множественную миелому или рак секреторных клеток.

66. Композиция по п. 61, причем воспалительное заболевание включает в себя послеоперационную когнитивную дисфункцию, артрит, системную красную волчанку (SLE), тяжелую миастению, сахарный диабет, синдром Гийена-Барре, энцефалит Хашимото, тиреоидит Хашимото, анкилозирующий спондилит, псориаз, синдром Шегрена, васкулит, гломерулонефрит, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Бехчета, болезнь Крона, язвенный колит, буллезный пемфигоид, саркоидоз, ихтиоз, офтальмопатию Грейвса, воспалительную болезнь кишечника, болезнь Аддисона, витилиго, обыкновенные угри, целиакию, хронический простатит, воспалительное заболевание таза, реперфузионную травму, саркоидоз, отторжение трансплантата, интерстициальный цистит, атеросклероз или атопический дерматит.

67. Композиция по п. 61, причем заболевание опорно-двигательного аппарата включает в себя мышечную дистрофию, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, первичный боковой склероз, прогрессирующую мышечную атрофию, прогрессирующий бульбарный паралич, псевдобульбарный паралич, мышечную атрофию позвоночника, прогрессирующую спинобульбарную мышечную атрофию, спастичность спинного мозга, мышечную атрофию позвоночника, тяжелую миастению, невралгию, фибромиалгию, болезнь Мачадо-Джозефа, синдром крампи-фасцикуляции, атаксию

Фридриха, расстройство мышечной атрофии, миопатию с тельцами-включениями, заболевание моторных нейронов или паралич.

68. Композиция по п. 61, причем метаболическое заболевание включает в себя безалкогольный стеатогепатит (NASH), безалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), фиброз печени, ожирение, болезнь сердца, атеросклероз, артрит, цистиноз, диабет, фенилкетонурию, пролиферативную ретинопатию или болезнь Кернса-Сейра.

69. Композиция по п. 61, в которой митохондриальное заболевание связано с или является результатом дисфункции митохондрий, одной или более мутаций митохондриального белка или одной или более мутаций митохондриальной ДНК.

70. Композиция по п. 61 или 69, причем митохондриальное заболевание представляет собой митохондриальную миопатию.

71. Композиция по любому из пп. 61 и 69-70, причем митохондриальное заболевание выбрано из группы, включающей в себя синдром Барта, хроническую прогрессирующую внешнюю офтальмоплегию (сPEO), синдром Кернса-Сейра (KSS), синдром Ли (например, MILS или наследуемый по материнской линии синдром Ли), синдромы истощения митохондриальной ДНК (MDDS, например, синдром Альперса), 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.

72. Композиция по п. 61, причем аутоиммунное заболевание выбрано из группы, включающей в себя ахалазию, болезнь Аддисона, болезнь Стилла у взрослых, агаммаглобулонию, 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, вызванная аутоиммунными причинами (AIED), аутоиммунный миокардит, аутоиммунный оофорит, аутоиммунный орхит, аутоиммунный панкреатит, аутоиммунную ретинопатию, аутоиммунную крапивницу, аксонную и нейронную невропатию (AMAN), болезнь Бало, болезнь Бехчета, доброкачественный пемфигоид слизистых оболочек, буллезный пемфигоид, болезнь Кастлемана (CD), целиакию, болезнь Шагаса, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (CIDP), хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (CRMO), синдром Чарга-Стросса (CSS) или эозинофильный гранулематоз (EGPA), рубцующийся пемфигоид, синдром Когана, холодовую 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, пурпура Шенлейна-Геноха (HSP), герпес беременных или пемфигоид беременных (PG), гнойный гидраденит (HS) (инверсное акне), гипогаммаглобулонемия, нейропатию, связанную с IgA, связанное с IgG4 склерозирующее заболевание, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру (ITP), миозит с тельцами включения (IBM), интерстициальный цистит (IC), ювенильный артрит, 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), волчанку, 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, тяжелую миастению, миозит, нарколепсию, неотанальную волчанку, нейромиелит зрительного нерва, нейтропению, рубцующийся пемфигоид глаз, неврит зрительного нерва, палиндромный ревматизм (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 (PA), синдром POEMS, узелковый полиартериит, полиэндокринный синдром I типа, полиэндокринный синдром II типа, полиэндокринный синдром III типа, ревматическую полимиалгию, полимиозит, постинфарктный перикардит, посткардиотомный синдром, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, дерматит, вызванный прогестероном, псориаз, псориатический артрит, истинную эритроцитарную аплазию (PRCA), гангренозную пиодермию, феномен Рейно, реактивный артрит, симпатическую рефлекторную дистрофию, рецидивирующий полихондрит, 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, симпатическую офтальмию (SO), синдром Такаясу, височный артрит/гигантоклеточный артрит, тромбоцитопеническую пурпуру (TTP), синдром Толоса-Ханта (THS), поперечный миелит, диабет 1 типа, язвенный колит (UC), недифференцированное заболевание соединительной ткани (UCTD), увеит, васкулит, витилиго, синдром Фогта-Коянаги-Харада и гранулематоз Вегенера (или гранулематоз с ангиопатией (GPA)).

73. Композиция по п. 61, причем вирусная инфекция выбрана из группы, включающей в себя грипп, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и герпес.

74. Композиция по п. 61, причем кожное заболевание выбрано из группы, включающей в себя угревую сыпь, очаговую алопецию, базальноклеточный рак, болезнь Боуэна, врожденную эритропоэтическую порфирию, контактный дерматит, болезнь Дарье, диссеминированный поверхностный актиновый порокератоз, дистрофический буллезный эпидермолиз, экзему (атопическая экзема), болезнь Педжета вне молочной железы, простой буллезный эпидермолиз, эритропоэтическую протопорфирию, грибковые инфекции ногтей, болезнь Хейли-Хейли, простой герпес, гнойный гидраденит, гирсутизм, гипергидроз, ихтиоз, импетиго, келоиды, волосяной кератоз, плоский лишай, склеротический лишай, меланому, меланодермию, пузырчатку слизистых оболочек, пузырчатку, вульгарную пузырчатку, лихеноидный параспориоз, красный волосяной лишай, подошвенные бородавки (кожные наросты), полиморфный фотодерматоз, псориаз, бляшковидный псориаз, гангренозную пиодермию, розацеа, чесотку, склеродермию, опоясывающий лишай, плоскоклеточную карциному, синдром Свита, крапивницу, ангионевротический отек и витилиго.

75. Композиция по п. 61, причем фиброзное заболевание выбрано из группы, включающей в себя адгезивный капсулит, жесткость артерий, артрофиброз, фиброз предсердий, сердечной фиброз, цирроз, врожденный фиброз печени, болезнь Крона, муковисцидоз, контрактуры Дюпюитрена, эндомикардиальный 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, силикоз и ремоделирование желудочков.

76. Композиция по п. 61, причем что гемоглобинопатия выбрана из группы, включающей в себя «доминантную» β -талассемию, приобретенную (токсическую) метгемоглобинемию, карбоксигемоглобинемию, врожденную гемолитическую анемию с тельцами Гейнца, 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/болезнь, 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.

77. Композиция по п. 61, причем заболевание почек, выбрано из группы, включающей в себя синдром Абдергальдена-Кауфмана-Лигнакского (нефропатический

цистиноз), абдоминальный компартмент-синдром, индуцированную ацетаминофеном нефротоксичность, острую почечную недостаточность/острое повреждение почек, острую лобарную нефронию, острую фосфатную нефропатию, острый трубкулярный некроз, дефицит аденинфосфорибозилтрансферазы, аденовирусный нефрит, синдром Алажиля, синдром Альпорта, амилоидоз, васкулит ANCA, связанный с эндокардитом и другими инфекциями, ангиомиолипому, анальгетическую нефропатию, анорексию, нервную анорексию и заболевание почек, антитела к ангиотензину и фокально-сегментарный гломерулосклероз, антифосфолипидный синдром, связанный с анти-ФНО- α -терапией гломерулонефрит, мутации APOL1, синдром явного избытка минералокортикоидов, вызванную аристолохиевой кислотой нефропатию, вызванную китайскими травами нефропатию, балканскую эндемическую нефропатию, артериовенозные аномалии и свищи урологического тракта, аутосомно-доминантную гипокальциемию, синдром Барде-Бидля, синдром Бартера, соли для ванн и острое повреждение почек, пивную потоманию, битурию, вызванное β -талассемией заболевание почек, желчно-канальцевую нефропатию, нефропатию в неповрежденной почке из-за вируса полиомы ВК, разрыв мочевого пузыря, диссинергию сфинктера мочевого пузыря, тампонаду мочевого пузыря, нефропатию перебежчиков, вирус Бурбона и острое повреждение почек, сбор сожженного сахарного тростника и острую дисфункцию почек, препарат Байетта и почечную недостаточность, C1q нефропатию, C3 гломерулопатию, C3 гломерулопатию с моноклональной гаммопатией, C4 гломерулопатию, нефротоксичность ингибитора кальциневрина, отравление Callilepis Laureola, острую почечную недостаточность из-за каннабиноидной гиперемезии, кардиоренальный синдром, индуцированное карфилзомибом почечное повреждение, нефропатию CFHR5, болезнь Шарко-Мари-Тута с гломерулопатией, китайские лекарственные травы и нефротоксичность, вишневый концентрат и острое повреждение почек, холестериную эмболию, синдром Чарга-Штрауса, хилурию, цилиопатию, кокаин и почки, застуженный диурез, нефротоксичность из-за колистина, коллагено-фибротическую гломерулопатию, коллапсирующую гломерулопатию, коллапсирующую гломерулопатию, связанную с ЦМВ, связанную с комбинированной антиретровирусной (сART) терапией 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, связанное с кризотинибом острое повреждение почек, криокристалглобулинемию, криоглобулинемию, индуцированную глобулиновыми кристаллами нефропатию, индуцированное кристаллами острое повреждение почек, кристалл-накапливающий гистиоцитоз, приобретенную болезнь кистозной почки, цистинурию, индуцированную дасатинибом протеинурию невротического ряда, болезнь плотного осадка (MPGN 2 типа), болезнь Дента (X-сцепленный рецессивный нефролитиаз), ДНА-кристаллическую нефропатию, синдром диализного неравновесия, диабет и диабетическое заболевание почек, несахарный диабет, пищевые добавки и почечную

недостаточность, диффузный мезангиальный склероз, диурез, отравление бобами дженколя (дженколизм), синдром Дауна и болезнь почек, злоупотребление лекарственными средствами и болезнь почек, дублированный мочеточник, EAST-синдром, лихорадку Эбола и заболевание почек, смещенную почку, смещенный мочеточник, отек, опухание, болезнь Эрдгейма-Честера, болезнь Фабри, семейную гипокальциевую гиперкальциемию, синдром Фанкони, синдром Фрейзера, фибронектиновую гломерулопатию, фибриллярный гломерулонефрит и иммунотактоидную гломерулопатию, синдром Фрейли, перегрузку жидкостью, гиперволемию, фокально-сегментарный гломерулосклероз, очаговый склероз, очаговый гломерулосклероз, синдром Галлоуэя-Мовата, гигантско-клеточный (височный) артериит с участием почек, гестационную гипертензию, синдром Гительмана, гломерулярные болезни, гломерулярно-тубулярный рефлюкс, гликозурию, синдром Гудпасчура, нефропатию диеты с зелеными смузи, синдром HANAC, индуцированное препаратом Harvoni (ледипасвир с софосбувиром) повреждение почек, проглатывание красителя для волос и острое повреждение почек, подоцитопатию из-за хантавирусной инфекции, нефропатию теплового стресса, гематурию (кровь в моче), гемолитический уремический синдром (HUS), атипичный гемолитический уремический синдром (aHUS), гемофагоцитарный синдром, геморрагический цистит, геморрагическую лихорадку с почечным синдромом (HFRS, хантавирусная болезнь почек, корейская геморрагическая лихорадка, эпидемическая геморрагическая лихорадка, нефропатическая эпидемия), гемосидеринурию, гемосидероз, связанный с пароксизмальной ночной гемоглобинурией и гемолитической анемией, гепатическую гломерулопатию, болезнь окклюзии вен печени, синдром синусоидальной обструкции, ассоциированную с гепатитом С болезнь почек, ассоциированную с гепатоцитарным ядерным фактором 1 β болезнь почек, гепаторенальный синдром, травяные добавки и почечная недостаточность, высокогорный почечный синдром, высокое артериальное давление и почечная недостаточность, болезнь почек из-за ВИЧ-ассоциированных иммунных комплексов (HIVICK), ВИЧ-ассоциированную нефропатию (HIVAN), HNF1B-связанную аутосомно-доминантную тубулоинтестинальную болезнь почек, подковообразную почку (слияние почек), язву Ханнера, индуцированный гидроксихлорохином почечный фосфолипидоз, гиперальдостеронизм, гиперкальциемию, гиперкалиемию, гипермагниемию, гипернатриемию, гипероксалурию, гиперфосфатемию, гипокальциемию, васкулитный синдром мочеточника с гипокомплементацией, гипокалиемию, индуцированную гипокалиемией дисфункцию почек, гипокалемический периодический паралич, гипомагниемию, гипонатриемию, гипофосфатемию, гипофосфатемию у потребителей каннабиса, гипертонию, гипертонию, моногенную нефропатию из-за холодного чая, нефротоксичность ифосфамида, IgA нефропатию, IgG4 нефропатию, погружной диурез, связанный с терапией иммунных контрольных точек интерстициальный нефрит, связанную с инфликсимабом болезнь почек, интерстициальный цистит, синдром болезненного мочевого пузыря (анкетирование), интерстициальный нефрит, интерстициальный нефрит, кариомегалический синдром Ивемарка, нефропатию из-за вируса JC, синдром Жубера,

связанную с кетаминотоксичностью мочевого пузыря, камни в почках, нефролитиаз, токсичность чая комбуча, нефропатию из-за свинца и связанную со свинцом нефротоксичность, дефицит ацилтрансферазы лецитина холестерина (дефицит LCAT), лептоспирозную болезнь почек, болезнь отложения легких цепей, моноклональную иммуноглобулиновую болезнь отложения легких цепей, проксимальную тубулопатию легких цепей, синдром Лиддла, синдром Лайтвуда-Олбрайта, липопропротеиновую гломерулопатию, нефротоксичность лития, мутации LMX1B, вызванные наследственным FSGS, гематурию с болью в желчном пузыре, волчанку, системную красную волчанку, волчаночную почечную болезнь, волчаночный нефрит, волчаночный нефрит с серопозитивностью на антинейтрофильные цитоплазматические антитела, волчаночную подоцитопатию, ассоциированный с болезнью Лайма гломерулонефрит, непереносимость лизинурического белка, лизоцимную нефропатию, малярийную нефропатию, ассоциированную со злокачественным заболеванием почек, злокачественную гипертонию, малакоплакию, синдром Маккитрика-Вилока, MDMA (молли; экстази; 3,4-метилendioксиметамфетамин) и почечную недостаточность, меатальный стеноз уретры, медуллярную кистозную болезнь почек, ассоциированную с уролодулином нефропатию, ювенильную гиперинемическую нефропатию 1 типа, медуллярную губчатую почку, мегауретер, меламинаовую токсичность и почку, синдром MELAS, мембранно-пролиферативный гломерулонефрит, мембранную нефропатию, мембранно-подобную гломерулопатию с маскированными отложениями IgG каппа, мезоамериканскую нефропатию, метаболический ацидоз, метаболический алкалоз, связанную с метотрексатом почечную недостаточность, микроскопический полиангиит, молочно-щелочной синдром, болезнь минимальных изменений, значимую для почек моноклональную гаммопатию, диспротеинемию, токсичность при полоскании рта, MUC1 нефропатию, мультикистозную диспластическую почку, множественную миелому, миелолифоидные неоплазмы и гломерулопатию, синдром ногтей-надколенника, синдром NARP, нефрокальциноз, нефрогенный системный фиброз, нефроптоз (плавающая почка, почечный птоз), нефротический синдром, неврогенный мочевой пузырь, 9/11 и болезнь почек, узловой гломерулосклероз, негонококковый уретрит, синдром шелкунчика, олигомеганефронию, орофациодигитальный синдром, оротическую ацидурию, ортостатическую гипотонию, ортостатическую протеинурию, осмотический диурез, осмотический нефроз, синдром гиперстимуляции яичников, оксалатную нефропатию, почку Пейджа, папиллярный некроз, папиллоренальный синдром (колобома-почечный синдром, изолированная гипоплазия почек), мутации PARN и заболевание почек, парвовирус B19 и почку, перитонеально-почечный синдром, синдром ROEMS, задний уретральный клапан, подоцитную инфолдинговую гломерулопатию, постинфекционный гломерулонефрит, постстрептококковый гломерулонефрит, постинфекционный гломерулонефрит, атипичный постинфекционный гломерулонефрит (IgA-доминантный), имитирующее IgA-нефропатию заболевание, узелковый полиартерит, поликистозную болезнь почек, задние уретральные клапаны, постобструктивный диурез, преэклампсию, синдром инфузий пропофола,

пролиферативный гломерулонефрит с отложениями моноклональных IgG (болезнь Nasr), связанную с прополисом (пчелиная смола) почечную недостаточность, протеинурию (белок в моче), псевдогиперальдостеронизм, псевдогипобикарбонатемию, псевдогипопаратиреоз, легочно-почечный синдром, пиелонефрит (инфекция почек), пиелонефроз, пиридий и почечную недостаточность, радиационную нефропатию, ранолазин и почку, синдром возобновленного кормления, рефлюксную нефропатию, быстро прогрессирующий гломерулонефрит, почечный абсцесс, перинефральный абсцесс, почечный агенез, ассоциированное с микротромбами в дугообразной вене острое повреждение почки, аневризму почечной артерии, расслоение почечной артерии, спонтанный стеноз почечной артерии, почечно-клеточный рак, почечную кисту, почечную гипурикемию с вызванной упражнениями острой почечной недостаточностью, почечный инфаркт, почечную остеодистрофию, почечно-тубулярный ацидоз, мутации ренина и аутосомно-доминантное тубулоинтестинальное заболевание почек, ренин-секретирующие опухоли (опухоль юкстагломерулярных клеток), сброс осмостата, ретрокавальный мочеточник, ретроперитонеальный фиброз, рабдомиолиз, связанный с бариатрической хирургией рабдомиолиз, ассоциированную с ревматоидным артритом болезнь почек, саркоидозную болезнь почек, отложения солей, почечный и церебральный шистосомоз и гломерулярную болезнь, иммуно-костную дисплазию Шимке, склеродермический почечный кризис, змеевидный фибуло-поликистозный почечный синдром, синдром Экснера, серповидноклеточную нефропатию, воздействие оксида кремния и хроническую болезнь почек, болезнь почек шри-ланкийских фермеров, синдром Шегрена и почечную болезнь, употребление синтетических каннабиноидов и острое повреждение почек, заболевание почек после трансплантации гематопоетических клеток, связанное с трансплантацией стволовых клеток заболевание почек, синдром TAFRO, гипонатриемию из-за употребления чая и тостов, индуцированную тенофовиrom нефротоксичность, болезнь тонкой базальной мембраны, доброкачественную наследственную гематурию, тромбоцитарную микроангиопатию, ассоциированную с моноклональной гаммопатией, траншейный нефрит, тригонит, туберкулез, мочеполовую болезнь, туберозный склероз, тубулярную дисгенезию, тубулоинтестинальный нефрит вследствие иммунных комплексов из-за аутоантител к границе кистей проксимальных тубул, синдром опухолевого лизиса, уремию, уремическую оптическую нейропатию, кистозный уретерит, уретероцеле, уретральный карункул, стриктуру уретры, недержание мочи, инфекцию мочевого канала, непроходимость мочевого канала, мочеполовой свищ, ассоциированную с уромодулином болезнь почек, ассоциированную с ванкомицином канальцевую нефропатию, вазомоторную нефропатию, везикоинтестинальный свищ, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, VGEF-ингибирование и почечную тромботическую микроангиопатию, летучие анестетики и острое повреждение почек, болезнь фон Гиппеля-Линдау, макроглобулинемический гломерулонефрит Вальденстрома, связанную с варфарином нефропатию, укусы ос и острое повреждение почек, гранулематоз Вегенера, гранулематоз с полиангитом, вирус Западного Нила и

хроническую болезнь почек, синдром Вундерлиха, синдром Цельвегера или цереброгепаторенальный синдром.

78. Композиция по п. 61, причем 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 болезни и потери слуха в результате травмы.

79. Композиция по п. 61, причем заболевание глаз выбрано из группы, включающей в себя катаракту, глаукому, стресс эндоплазматического ретикулума (ER), аутофагический дефицит, возрастную макулярную дегенерацию (AMD) или диабетическую ретинопатию.

80. Композиция по любому из пп. 61-79, дополнительно содержащая второй агент для лечения нейродегенеративного заболевания, лейкодиistroфии, рака, воспалительного заболевания, аутоиммунного заболевания, вирусной инфекции, кожного заболевания, фиброзного заболевания, гемоглобинопатии, заболевания почек, состояния потери слуха, заболевания глаз, заболевания опорно-двигательного аппарата, метаболического заболевания, митохондриального заболевания, или заболевания или нарушения, связанного с нарушенной функцией eIF2B, eIF2 α или компонента пути eIF2 или пути ISR.

81. Композиция для применения при лечении заболевания, связанного с модуляцией активности или уровней eIF2B, активности или уровней eIF2 α , или активности или уровней компонента пути eIF2 или пути ISR, причем композиция содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрата, таутомер, N-оксид или стереоизомер, как описано в любом из пп. 1-59.

82. Композиция по п. 81, отличающаяся тем, что модуляция включает в себя увеличение активности или уровней eIF2B, увеличение активности или уровней eIF2 α или увеличение активности или уровней компонента пути eIF2 или пути ISR.

83. Композиция по п. 81, причем заболевание может вызывать мутация генной или белковой последовательности, родственной представителю пути eIF2.

84. Способ лечения рака у субъекта, способ включает введение субъекту соединения формулы (I) в комбинации с иммунотерапевтическим агентом.

По доверенности